

PRILOG I.
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Emgality 120 mg otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna napunjena brizgalica sadrži 120 mg galkanezumaba u 1 ml.

Galkanezumab je rekombinantno humanizirano monoklonsko protutijelo proizvedeno u stanicama jajnika kineskog hrčka.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Otopina za injekciju (injekcija).

Otopina je bistra te bezbojna do žućkasta.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Emgality je indiciran za profilaksu migrene u odraslih osoba koje imaju migrenu najmanje 4 dana mjesečno.

4.2 Doziranje i način primjene

Liječenje moraju započeti liječnici s iskustvom u dijagnosticiranju i liječenju migrene.

Doziranje

Preporučena doza je 120 mg galkanezumaba primijenjena supkutanom injekcijom jednom mjesečno, uz početnu udarnu dozu od 240 mg.

Bolesnike treba uputiti da propuštenu dozu injiciraju što je prije moguće, a zatim nastave primjenjivati lijek jednom mjesečno.

Korisne učinke liječenja treba ocijeniti unutar 3 mjeseca nakon početka liječenja. Odluku o nastavku liječenja treba donijeti za svakog bolesnika pojedinačno. Nakon toga se preporučuje redovita procjena potrebe za nastavkom liječenja.

Starije osobe (≥ 65 godina)

Informacije o primjeni u ispitanika u dobi od ≥ 65 godina su ograničene. Nije potrebno prilagođavati dozu jer dob ne utječe na farmakokinetiku galkanezumaba.

Oštećenje funkcije bubrega/oštećenje funkcije jetre

Nije potrebno prilagođavati dozu u bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem bubrežne funkcije ili oštećenjem jetrene funkcije (vidjeti dio 5.2).

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost galkanezumaba u djece u dobi od 6 do 18 godina nisu još ustanovljene. Nema dostupnih podataka.

Nema relevantne primjene galkanezumaba u djece mlađe od 6 godina za prevenciju migrene.

Način primjene

Supkutana primjena.

Bolesnik može samostalno injicirati galkanezumab pridržavajući se uputa za uporabu. Galkanezumab se primjenjuje supkutanom injekcijom u abdomen, bedro, stražnji dio nadlaktice ili glutealno područje. Nakon obuke bolesnici mogu samostalno injicirati galkanezumab ako zdravstveni radnik utvrdi da je to prikladno. Sveobuhvatne upute za primjenu navode se u uputi o lijeku.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Sljedivost

Kako bi se poboljšala sljedivost bioloških lijekova, potrebno je jasno zabilježiti naziv i broj serije primijenjenog lijeka.

Kardiovaskularni rizik

U klinička ispitivanja nisu bili uključeni bolesnici s određenim značajnim kardiovaskularnim bolestima (vidjeti dio 5.1). Nema dostupnih podataka o sigurnosti primjene lijeka u tih bolesnika.

Ozbiljna preosjetljivost

Zabilježene su ozbiljne reakcije preosjetljivosti, uključujući slučajeve anafilaksije, angioedema i urtikarije (vidjeti dio 4.8). Ozbiljne reakcije preosjetljivosti mogu se javiti unutar jednog dana nakon primjene galkanezumaba, no prijavljeni su slučajevi s odgođenim nastupom (u rasponu od više od 1 dana do 4 tjedna nakon primjene). Reakcije preosjetljivosti u nekim su slučajevima bile dugotrajne. Ako dođe do ozbiljne reakcije preosjetljivosti, potrebno je odmah prekinuti primjenu galkanezumaba i uvesti odgovarajuću terapiju (vidjeti dio 4.3). Bolesnike treba upozoriti na mogućnost reakcije preosjetljivosti s odgođenim nastupom i uputiti ih da se obrate liječniku.

Pomoćne tvari

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po dozi od 120 mg, tj. zanemarive količine natrija.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Nisu provedena ispitivanja interakcija s drugim lijekovima. S obzirom na značajke galkanezumaba ne očekuju se farmakokinetičke interakcije s drugim lijekovima.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Podaci o primjeni galkanezumaba u trudnica su ograničeni. Ispitivanja na životinjama ne ukazuju na izravne ni neizravne štetne učinke u smislu reproduktivne toksičnosti (vidjeti dio 5.3). Poznato je da humani imunoglobulin (IgG) prolazi kroz posteljicu barijeru. Kao mjera opreza, poželjno je izbjegavati primjenu galkanezumaba tijekom trudnoće.

