

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

▼Bu ilaç ek izlemeye tabidir. Bu üçgen yeni güvenlik bilgisinin hızlı olarak belirlenmesini sağlayacaktır. Sağlık mesleği mensuplarının şüpheli advers reaksiyonları TÜFAM'a bildirmeleri beklenmektedir. Bakınız Bölüm 4.8 Advers reaksiyonlar nasıl raporlanır?

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

EMGALITY 120 mg/ml Enjeksiyonluk Çözelti İçeren Kullanıma Hazır Kalem

Steril

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Her bir kullanıma hazır kalem 1 ml içerisinde 120 mg galcanezumab içerir.

Galcanezumab Çin hamster overi (CHO) hücrelerinde üretilen bir rekombinant insan monoklonal antikordur.

Yardımcı maddeler:

Yardımcı maddelerin tamamı için 6.1'e bakınız

3. FARMASÖTİK FORM

Enjeksiyonluk çözelti içeren kullanıma hazır kalem

EMGALITY berrak cam şırınga içinde çözelti olarak sunulur. İlaç renksiz ya da hafif sarı olabilir.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

EMGALITY bir ayda en az 4 migrenli gün geçiren yetişkinlerde migren profilaksisi için endikedir.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji / uygulama sıklığı ve süresi:

Tedavi, migren tanı ve tedavisinde deneyimli hekimler tarafından başlatılmalıdır.

Önerilen doz; ilk olarak 240 mg'lık yükleme dozunu takiben ayda bir kez subkütan yoldan enjekte edilen 120 mg'dır.

Hastalara bir dozu atladıkları takdirde mümkün olan en kısa süre içinde enjeksiyon yapmaları ve sonrasında aylık dozlamaya devam etmeleri gerektiği söylenmelidir.

Tedavinin yararı tedavi başlanmasından 3 ay sonra değerlendirilmelidir. Tedavinin devamına ait karar hasta bazında verilmelidir. Tedavinin sürdürülmesi gerekliliğinin daha sonra düzenli olarak değerlendirilmesi önerilir.

Uygulama şekli:

Subkütan kullanım içindir.

Hasta, Kullanma Kılavuzunu takip ederek kendi kendine galcanezumab enjeksiyonu yapabilir. Galcanezumab abdomen, uyluk, üst kolun arka kısmı veya gluteal bölgeye subkütan yoldan enjekte edilir. Hastalar galcanezumabı eğitim aldıktan sonra ve sağlık personeli bunun uygun olacağını belirlerse kendilerine enjekte edebilirler. Uygulama için kapsamlı yönlendirmeler Kullanma Kılavuzu'nda verilmektedir

Özel popülasyona ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği

Hafif ila orta dereceli böbrek yetmezliği bulunan hastalarda doz ayarlaması yapılması gerekmemektedir (bkz. bölüm 5.2).

Karaciğer yetmezliği

Hafif ila orta dereceli karaciğer yetmezliği bulunan hastalarda doz ayarlaması yapılması gerekmemektedir (bkz. bölüm 5.2).

Pediyatrik popülasyon

Galcanezumab'ın 6 ila 18 yaş arası çocuklarda güvenlilik ve etkililiği henüz belirlenmemiştir. Bu konuyla ilgili veri yoktur.

Galcanezumab'ın 6 yaşından küçük çocuklardaki migrenin önlenmesi ile ilgili kullanımı bulunmamaktadır.

Geriatrik Popülasyon

Galcanezumab yaşlı hastalarda (>65 yaş) çalışılmamıştır. Galcanezumabın farmakokinetiği yaştan etkilenmediği için doz ayarlamasına gerek bulunmamaktadır.

4.3 Kontrendikasyonlar

Etkin maddeye veya bölüm 6.1’de listelenmiş olan yardımcı maddelerden herhangi birine karşı ciddi aşırı duyarlılık (hipersensitivite).

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Kardiyovasküler risk

Ciddi majör kardiyovasküler hastalığı olan hastalar, klinik çalışmalara dahil edilmemiştir (Bkz. Bölüm 5.1). Bu hastalar için güvenlik verisi bulunmamaktadır.

Ciddi aşırı duyarlılık

Ciddi aşırı duyarlılık reaksiyon gelişmesi halinde, galcanezumab uygulaması hemen durdurulmalı ve uygun tedavi başlatılmalıdır.

Bu tıbbi ürün her 120 mg dozunda 1 mmol (23 mg)’dan daha az sodyum ihtiva eder; yani aslında “sodyum içermez”.

Biyoteknolojik ürünlerin takip edilebilirliğinin sağlanması için uygulanan ürünün ticari ismi ve seri numarası mutlaka hasta dosyasına kaydedilmelidir.

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

İlaç etkileşim çalışması yapılmamıştır. Galcanezumabın özellikleri doğrultusunda farmakokinetik ilaç etkileşimleri beklenmemektedir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Hiçbir etkileşim çalışması yapılmamıştır.

Pediyatrik popülasyon:

Hiçbir etkileşim çalışması yapılmamıştır.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: B

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar / Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Çocuk doğurma potansiyeline sahip kadınların tedavi sırasında ve tedaviden sonra en az 5 ay süreyle etkili bir kontrasepsiyon yöntemi kullanmaları önerilir.