Dojenje

Nije poznato izlučuje li se galkanezumab u majčino mlijeko. Poznato je da se humani IgG izlučuje u majčino mlijeko tijekom prvih nekoliko dana nakon poroda, a zatim njegova koncentracija ubrzo pada na nisku razinu. Stoga se ne može isključiti rizik za dojenče tijekom tog kratkog razdoblja. Nakon toga se primjena galkanezumaba tijekom dojenja može razmotriti samo ako je to klinički neophodno.

Plodnost

Nije se ocjenjivao učinak galkanezumaba na plodnost ljudi. Ispitivanja plodnosti provedena na životinjama ne ukazuju na štetne učinke na plodnost mužjaka i ženki (vidjeti dio 5.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Galkanezumab može malo utjecati na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Nakon primjene galkanezumaba može se javiti vrtoglavica (vidjeti dio 4.8).

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

U ispitivanjima profilakse migrene koja podržavaju početnu registraciju galkanezumaba lijeku je bilo izloženo više od 2500 bolesnika. Tijekom dvostruko slijepog razdoblja liječenja u sklopu placebom kontroliranih ispitivanja faze 3 galkanezumabu je bilo izloženo više od 1400 bolesnika. 279 bolesnika lijeku je bilo izloženo 12 mjeseci.

Nuspojave prijavljene kod primjene doza od 120 mg i 240 mg, u kliničkim ispitivanjima migrene, bile su bol na mjestu injiciranja (10,1%/11,6%), reakcije na mjestu injiciranja (9,9%/14,5%), vrtoglavica (0,7%/1,2%), konstipacija (1,0%/1,5%), pruritus (0,7%/1,2%) i urtikarija (0,3%/0,1%). Većina je reakcija bila blage ili umjerene težine. U tim je ispitivanjima manje od 2,5% bolesnika prekinulo liječenje zbog nuspojava.

Tablični prikaz nuspojava

Tablica 1: Popis nuspojava iz kliničkih ispitivanja i ispitivanja nakon stavljanja lijeka u promet

Procjena učestalosti: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\,000$ i $< 1/1000$).

Klasifikacije organskih sustava	Vrlo često	Često	Manje često	Rijetko
Poremećaji imunološkog sustava				anafilaksija angioedem
Poremećaji uha i labirinta		vrtoglavica		
Poremećaji probavnog sustava		konstipacija		
Poremećaji kože i potkožnog tkiva		pruritus osip	urtikarija	
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	bol na mjestu injiciranja reakcije na mjestu injiciranja ^a			

^a Najčešće prijavljeni pojmovi ($\geq 1\%$) bili su: reakcija na mjestu injiciranja, eritem na mjestu injiciranja, pruritus na mjestu injiciranja, stvaranje modrica na mjestu injiciranja, oticanje na mjestu injiciranja.

Opis odabranih nuspojava

Bol ili reakcije na mjestu injiciranja

Većina reakcija povezanih s mjestom injiciranja bila je blage do umjerene težine te je manje od 0,5% bolesnika izloženih galkanezumabu tijekom ispitivanja faze 3 prekinulo liječenje zbog reakcija na mjestu injiciranja. Reakcije na mjestu injiciranja većinom su bile prijavljene unutar jednog dana, a u prosjeku su se povlačile unutar 5 dana. U 86% bolesnika koji su prijavili bol na mjestu injiciranja reakcija je nastupila unutar jednog sata od injekcije, a u prosjeku se povukla za jedan dan. U jedan posto bolesnika koji su bili izloženi galkanezumabu tijekom ispitivanja faze 3 zabilježena je teška bol na mjestu injiciranja.

Urtikarija

Iako je urtikarija manje česta, u kliničkim su ispitivanjima galkanezumaba prijavljeni ozbiljni slučajevi urtikarije.

Imunogenost

U kliničkim je ispitivanjima incidencija razvoja protutijela na lijek tijekom dvostruko slijepog razdoblja liječenja iznosila 4,8% u bolesnika koji su primali galkanezumab jednom mjesečno (među tim je bolesnicima kod svih osim jednoga zabilježeno neutralizirajuće djelovanje *in vitro*). Nakon 12 mjeseci liječenja u do 12,5% bolesnika liječenih galkanezumabom razvila su se protutijela na lijek, koja su se u većini slučajeva javila u niskim titrima i bila pozitivna na neutralizirajuće djelovanje *in vitro*. Međutim, prisutnost protutijela na lijek nije utjecala na farmakokinetiku, djelotvornost ni sigurnost galkanezumaba.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V**.