Gebelik dönemi

Gebe kadınlarda galcanezumab kullanımıyla ilgili veriler sınırlıdır. Hayvan çalışmalarında üreme toksisitesi ile ilgili doğrudan veya dolaylı herhangi bir zararlı etki gösterilmemiştir (bkz. bölüm 5.3). İnsanlarda immünoglobulinin (IgG) plasentaya geçtiği bilinmektedir. Tedbir amaçlı bir önlem olarak, gebelikte galcanezumab kullanımından kaçınılması tercih edilmelidir.

Laktasyon dönemi

Galcanezumabın insanlarda anne sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir. İnsanlarda IgG'nin doğumdan sonraki ilk birkaç günde anne sütüne geçtiği ve sonrasında kısa süre içinde düşük konsantrasyonlara indiği bilinmektedir; sonuç olarak, bu kısa süre zarfında anne sütü alan bebekler için bir risk olduğu göz önüne alınmalıdır. Daha sonra, emzirme döneminde galcanezumab kullanımı yalnızca klinik açıdan ihtiyaç duyulduğu durumlarda düşünülebilir.

Üreme yeteneği / Fertilite

Galcanezumabın insanlarda fertilite üzerine etkisi değerlendirilmemiştir. Hayvan çalışmalarında erkek ve dişi fertilitesi ile ilgili doğrudan veya dolaylı herhangi bir zararlı etki gösterilmemiştir (bkz. bölüm 5.3).

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Galcanezumabın araç ve makine kullanımı üzerinde minör etkileri olabilir. Galcanezumab uygulaması sonrasında vertigo görülebilir (Bkz. Bölüm 4.8).

4.8 İstenmeyen etkiler

Güvenlilik profilinin özeti

Migren profilaksisi ile ilgili klinik çalışmalarda 2500'ün üzerinde hasta galcanezumaba maruz kalmıştır. Plasebo kontrollü çift-kör faz 3 tedavi çalışmalarında, 1400'den fazla hasta galcanezumaba maruz kalmıştır. 279 hasta 12 ay maruz kalmıştır.

120 mg ve 240 mg dozunda raporlanan advers reaksiyonlar enjeksiyon bölgesinde ağrı (%10,1 / %11,6), enjeksiyon bölgesi reaksiyonları (%9,9 / %14,5), vertigo (%0,7 / %1,2 %), kabızlık (%1,0 / %1,5), kaşıntı (% 0,7 / 1,2%) ve ürtiker (%0,3 / %0,1) şeklindedir. Reaksiyonların çoğu hafif veya orta şiddettedir. Advers reaksiyonlar sebebi ile tedaviye devam etmeyen hastaların oranı % 2,5'den azdır.

Advers reaksiyonların tablo halindeki listesi

Tablo 1. Klinik çalışmalardaki advers reaksiyon listesi

Sıklık tahmini: Çok yaygın ($\geq 1/10$), yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$), yaygın olmayan ($\geq 1/1000$ ila $< 1/100$).

Sistem Organ Sınıfı	Çok yaygın	Yaygın	Yaygın olmayan
Kulak ve iç kulak hastalıkları		Vertigo	
Gastrointestinal hastalıkları		Kabızlık	
Deri ve deri altı doku hastalıkları		Kaşıntı	Ürtiker
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar	Enjeksiyon bölgesinde ağrı Enjeksiyon bölgesi reaksiyonları ^a		

^a En sık bildirilen terimler ($\geq 1\%$) aşağıdaki gibidir: Enjeksiyon bölgesi reaksiyonu, Enjeksiyon bölgesinde eritem, Enjeksiyon bölgesinde kaşıntı, Enjeksiyon bölgesinde morluk, Enjeksiyon bölgesinde şişme.

Seçili advers reaksiyonların tanımı

Enjeksiyon Bölgesinde Ağrı veya Enjeksiyon Bölgesi Reaksiyonları

Enjeksiyon bölgesiyle ilgili olayların çoğu hafif ila orta şiddette olmuş ve faz 3 çalışmalar sırasında galcanezumab maruziyeti kaydedilen hastaların %0,5'inden azı enjeksiyon bölgesi reaksiyonu nedeniyle tedaviye devam etmemiştir. Enjeksiyon bölgesi reaksiyonlarının büyük bölümü 1 gün içinde bildirilmiş ve ortalama 5 gün içerisinde düzelmiştir. Enjeksiyon bölgesinde ağrı bildiren hastaların %86'sında olay enjeksiyondan sonraki 1 saat içinde meydana gelmiş ve ortalama 1 gün içerisinde düzelmiştir. Faz 3 çalışmalar sırasında galcanezumaba maruz kalan hastaların yüzde birinde enjeksiyon bölgesinde şiddetli ağrı tecrübe edilmiştir.

Ürtiker

Ürtiker yaygın olarak gözükme de, galcanezumab ile ilgili klinik çalışmalarda ciddi ürtiker vakaları bildirilmiştir.

İmmünojenisite

Klinik çalışmalarda, ayda bir kez galcanezumab alan hastalarda çift-kör tedavi fazında, ilaca karşı antikor gelişme insidansı %4,8'dir (Biri hariç hepsinde in-vitro nötralizan aktivite görülmüştür).

12 ay tedaviyle, galcanezumab tedavisi alan hastaların %12,5'inde anti-ilac antikorları gelişmiş, bunların çoğunun düşük titreli olduğu ve *in vitro* koşullarda nötralizan aktivite testinin pozitif bulunduğu kaydedilmiştir. Bununla birlikte, anti-ilac antikorlarının varlığı galcanezumabın farmakokinetik özelliklerini, etkililiğini veya güvenliliğini etkilememiştir.

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr, e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99).

4.9 Doz aşımı ve tedavisi

İnsanlarda 600 mg'a varan dozlar doz sınırlayıcı toksisite olmaksızın subkütan olarak uygulanmıştır. Doz aşımı olduğu takdirde, hastanın advers reaksiyonlar ile ilgili her türlü bulgu ya da semptom bakımından izlenmesi ve derhal uygun semptomatik tedavinin başlatılması önerilir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Analjezikler ve diğer anti migren preparatları

ATC kodu: N02CD02

Etki mekanizması

Galcanzumab, kalsitonin gen ilişkili peptide (CGRP) bağlanarak biyolojik aktivitesini engelleyen bir insan IgG4 monoklonal antikorudur. Kandaki yüksek CGRP konsantrasyonları migren ataklarıyla ilişkilendirilmiştir.

Galcanzumab CGRP'ye yüksek afinite ($K_D = 31$ pM) ve yüksek özgüllükle bağlanmaktadır (ilgili peptidler adrenomedullin, amilin, kalsitonin ve intermedine kıyasla >10.000 kat).

Klinik etkililik ve güvenlilik

Galcanzumabın etkililiği ve güvenliliği yetişkin hastaların (N=2886) yer aldığı 3 faz 3, randomize, plasebo kontrollü, çift kör çalışmada incelenmiştir. İki epizodik migren çalışmasına (EVOLVE-1 ve EVOLVE-2), auralı veya aurasız migren tanısı için Baş Ağrısı Bozukluklarına İlişkin Uluslararası Sınıflandırma (ICHD) kriterlerini karşılayan, ayda 4-14 gün migren tipi baş ağrısı olan hastalar alınmıştır. Kronik migren çalışmasına (REGAIN), ICHD kriterlerini karşılayan, en az 8'i migren özellikleri sergilemek üzere ayda en az 15 gün kronik migreni olan hastalar dahil edilmiştir. Yakın zamanda akut kardiyovasküler olay (miyokardiyal enfarktüs, stabil olmayan anjina, koroner arter baypas ameliyatı, inme, derin ven trombozu dahil) gelişmiş olan ve/veya ciddi kardiyovasküler risk altında olduğu değerlendirilen hastalar galcanzumab klinik çalışmalarına dahil edilmemiştir. Ayrıca, 65 yaş üzeri hastalar da dahil edilmemiştir.

Hastalara plasebo veya galcanezumab 120 mg/ay (ilk ay için başlangıç yükleme dozu olarak 240 mg verildikten sonra) veya galcanezumab 240 mg/ay verilmiş ve migrenin akut tedavisi için ilaç kullanmalarına izin verilmiştir. Bu 3 çalışma genelinde, ortalama migren öyküsü süresi 20 ila 21 yıl olan ve ortalama yaşı 41 olan kadın hastalar ağırlıklıdır (>%83). Çalışmalar genelinde, hastaların üçte biri önceden en az 1 profilaktik migren tedavisinin etkililiğinde başarısızlık yaşamış ve hastaların yaklaşık %16'sı önceden en az 2 profilaktik migren tedavisinin etkililiğinde başarısızlık yaşamıştır.

Üç çalışmanın tamamında primer etkililik ölçütü, başlangıca göre aylık migren baş ağrısı olan günlerin sayısındaki (MHD) ortalama değişiktir. Yanıt oranı, çift kör tedavi dönemi boyunca aylık migren baş ağrısı olan günlerin sayısında azalmaya ilişkin önceden tanımlı bir eşiği ($\geq$ %50, $\geq$ %75 ve %100) karşılayan hastaların ortalama yüzdesidir. Migrenin fonksiyonel etkisi Migrene Spesifik Yaşam Kalitesi anketi (MSQ) versiyon 2.1 Rol Fonksiyonu-Kısıtlayıcı alanıyla ve Migren Yeti Yitimi Değerlendirme Ölçeği (MIDAS) ile değerlendirilmiştir. MSQ, migrenin iş veya günlük aktiviteler, aile ve arkadaşlarla ilişkiler, boş zaman aktiviteleri, verimlilik, konsantrasyon, enerji ve yorgunluk üzerine etkisini ölçer. Skorlama 0 ile 100 arasında değişmekte olup, yüksek puanlar daha az bozukluk anlamına gelmektedir, yani hastalar günlük aktivitelerine ilişkin performansta daha az kısıtlılık yaşamaktadır. MIDAS için, daha yüksek skorlar daha fazla yeti yitimine işaret eder. Başlangıçtaki MIDAS skorları EVOLVE-1 ve EVOLVE-2 çalışmalarındaki hastalarda migrenle ilgili şiddetli yeti yitimi (ortalama 33,1) ve REGAIN popülasyonunda migrenle ilgili çok şiddetli yeti yitimi (ortalama 67,2) olduğunu yansıtmıştır.