4.9 Predoziranje

U ljudi su se primjenjivale supkutane doze do 600 mg bez nastupa toksičnosti koja bi ograničila dozu. U slučaju predoziranja preporučuje se nadzirati bolesnika zbog moguće pojave znakova ili simptoma nuspojava te odmah uvesti odgovarajuće simptomatsko liječenje.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: analgetici, antagonist peptida povezanog s kalcitoninskim genom (CGRP), ATK oznaka: N02CD02

Mehanizam djelovanja

Galkanezumab je humanizirano IgG4 monoklonsko protutijelo koje se vezuje za peptid povezan s kalcitoninskim genom (engl. *calcitonin gene-related peptide*, CGRP) i tako sprječava njegovu biološku aktivnost. Povišene koncentracije CGRP-a u krvi povezane su s napadajima migrene. Galkanezumab se vezuje za CGRP s visokim afinitetom ($K_D = 31$ pM) i visokom specifičnošću ($> 10\,000$ puta višom u odnosu na srodne peptide adrenomedulin, amilin, kalcitonin i intermedin).

Klinička djelotvornost i sigurnost

Djelotvornost i sigurnost galkanezumaba ispitivane su u 3 randomizirana, placebom kontrolirana, dvostruko slijepa ispitivanja faze 3, provedena u odraslih bolesnika (N = 2886). U 2 ispitivanja kod

epizodne migrene (EVOLVE-1 i EVOLVE-2) bili su uključeni bolesnici koji su zadovoljavali kriterije Međunarodne klasifikacije glavobolja (engl. *International Classification of Headache Disorders*, ICHD) za dijagnozu migrene s aurom ili bez nje i koji su imali migrensku glavobolju 4 do 14 dana mjesečno. Ispitivanje kod kronične migrene (REGAIN) obuhvatilo je bolesnike koji su zadovoljavali ICHD kriterije za kroničnu migrenu i koji su ≥ 15 dana mjesečno imali glavobolju, koja je najmanje 8 dana imala obilježja migrene. U klinička ispitivanja galkanezumaba nisu bili uključeni bolesnici koji su nedavno imali akutni kardiovaskularni događaj (uključujući infarkt miokarda, nestabilnu anginu, premoštenje koronarne arterije presatkom, moždani udar i duboku vensku trombozu) i/ili oni za koje se smatralo da su izloženi ozbiljnom kardiovaskularnom riziku. U ispitivanjima nisu sudjelovali ni bolesnici stariji od 65 godina.

Bolesnici su primali placebo, galkanezumab u dozi od 120 mg mjesečno (uz početnu udarnu dozu od 240 mg primijenjenu prvog mjeseca) ili galkanezumab u dozi od 240 mg mjesečno i mogli su uzimati lijekove za akutno liječenje migrene. U svim su trima ispitivanjima pretežno sudjelovale žene ($> 83\%$), srednja vrijednost dobi iznosila je 41 godinu, a prosječna povijest bolesti migrene 20 do 21 godinu. Približno trećina bolesnika u svim ispitivanjima nije uspješno odgovorila na najmanje jedno prethodno profilaktičko liječenje migrene zbog razloga povezanih s djelotvornošću, a približno 16% bolesnika u svim ispitivanjima nije uspješno odgovorilo na najmanje 2 prethodna profilaktička liječenja zbog razloga povezanih s djelotvornošću.

Primarna mjera ishoda za djelotvornost u svim je trima ispitivanjima bila ukupna srednja vrijednost promjene broja dana s migrenskom glavoboljom mjesečno (engl. *Migraine Headache Days*, MHD) od početka ispitivanja. Stopa odgovora je srednja vrijednost postotka bolesnika koji su dosegli definiranu donju graničnu vrijednost smanjenja broja dana s migrenskom glavoboljom mjesečno ($\geq 50\%$, $\geq 75\%$ i 100%) tijekom dvostruko slijepog razdoblja liječenja. Utjecaj migrene na funkcioniranje bolesnika ocjenjivao se na temelju rezultata za domenu funkcionalnih ograničenja prema verziji 2.1 Upitnika o kvaliteti života kod migrene (engl. *Migraine-Specific Quality of Life Questionnaire*, MSQ) i rezultata Upitnika za ocjenu onesposobljenosti uzrokovane migrenom (engl. *Migraine Disability Assessment*, MIDAS). MSQ mjeri utjecaj migrene na posao ili svakodnevne aktivnosti, odnose s obitelji i prijateljima, slobodno vrijeme, produktivnost, koncentraciju, energiju i umor. Ocjene se kreću u rasponu od 0 do 100, a veći rezultat ukazuje na manju onesposobljenost, odnosno manji broj ograničenja u obavljanju svakodnevnih aktivnosti. Kod MIDAS-a veći rezultat ukazuje na veću onesposobljenost. Početni MIDAS rezultati pokazali su tešku onesposobljenost uzrokovanu migrenom u bolesnika u ispitivanjima EVOLVE-1 i EVOLVE-2 (srednja vrijednost 33,1) i izrazito tešku onesposobljenost populacije bolesnika u ispitivanju REGAIN (srednja vrijednost 67,2).