Epizodik migren

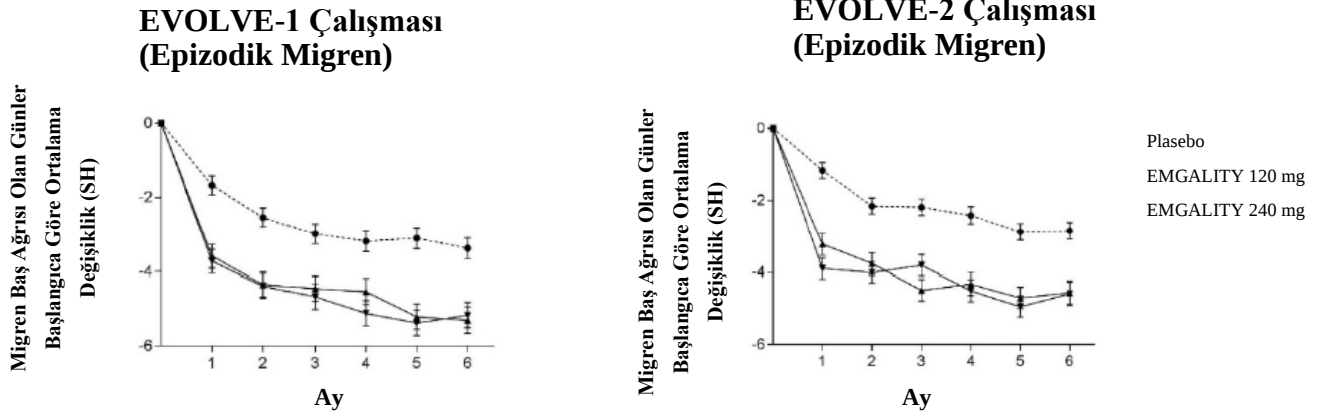
EVOLVE-1 ve EVOLVE-2 çalışmalarında 6 aylık, çift kör, plasebo kontrollü bir tedavi dönemi değerlendirilmiştir. Galcanezumab alan hastaların çift kör tedavi fazını tamamlama oranları %82,8 ila %87,7 arasında değişmiştir.

Galcanezumab 120 mg ve 240 mg tedavi grupları başlangıca göre MHD sayısında ortalama değişiklikte plaseboya kıyasla istatistiksel olarak anlamlı ve klinik açıdan önemli iyileşmeler sergilemiştir (bkz. Tablo 2). Galcanezumab tedavisi alan hastalarda yanıt oranları ve akut ilaç tedavisi gerektiren aylık MHD sayısındaki azalma, plasebo tedavisi uygulanan hastalara kıyasla daha yüksek olmuştur. Galcanezumab tedavisi alan hastalarda (MSQ Rol Fonksiyonu-Kısıtlayıcı alan skoruyla ölçülen) fonksiyonlar bakımından plasebo tedavisi alanlara kıyasla 1. aydan itibaren daha fazla iyileşme görülmüştür. Fonksiyonlarda klinik açıdan anlamlı iyileşme (yanıt verenlerin oranı MSQ Rol Fonksiyonu-Kısıtlayıcı alanına dayalıdır), plasebo tedavisi uygulanan hastalara kıyasla, galcanezumab tedavisi alan daha fazla sayıda hastada görülmüştür. 120 mg dozu, plaseboya göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yeti yitimi azalmasıyla ilişkilendirilmiştir.

Plasebo tedavisi alan hastalara kıyasla galcanezumab 120 mg veya 240 mg tedavisi alan hastalarda aylık MHD sayısı, 1. ayda ve 6. aya kadar takip eden tüm aylarda, başlangıca göre anlamlı derecede daha fazla azalmıştır (bkz. Şekil 1). Ayrıca, galcanezumab tedavisi alan

hastalarda (yükleme dozu 240 mg) 1.ay içerisinde, 1.haftada ve takip eden tüm haftalarda plasebo tedavisi alanlara kıyasla anlamlı derecede daha az sayıda haftalık MHD bildirmiştir.

Şekil 1 EVOLVE-1 ve EVOLVE-2 Çalışmalarında Aylık Migren Baş Ağrısı Olan Günlerde Zaman İçindeki Azalma



GMB 120 mg ve 240 mg için plaseboya kıyasla tüm aylarda $p < .001$

GMB 120 mg ve 240 mg için plaseboya kıyasla tüm aylarda $p < .001$

Tablo 2. Etkililik ve hasta tarafından bildirilen sonuç ölçütleri

	EVOLVE-1 – Epizodik Migren			EVOLVE-2 – Epizodik Migren		
	EMGALITY		Plasebo N = 425	EMGALITY		Plasebo N = 450
	120 mg N = 210	240 mg N = 208		120 mg N = 226	240 mg N = 220	
<u>Etkililik Sonuçları^a</u>						
MHD						
Başlangıç	9,21	9,14	9,08	9,07	9,06	9,19
Ortalama Değişiklik	-4,73	-4,57	-2,81	-4,29	-4,18	-2,28
Tedavi Farkı	-1,92	-1,76		-2,02	-1,90	
%95 GA	(-2,48, - 1,37)	(-2,31, - 1,20)		(-2,55, - 1,48)	(-2,44, - 1,36)	
P değeri	< .001 ^d	< .001 ^d		< .001 ^d	< .001 ^d	
≥%50 MHD Yanıt Verenler						
Yüzde oran, %	62,3	60,9	38,6	59,3	56,5	36,0
P değeri	< .001 ^d	< .001 ^d		< .001 ^d	< .001 ^d	
≥%75 MHD Yanıt Verenler						
Yüzde oran, %	38,8	38,5	19,3	33,5	34,3	17,8
P değeri	< .001 ^d	< .001 ^d		< .001 ^d	< .001 ^d	
%100 Yanıt Verenler						
Yüzde oran, %	15,6	14,6	6,2	11,5	13,8	5,7
P değeri	< .001 ^d	< .001 ^d		< .001 ^d	< .001 ^d	
Akut İlaç Kullanılan MHD						
Başlangıç	7,42	7,34	7,38	7,47	7,47	7,62