Epizodna migrena

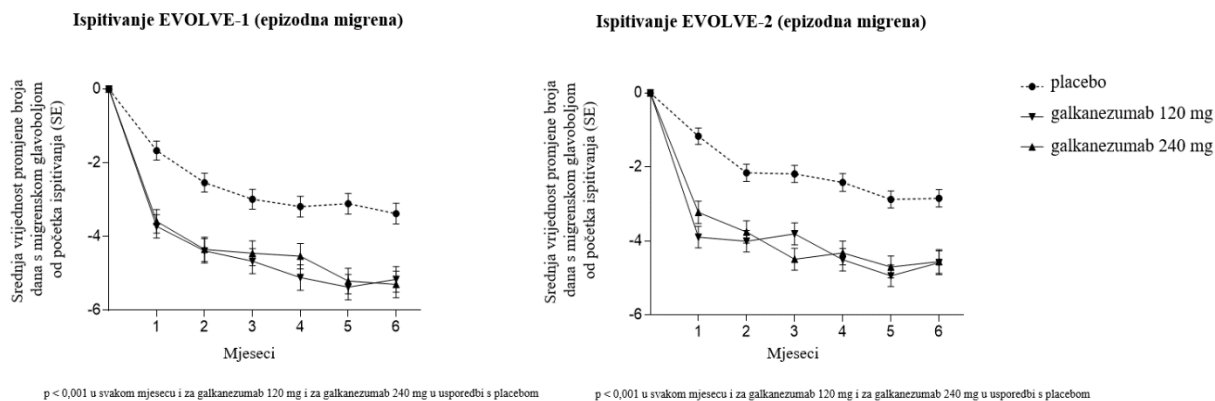
Ispitivanja EVOLVE-1 i EVOLVE-2 imala su 6-mjesečno, dvostruko slijepo, placebo kontrolirano razdoblje liječenja. Stopa dovršenja dvostruko slijepog razdoblja liječenja među bolesnicima koji su primali galkanezumab kretala se u rasponu od 82,8% do 87,7%.

I u skupini koja je primala galkanezumab u dozi od 120 mg i u onoj liječenoj galkanezumabom u dozi od 240 mg opaženo je statistički značajno i klinički važno poboljšanje od početka ispitivanja u usporedbi s placeboom s obzirom na srednju vrijednost promjene broja dana s migrenskom glavoboljom (vidjeti Tablicu 2). U odnosu na bolesnike koji su primali placebo, u bolesnika liječenih galkanezumabom zabilježena je veća stopa odgovora i veće smanjenje broja dana primjene akutne terapije za migrensku glavobolju mjesečno. U usporedbi s bolesnicima koji su primali placebo, oni liječeni galkanezumabom ostvarili su veće poboljšanje funkcioniranja (mjereno MSQ rezultatom za funkcionalna ograničenja), koje je opaženo već u 1. mjesecu. Veći broj bolesnika liječenih galkanezumabom ostvario je klinički značajnu razinu poboljšanja funkcioniranja (stopa odgovora prema MSQ rezultatu za funkcionalna ograničenja) u usporedbi s onima koji su primali placebo. Galkanezumab je bio povezan sa statistički značajnim smanjenjem onesposobljenosti u odnosu na placebo.

U usporedbi s bolesnicima koji su primali placebo, u bolesnika liječenih galkanezumabom u dozi od 120 mg ili 240 mg opažena je značajno veća srednja vrijednost smanjenja početnog broja dana s

migrenskom glavoboljom mjesečno u prvom i svakom sljedećem mjesecu do 6. mjeseca (vidjeti Sliku 1). Nadalje, u prvom su mjesecu bolesnici liječeni galkanezumabom (udarna doza od 240 mg) imali značajno manje dana s migrenskom glavoboljom tjedno u usporedbi s bolesnicima koji su primali placebo, i to u prvom i svakom sljedećem tjednu.