Ortalama Değişiklik	-3,96	-3,76	-2,15	-3,67	-3,63	-1,85
Tedavi Farkı	-1,81	-1,61		-1,82	-1,78	
%95 GA	(-2,28, -1,33)	(-2,09, -1,14)		(-2,29, -1,36)	(-2,25, -1,31)	
P değeri	< .001 ^d	< .001 ^d		< .001 ^d	< .001 ^d	
Hasta Tarafından Bildirilen Sonuç Ölçütleri						
MSQ Rol Fonksiyonu- Kısıtlayıcı Alan^b						
N	189	184	377	213	210	396
Başlangıç	51,39	48,76	52,92	52,47	51,71	51,35
Ortalama Değişiklik	32,43	32,09	24,69	28,47	27,04	19,65
Tedavi Farkı	7,74	7,40		8,82	7,39	
%95 GA	(5,20, 10,28)	(4,83, 9,97)		(6,33, 11,31)	(4,88, 9,90)	
P değeri	< .001 ^d	< .001 ^d		< .001 ^d	< .001 ^d	
MSQ Rol Fonksiyonu Kısıtlayıcı Alan Yanıtı Verenler^c						
N	189	184	377	213	210	396
Yüzde oran, %	63,5	69,6	47,2	58,2	60,0	43,4
P değeri	< .001 ^f	< .001 ^f		< .001 ^f	< .001 ^f	
MIDAS Toplam Skoru^e						
N	177	170	345	202	194	374
Başlangıç	32,93	36,09	31,84	30,87	32,75	34,25
Ortalama Değişiklik	-21,16	-20,06	-14,87	-21,17	-20,24	-12,02
Tedavi Farkı	-6,29	-5,19		-9,15	-8,22	
%95 GA	(-9,45, -3,13)	(-8,39, -1,98)		(-12,61, -5,69)	(-11,71, -4,72)	
P değeri	< .001 ^f	< .001 ^f		< .001 ^f	< .001 ^f	

N = hasta sayısı; %95GA= %95 güven aralığı.

^aEtkililik sonuçları 1-6. aylarda değerlendirilmiştir.

^b4-6. aylarda değerlendirilmiştir.

^c4-6. aylarda Epizodik Migren için ortalama ≥ 25 puan iyileşme elde edenler olarak tanımlanmıştır.

^dÇoklu karşılaştırmalar için ayarlama yapıldıktan sonra istatistiksel olarak anlamlıdır.

^e6. ayda değerlendirilmiştir.

^fÇoklu karşılaştırmalar için ayarlanmıştır.

EVOLVE-1 ve EVOLVE-2 çalışmalarının birleştirilmiş verilerine göre, etkililik nedenleriyle bir veya daha fazla profilaktik tedavinin başarısız olduğu hastalarda ortalama aylık MHD azalması için galcanezumab 120 mg ve plasebo arasında gözlenen tedavi farkı -2,69 gün ($p < 0,001$) iken, galcanezumab 240 mg ve plasebo arasında gözlenen fark -2,78 gündür ($p < 0,001$). İki veya daha fazla profilaktik tedavinin başarısız olduğu hastalarda galcanezumab 120 mg ve plasebo arasındaki tedavi farkı -2,64 gün ($p < 0,001$) iken, galcanezumab 240 mg ve plasebo arasındaki fark -3,04 gündür ($p < 0,001$).

Kronik Migren

REGAIN çalışması, 3 aylık, çift kör, plasebo kontrollü bir tedavi döneminin ardından 9 aylık açık etiketli uzatma döneminden oluşmaktadır. Hastaların yaklaşık %15'i protokolün migren profilaksisi için izin verdiği şekilde topiramat veya propranolol ile eşzamanlı tedaviye devam etmiştir. Galcanezumab alan hastaların çift kör tedavi fazını tamamlama oranları %95,3'dür.

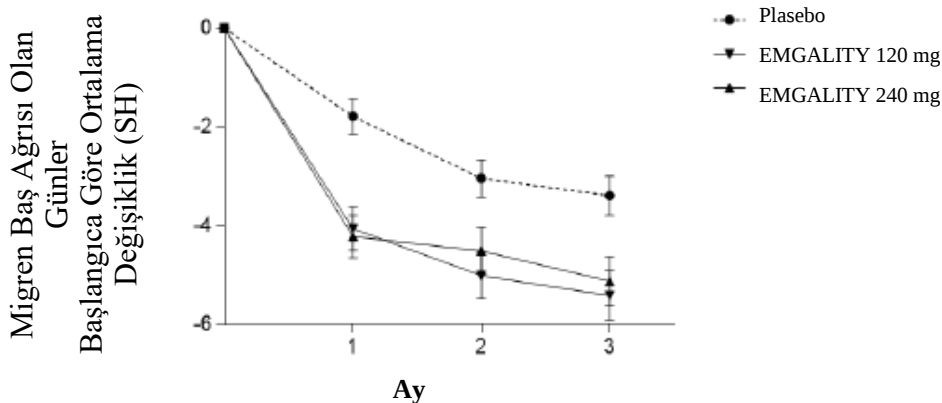
Galcanezumab 120 mg ve 240 mg tedavi grupları başlangıca göre plaseboya kıyasla MHD'de ortalama değişiklikte istatistiksel olarak ve klinik açıdan anlamlı iyileşmeler sergilemiştir (bkz. Tablo 3). Galcanezumab tedavisi alan hastalarda yanıt oranları plasebo tedavisi uygulanan hastalara kıyasla daha yüksek ve akut ilaç tedavisi alınan aylık MHD sayısındaki azalma daha büyük olmuştur.