Slika 1: Smanjenje broja dana s migrenskom glavoboljom mjesečno tijekom vremena u ispitivanjima EVOLVE-1 i EVOLVE-2



Tablica 2: Djelotvornost i mjere ishoda koje su prijavili bolesnici

	EVOLVE-1 – epizodna migrena			EVOLVE-2 – epizodna migrena		
	Emgality		Placebo	Emgality		Placebo
	120 mg	240 mg		120 mg	240 mg	
	N = 210	N = 208	N = 425	N = 226	N = 220	N = 450
Ishodi za djelotvornost^a						
Broj dana s migrenskom glavoboljom						
Početna vrijednost	9,21	9,14	9,08	9,07	9,06	9,19
Srednja vrijednost promjene	-4,73	-4,57	-2,81	-4,29	-4,18	-2,28
Razlika između liječenja	-1,92	-1,76		-2,02	-1,90	
CI _{95%}	(-2,48, -1,37)	(-2,31, -1,20)		(-2,55, -1,48)	(-2,44, -1,36)	
P-vrijednost	< 0,001 ^d	< 0,001 ^d		< 0,001 ^d	< 0,001 ^d	
Bolesnici kod kojih je postignuto smanjenje broja dana s migrenskom glavoboljom za ≥ 50%						
Postotak, %	62,3	60,9	38,6	59,3	56,5	36,0
P-vrijednost	< 0,001 ^d	< 0,001 ^d		< 0,001 ^d	< 0,001 ^d	
Bolesnici kod kojih je postignuto smanjenje broja dana s migrenskom glavoboljom za ≥ 75%						
Postotak, %	38,8	38,5	19,3	33,5	34,3	17,8
P-vrijednost	< 0,001 ^d	< 0,001 ^d		< 0,001 ^d	< 0,001 ^d	
Bolesnici kod kojih je postignuto smanjenje broja dana s migrenskom glavoboljom za 100%						
Postotak, %	15,6	14,6	6,2	11,5	13,8	5,7
P-vrijednost	< 0,001 ^d	< 0,001 ^d		< 0,001 ^d	< 0,001 ^d	
Broj dana primjene akutne terapije za migrensku glavobolju						
Početna vrijednost	7,42	7,34	7,38	7,47	7,47	7,62
Srednja vrijednost promjene	-3,96	-3,76	-2,15	-3,67	-3,63	-1,85
Razlika između liječenja	-1,81	-1,61		-1,82	-1,78	
CI _{95%}	(-2,28, -1,33)	(-2,09, -1,14)		(-2,29, -1,36)	(-2,25, -1,31)	
P-vrijednost	< 0,001 ^d	< 0,001 ^d		< 0,001 ^d	< 0,001 ^d	
Mjere ishoda koje su prijavili bolesnici						
MSQ rezultat za funkcionalna ograničenja^b						
N	189	184	377	213	210	396
Početna vrijednost	51,39	48,76	52,92	52,47	51,71	51,35
Srednja vrijednost promjene	32,43	32,09	24,69	28,47	27,04	19,65
Razlika između liječenja	7,74	7,40		8,82	7,39	
CI _{95%}	(5,20, 10,28)	(4,83, 9,97)		(6,33, 11,31)	(4,88, 9,90)	
P-vrijednost	< 0,001 ^d	< 0,001 ^d		< 0,001 ^d	< 0,001 ^d	
Bolesnici s odgovorom prema MSQ rezultatu za funkcionalna ograničenja^c						
N	189	184	377	213	210	396
Postotak, %	63,5	69,6	47,2	58,2	60,0	43,4
P-vrijednost	< 0,001 ^f	< 0,001 ^f		< 0,001 ^f	< 0,001 ^f	
Ukupni MIDAS rezultat^e						
N	177	170	345	202	194	374

Početna vrijednost	32,93	36,09	31,84	30,87	32,75	34,25
Srednja vrijednost promjene	-21,16	-20,06	-14,87	-21,17	-20,24	-12,02
Razlika između liječenja	-6,29	-5,19		-9,15	-8,22	
CI _{95%}	(-9,45, -3,13)	(-8,39, -1,98)		(-12,61, -5,69)	(-11,71, -4,72)	
P-vrijednost	< 0,001 ^f	0,002 ^f		< 0,001 ^f	< 0,001 ^f	

N = broj bolesnika; CI_{95%} = 95% interval pouzdanosti.

^aIshodi za djelotvornost ocjenjivali su se tijekom razdoblja od 1. do 6. mjeseca

^bOcijenjeno tijekom razdoblja od 4. do 6. mjeseca.

^cDefinirani kao bolesnici s prosječnim poboljšanjem rezultata za epizodnu migrenu za ≥ 25 bodova tijekom razdoblja od 4. do 6. mjeseca.

^dStatistički značajno nakon prilagodbe za višestruke usporedbe.

^eOcijenjeno u 6. mjesecu.

^fNije prilagođeno za višestruke usporedbe.