Galcanezumab tedavisi alan hastalarda (MSQ Rol Fonksiyonu-Kısıtlayıcı alan skoruyla ölçülen) fonksiyonlar bakımından plasebo tedavisi alanlara kıyasla 1. aydan itibaren daha fazla iyileşme kaydedilmiştir. Plasebo tedavisi uygulanan hastalara kıyasla galcanezumab tedavisi alan daha fazla sayıda hasta fonksiyonlarda klinik açıdan anlamlı düzeyde iyileşme elde etmiştir (yanıt verenlerin oranı MSQ Rol Fonksiyonu-Kısıtlayıcı alanına dayalıdır). 120 mg'lık doz, plaseboya kıyasla istatistiksel olarak anlamlı derecede yeti yitimi azalmasıyla ilişkilendirilmiştir.

Plasebo tedavisi alan hastalara kıyasla galcanezumab, 120 mg veya 240 mg tedavisi alanlarda 1. ay ve 3. aya kadar sonraki tüm aylar için aylık MHD sayısında başlangıca göre ortalama azalmalar anlamlı derecede daha fazladır (bkz. Şekil 2). Ayrıca, galcanezumab tedavisi alan hastalar (yükleme dozu 240 mg) plasebo tedavisi alanlara kıyasla 1. aydaki 1. haftada ve sonraki tüm haftalarda anlamlı derecede daha az sayıda haftalık MHD göstermiştir.

Şekil 2 REGAIN Çalışmasında Aylık Migren Baş Ağrısı Olan Günlerde Zaman İçindeki Azalma

REGAIN Çalışması (Kronik Migren)



2. ayda GMB 240 mg için plaseboya kıyasla $p=.002$ hariç, GMB 120 mg ve 240 mg için plaseboya kıyasla tüm aylarda $p<.001$

Tablo 3. Etkililik ve hasta tarafından bildirilen sonuç ölçütleri

	REGAIN – Kronik Migren		
	Emgality		Plasebo N = 538
	120 mg N = 273	240 mg N = 274	
<u>Etkililik Sonuçları^a</u>			
MHD			
Başlangıç	19,36	19,17	19,55
Ortalama Değişiklik	-4,83	-4,62	-2,74
Tedavi Farkı	-2,09	-1,88	
%95 GA	(-2,92, -1,26)	(-2,71, -1,05)	
P değeri	<.001 ^c	<.001 ^c	
≥%50 MHD Yanıt Verenler			
Yüzde oran, %	27,6	27,5	15,4
P değeri	<.001 ^c	<.001 ^c	
≥%75 MHD Yanıt Verenler			
Yüzde oran, %	7,0	8,8	4,5
P değeri	.031 ^d	<.001 ^c	
%100 Yanıt Verenler			
Yüzde oran, %	0,7	1,3	0,5
P değeri	> .05 ^d	> .05 ^d	
Akut İlaç Kullanılan MHD			
Başlangıç	15,12	14,49	15,51
Ortalama Değişiklik	-4,74	-4,25	-2,23
Tedavi Farkı	-2,51	-2,01	
%95 GA	(-3,27, -1,76)	(-2,77, -1,26)	
P değeri	<.001 ^d	<.001 ^c	
<u>Hasta Tarafından Bildirilen Sonuç Ölçütleri^b</u>			
MSQ Rol Fonksiyonu-Kısıtlayıcı Alan^b			
N	252	253	494
Başlangıç	39,29	38,93	38,37
Ortalama Değişiklik	21,81	23,05	16,76
Tedavi Farkı	5,06	6,29	
%95 GA	(2,12, 7,99)	(3,03, 9,55)	
P değeri	<.001 ^d	<.001 ^c	
MSQ Rol Fonksiyonu Kısıtlayıcı Alan Yanıt Verenler			
N	252	253	494
Yüzde oran, %	64,3	64,8	54,1
P değeri	.003 ^e	.002 ^e	
MIDAS Toplam Skoru			
N	254	258	504
Başlangıç	62,46	69,17	68,66
Ortalama Değişiklik	-20,27	-17,02	-11,53
Tedavi Farkı	-8,74	-5,49	
%95 GA	(-16,39, -1,08)	(-13,10, 2,12)	
P değeri	.025 ^e	>.05 ^e	

N = hasta sayısı; %95GA= %95 güven aralığı.

^aEtkililik sonuçları 1-3. aylarda değerlendirilmiştir.

^bHasta tarafından bildirilen sonuçlar 3. ayda değerlendirilmiştir. MSQ rol fonksiyonu kısıtlayıcı alan yanıtı verenler 3. ayda Kronik Migren için $\geq 17,14$ puanlık iyileşme elde edilenler olarak tanımlanmıştır.

^cÇoklu karşılaştırmalar için ayarlama yapıldıktan sonra istatistiksel olarak anlamlıdır.

^dÇoklu karşılaştırmalar için ayarlama yapıldıktan sonra istatistiksel olarak anlamlı değildir.

^eÇoklu karşılaştırmalar için ayarlanmıştır.

Etkililik nedenleriyle bir veya daha fazla profilaktik tedavinin başarısız olduğu hastalarda ortalama aylık MHD azalması için galcanezumab 120 mg ve plasebo arasında gözlenen tedavi farkı -3,54 gün ($p<0,001$) olurken, galcanezumab 240 mg ve plasebo arasında gözlenen fark -1,37 gündür ($p<0,05$). İki veya daha fazla profilaktik tedavinin başarısız olduğu hastalarda galcanezumab 120 mg ve plasebo arasındaki tedavi farkı 4,48 gün ($p<0,001$) iken, galcanezumab 240 mg ve plasebo arasındaki fark -1,86 gündür ($p<0,01$).

Aşırı miktarda akut baş ağrısı ilacı kullanımı görülen hasta oranı başlangıçta %64'dür. Bu hastalarda MHD sayısındaki azalma bakımından galcanezumab 120 mg ve plasebo arasında gözlenen tedavi farkı -2,53 gün ($p<0,001$) iken, galcanezumab 240 mg ve plasebo arasında gözlenen fark -2,26 gündür ($p<0,001$).

Uzun süreli etkililik

Etkililik, epizodik veya kronik migrenli hastalara (başlangıçtaki ortalama aylık MHD sayısı 10.6 olmak üzere) galcanezumabın 120 mg/ay (ilk ay için başlangıç yükleme dozu olarak 240 mg verildikten sonra) veya 240 mg/ay verildiği açık etiketli bir çalışmada 1 yıla kadar korunmuştur. Hastaların %77,8'i tedavi dönemini tamamlamıştır. Aylık MHD sayısında başlangıca göre genel ortalama azalmanın tedavi fazı süresince 120 mg doz grubu için ortalama 5,6 gün, 240 mg doz grubu için ortalama 6,5 gündür. Çalışmayı tamamlayan hastaların %72'sinden fazlası 12. ayda MHD bakımından %50 azalma bildirmiştir. EVOLVE-1 ve EVOLVE-2 çalışmalarının birleştirilmiş verilerinde, galcanezumab tedavisi alan hastaların %19'undan fazlasında ≥ 50 yanıt, 1. aydan 6. aya kadar korunurken, plasebo uygulanan hastalar için bu oran %8 olmuştur ($p<0,001$).

5.2 Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler:

Emilim:

Popülasyon farmakokinetiği (FK) analizine göre, 240 mg'lık bir yükleme dozunu takiben galcanezumabın maksimum serum konsantrasyonu (C_{maks}) yaklaşık 30 $\mu\text{g/ml}$ (%27 değişim katsayısı [CV]) ve C_{maks} 'a kadar geçen süre doz sonrası 5 gündür.

Aylık 120 mg veya 240 mg dozlarıyla ulaşılan kararlı durum C_{maks} ($C_{maks, ss}$) sırasıyla yaklaşık 28 µg/ml (%35 CV) ve 54 µg/ml (%31 CV) olmuştur. 240 mg'lık yükleme dozundan sonra, 120 mg'lık aylık dozlamalar ile, galcanezumab $C_{maks, ss}$ 'a ulaşılmaktadır.

Enjeksiyon bölgesinin yeri (karın, uyluk, kalça ve kol) galcanezumabın emilimini anlamlı derecede etkilememiştir.

Dağılım:

Popülasyon FK analizine göre, galcanezumabın belirgin dağılım hacmi 7,3 L olmuştur.

Biyotransformasyon:

İnsan IgG4 monoklonal antikoru olan galcanezumabın, endojen IgG ile aynı şekilde katabolik yollar üzerinden küçük peptidlere ve amino asitlere parçalanması beklenir.

Eliminasyon:

Popülasyon FK analizine göre, galcanezumabın belirgin klerensi yaklaşık 0,008 L/saat, yarılanma ömrü ise 27 gündür.

Doğrusallık/doğrusal olmayan durum:

Galcanezumab maruziyeti dozla orantılı şekilde artar.

Dozların 5- 300 mg aralığında değiştiği bir popülasyon FK analizine göre emilim, belirgin klerens ve belirgin dağılım hacminin dozdan bağımsız olduğu saptanmıştır.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Yaş, Cinsiyet, Vücut Ağırlığı, Irk, Etnik Köken

Galcanezumabın belirgin klerensi veya belirgin dağılım hacmi üzerinde yaş (18'den 65 yaşa kadar), cinsiyet, vücut ağırlığı, ırk veya etnik köken kaynaklı ve klinik açıdan anlamlı etki görülmediği için, bu faktörlere göre doz ayarlama yapılması gerekli değildir.