Na temelju objedinjenih podataka iz ispitivanja EVOLVE-1 i EVOLVE-2, u bolesnika koji nisu uspješno odgovorili na jedno ili više profilaktičkih liječenja zbog razloga povezanih s djelotvornošću, razlika između liječenja s obzirom na smanjenje srednje vrijednosti broja dana s migrenskom glavoboljom mjesečno iznosila je -2,69 dana ($p < 0,001$) za galkanezumab 120 mg u odnosu na placebo te -2,78 dana ($p < 0,001$) za galkanezumab 240 mg u odnosu na placebo. U bolesnika koji nisu uspješno odgovorili na dva ili više profilaktičkih liječenja, razlika između galkanezumaba 120 mg i placeba iznosila je -2,64 dana ($p < 0,001$), dok je razlika između galkanezumaba 240 mg i placeba iznosila -3,04 dana ($p < 0,001$).

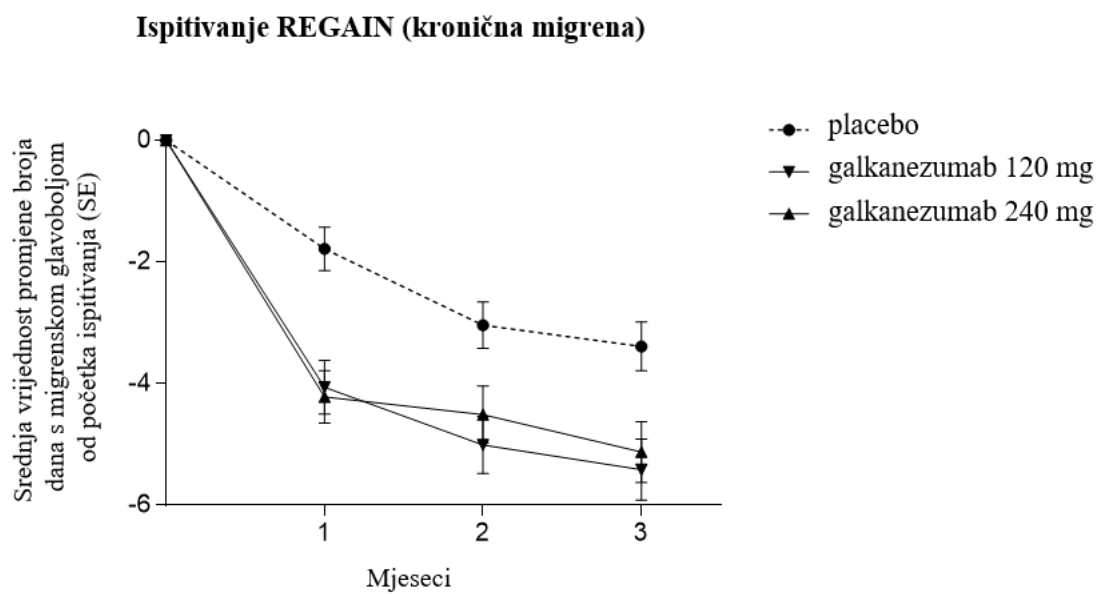
Kronična migrena

Ispitivanje REGAIN imalo je 3-mjesečno, dvostruko slijepo, placebo kontrolirano razdoblje liječenja, nakon kojeg je uslijedio 9-mjesečni otvoreni nastavak ispitivanja. Približno 15% bolesnika nastavilo je istodobno primjenjivati topiramata ili propranolol za profilaksu migrene kada je to bilo dopušteno planom ispitivanja. Stopa dovršetka dvostruko slijepog razdoblja liječenja među bolesnicima koji su primali galkanezumab iznosila je 95,3%.

I u skupini koja je primala galkanezumab u dozi od 120 mg i u onoj liječenoj galkanezumabom u dozi od 240 mg opaženo je statistički značajno i klinički važno poboljšanje u usporedbi s placeboom s obzirom na srednju vrijednost promjene broja dana s migrenskom glavoboljom od početka ispitivanja (vidjeti Tablicu 3). U odnosu na bolesnike koji su primali placebo, u bolesnika liječenih galkanezumabom zabilježena je veća stopa odgovora i veće smanjenje broja dana primjene akutne terapije za migrensku glavobolju mjesečno. U usporedbi s bolesnicima koji su primali placebo, oni liječeni galkanezumabom ostvarili su veće poboljšanje funkcioniranja (mjereno MSQ rezultatom za funkcionalna ograničenja), koje je opaženo već u 1. mjesecu. Veći broj bolesnika liječenih galkanezumabom ostvario je klinički značajnu razinu poboljšanja funkcioniranja (stopa odgovora prema MSQ rezultatu za funkcionalna ograničenja) u usporedbi s onima koji su primali placebo. Doza od 120 mg bila je povezana sa statistički značajnim smanjenjem onesposobljenosti u odnosu na placebo.