Böbrek veya karaciğer yetmezliği

Böbrek veya karaciğer yetmezliğinin galcanezumabın farmakokinetiği üzerindeki etkilerini değerlendirmeye yönelik spesifik klinik farmakoloji çalışması yapılmamıştır. IgG monoklonal antikorunun renal eliminasyonu düşük düzeydedir. Benzer şekilde, IgG monoklonal antikorları temel olarak intraselüler katabolizmayla elimine edilir ve karaciğer yetmezliğinin galcanezumab klerensini etkilemesi beklenmemektedir. Popülasyon FK analizine göre, bilirubin konsantrasyonu veya Cockcroft-Gault kreatinin klerensi (aralık: 24 ila 308 mL/dk) galcanezumabın belirgin klerensini anlamlı derecede etkilememiştir.

5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri

Sıçanlarda ve sinomolqus maymunlarında tekrarlanan doz toksisite çalışmaları ve 240 mg dozunu alan hastalardaki klinik maruziyetin yaklaşık 10 ila 80 katı maruziyet düzeylerinin olduğu sinomolqus maymunlarıyla yapılan güvenlilik farmakoloji değerlendirmeleri, klinik dışı veriler insanlar için spesifik bir risk olduğunu göstermemiştir.

Galcanezumabın karsinojenik veya mutajenik potansiyelinin değerlendirilmesi için klinik dışı çalışma yapılmamıştır. Galcanezumab ile ilgili farmakoloji ve kronik toksikoloji çalışmalarında elde edilen veriler ve CGRP ile ilgili literatür değerlendirmesi doğrultusunda, galcanezumab ile kronik tedavinin karsinogenez riskini arttıracak herhangi bir kanıt yoktur.

Galcanezumab uygulanan sıçanlarda östrus döngüsü, sperm analizi veya çiftleşme ya da -üreme performansı gibi fertilite parametreleri üzerinde etki gözlenmemiştir (insanlarda 240 mg ile kaydedilen maruziyetin yaklaşık 4 ila 20 katı maruziyet düzeylerinde). Erkek fertilitesi çalışmasında, insanlarda 240 mg ile kaydedilen maruziyetin 4 katı maruziyetle sağ testis ağırlığı anlamlı derecede azalmıştır.

Sıçanlarda yapılan embriyo-fetal gelişimsel toksisite çalışmasında, insanlarda 240 mg ile kaydedilen maruziyetin yaklaşık 20 katı maruziyetle gestasyonun 20. gününde kısa kaburgalı fetus ve yavru sayısında artış, osifiye kaudal vertebraların ortalama sayısında azalma olmuştur. Bu bulgular maternal toksisite olmaksızın gözlenmiş ve galcanezumab ile ilgili olmakla birlikte advers olmayan etkiler kapsamında değerlendirilmiştir.

Tavşanlarda yapılan embriyo-fetal gelişimsel toksisite çalışmasında, insanlarda 240 mg ile kaydedilen maruziyetin yaklaşık 33 katı maruziyetle galcanezumab tedavisi uygulanan bir annenin erkek fetusunda gestasyonun 29. gününde kafatası anomalisi olduğu belirlenmiştir.

Sıçanlara postnatal 21 günden 90 güne kadar haftada iki kez galcanezumab uygulanan bir juvenil toksikoloji çalışmasında, insanlarda 240 mg ile kaydedilen maruziyetin yaklaşık 50 katı maruziyetle ilişkilendirilen sistemik etkiler toplam kemik mineral içeriğinde ve kemik mineral yoğunluğunda geri dönüşümlü, minimal, advers olmayan azalmalarla sınırlı olmuştur.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

L-histidin
L-Histidin hidroklorür monohidrat
Polisorbat 80
Sodyum Klorür
Enjeksiyonluk Su

6.2 Geçimsizlikler

Geçerli değil.

6.3 Raf ömrü

24 ay

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

Buzdolabında (2 °C – 8 °C’de) saklayınız.

Dondurmayınız.

Işıktan korumak için orijinal ambalajında saklayınız.

Çalkalamayınız. EMGALITY 30°C’yi aşmayan sıcaklıklarda buzdolabı dışında 7 güne kadar saklanabilir. Bu koşulların aşılması halinde, kullanıma hazır kalem kullanılmayıp, atılmalıdır.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

Kullanıma hazır enjeksiyon kalemi. Tip I berrak cam şırınga içinde 1 ml steril çözelti. Şırınga tek kullanımlık, tek dozluk bir enjeksiyon kalemi içindedir. Kullanıma hazır 1, 2 veya 3 kalem içeren ambalajları mevcuttur.

Kutu içerisinde yer alan iğne sadece subkütan enjeksiyon için uygundur.

6.6 Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Kullanma Kılavuzu

Ambalaj içinde yer alan enjeksiyon kalemiyle ilgili kullanma kılavuzuna dikkatlice uyulmalıdır. Kullanıma hazır kalem yalnızca tek kullanımlıktır.

Kullanıma hazır kalem, uygulama öncesinde görsel olarak incelenmelidir. Bulanıklık, renk değişimi ve partikül madde olması durumunda veya cihazın herhangi bir parçasının hasarlı olması durumunda, EMGALITY kullanılmamalıdır.

Çalkalamayınız.

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller “Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği” ve “Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmelik”lerine uygun olarak imha edilmedir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Lilly İlaç Ticaret Ltd Şti
Acıbadem Mah. Çeçen Sokak
Akasya Acıbadem Kent Etabı
A Blok Kat: 3
34660 Üsküdar / İstanbul
Tel: 0 216 554 00 00
Faks: 0 216 474 71 99

8. RUHSAT NUMARASI(LARI)

2021/72

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 24.03.2021

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