U usporedbi s bolesnicima koji su primali placebo, u bolesnika liječenih galkanezumabom u dozi od 120 mg ili 240 mg opažena je značajno veća srednja vrijednost smanjenja početnog broja dana s migrenskom glavoboljom mjesečno u prvom i svakom sljedećem mjesecu do 3. mjeseca (vidjeti Sliku 2). Nadalje, u prvom su mjesecu bolesnici liječeni galkanezumabom (udarna doza od 240 mg) imali značajno manje dana s migrenskom glavoboljom tjedno u usporedbi s bolesnicima koji su primali placebo, i to u prvom i svakom sljedećem tjednu.

Slika 2: Smanjenje broja dana s migrenskom glavoboljom mjesečno tijekom vremena u ispitivanju REGAIN



$p < 0,001$ u svakom mjesecu i za galkanezumab 120 mg i za galkanezumab 240 mg u usporedbi s placebo, osim u 2. mjesecu ($p=0,002$ za galkanezumab 240 mg u usporedbi s placebo)

Tablica 3: Djelotvornost i mjere ishoda koje su prijavili bolesnici

	REGAIN – kronična migrena		
	Emgality		Placebo N = 538
	120 mg N = 273	240 mg N = 274	
Ishodi za djelotvornost^a			
Broj dana s migrenskom glavoboljom			
Početna vrijednost	19,36	19,17	19,55
Srednja vrijednost promjene	-4,83	-4,62	-2,74
Razlika između liječenja	-2.09	-1.88	
CI ₉₅ %	(-2.92, -1.26)	(-2.71, -1.05)	
P-vrijednost	< 0,001 ^c	< 0,001 ^c	
Bolesnici kod kojih je postignuto smanjenje broja dana s migrenskom glavoboljom za ≥ 50%			
Postotak, %	27,6	27,5	15,4
P-vrijednost	< 0,001 ^c	< 0,001 ^c	
Bolesnici kod kojih je postignuto smanjenje broja dana s migrenskom glavoboljom za ≥ 75%			
Postotak, %	7,0	8,8	4,5
P-vrijednost	0,031 ^d	< 0,001 ^c	
Bolesnici kod kojih je postignuto smanjenje broja dana s migrenskom glavoboljom za 100%			
Postotak, %	0,7	1,3	0,5
P-vrijednost	> 0,05 ^d	> 0,05 ^d	
Broj dana primjene akutne terapije za migrensku glavobolju			
Početna vrijednost	15,12	14,49	15,51
Srednja vrijednost promjene	-4,74	-4,25	-2,23
Razlika između liječenja	-2.51	-2.01	
CI ₉₅ %	(-3.27, -1.76)	(-2.77, -1.26)	
P-vrijednost	< 0,001 ^d	< 0,001 ^c	
Mjere ishoda koje su prijavili bolesnici^b			
	-	-	-
MSQ rezultat za funkcionalna ograničenja			
N	252	253	494
Početna vrijednost	39,29	38,93	38,37
Srednja vrijednost promjene	21,81	23,05	16,76
Razlika između liječenja	5.06	6.29	
CI ₉₅ %	(2.12, 7.99)	(3.03, 9.55)	
P-vrijednost	< 0,001 ^d	< 0,001 ^c	
Bolesnici s odgovorom prema MSQ rezultatu za funkcionalna ograničenja			
N	252	253	494
Postotak, %	64,3	64,8	54,1
P-vrijednost	0,003 ^c	0,002 ^c	
Ukupni MIDAS rezultat			
N	254	258	504
Početna vrijednost	62,46	69,17	68,66
Srednja vrijednost promjene	-20,27	-17,02	-11,53
Razlika između liječenja	-8.74	-5.49	
CI ₉₅ %	(-16.39, -1.08)	(-13.10, 2.12)	
P-vrijednost	0.025 ^c	> 0.05 ^c	

N = broj bolesnika; CI₉₅% = 95% interval pouzdanosti.

^aIshodi za djelotvornost ocjenjivali su se tijekom razdoblja od 1. do 3. mjeseca

^bIshodi koje su prijavili bolesnici ocjenjivali su se u 3. mjesecu. Bolesnici s odgovorom prema MSQ rezultatu za funkcionalna ograničenja definirali su se kao bolesnici koji su ostvarili poboljšanje rezultata za kroničnu migrenu za $\geq 17,14$ bodova tijekom 3 mjeseca.

^cStatistički značajno nakon prilagodbe za višestruke usporedbe.

^dNije statistički značajno nakon prilagodbe za višestruke usporedbe.

^eNije prilagođeno za višestruke usporedbe.

U bolesnika koji nisu uspješno odgovorili na jedno ili više profilaktičkih liječenja zbog razloga povezanih s djelotvornošću, razlika između liječenja s obzirom na smanjenje srednje vrijednosti broja dana s migrenskom glavoboljom mjesečno iznosila je -3,54 dana ($p < 0,001$) za galkanezumab 120 mg u odnosu na placebo te -1,37 dana ($p < 0,05$) za galkanezumab 240 mg u odnosu na placebo. U bolesnika koji nisu uspješno odgovorili na dva ili više profilaktičkih liječenja, razlika između galkanezumaba 120 mg i placeba iznosila je -4,48 dana ($p < 0,001$), dok je razlika između galkanezumaba 240 mg i placeba iznosila -1,86 dana ($p < 0,01$).

U 64% bolesnika zabilježena je prekomjerna uporaba lijekova za akutno liječenje migrene na početku ispitivanja. U tih je bolesnika razlika između liječenja s obzirom na smanjenje broja dana s migrenskom glavoboljom iznosila -2,53 dana ($p < 0,001$) za galkanezumab 120 mg u odnosu na placebo te -2,26 dana ($p < 0,001$) za galkanezumab 240 mg u odnosu na placebo.

Dugoročna djelotvornost

Djelotvornost se održala do godinu dana u otvorenom ispitivanju u kojem su bolesnici s epizodnom ili kroničnom migrenom (s prosječno 10,6 dana s migrenskom glavoboljom mjesečno na početku ispitivanja) primali galkanezumab u dozi od 120 mg mjesečno (uz početnu udarnu dozu od 240 mg primijenjenu prvog mjeseca) ili u dozi od 240 mg mjesečno. Liječenje je dovršilo 77,8% bolesnika. Ukupna srednja vrijednost smanjenja prosječnog broja dana s migrenskom glavoboljom mjesečno tijekom razdoblja liječenja u odnosu na početak ispitivanja iznosila je 5,6 dana u skupini koja je primala dozu od 120 mg te 6,5 dana u skupini koja je primala dozu od 240 mg. Više od 72% bolesnika koji su dovršili ispitivanje prijavilo je smanjenje broja dana s migrenskom glavoboljom za 50% u 12. mjesecu. Na temelju objedinjenih podataka iz ispitivanja EVOLVE-1 i EVOLVE-2, odgovor u smislu smanjenja broja dana s migrenskom glavoboljom za $\geq 50\%$ održao se od 1. do 6. mjeseca u više od 19% bolesnika liječenih galkanezumabom naspram 8% bolesnika koji su primali placebo ($p < 0,001$).

Ispitivanje faze 3 u populaciji bolesnika koji prethodno nisu odgovorili na 2 - 4 kategorije lijekova za prevenciju migrene

Ispitivanje CONQUER, provedeno u bolesnika s epizodnom i kroničnom migrenom koji u prethodnih 10 godina nisu odgovorili na 2 - 4 kategorije profilaktičkih lijekova, podupire glavne nalaze iz prethodnih ispitivanja djelotvornosti kod migrene, tj. potvrđuje da je liječenje galkanezumabom dovelo do smanjenja srednje vrijednosti broja dana s migrenskom glavoboljom mjesečno (4,1 dan naspram 1,0 dana u skupini koja je primala placebo; $p < 0,0001$). Smanjenje srednje vrijednosti broja dana s migrenskom glavoboljom mjesečno opaženo je i unutar potpopulacija bolesnika s epizodnom migrenom (2,9 dana uz galkanezumab naspram 0,3 dana uz placebo; $p < 0,0001$) i kroničnom migrenom (5,9 dana uz galkanezumab naspram 2,2 dana uz placebo; $p < 0,0001$).

Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove odgodila je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja galkanezumaba u jednoj ili više podskupina pedijatrijske populacije u profilaksi migrenskih glavobolja (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Na temelju populacijske farmakokinetičke analize, maksimalna serumska koncentracija (C_{max}) galkanezumaba nakon primjene udarne doze od 240 mg iznosila je približno 30 $\mu\text{g/ml}$ (koeficijent

varijacije [engl. *coefficient of variation*, CV] 27 %), a vrijeme do postizanja C_{max} iznosilo je 5 dana od primjene doze.

Nakon primjene mjesečne doze od 120 mg ili 240 mg C_{max} u stanju dinamičke ravnoteže ($C_{max, ss}$) iznosio je približno 28 µg/ml (CV 35%) odnosno 54 µg/ml (CV 31%). $C_{max, ss}$ galkanezumaba kod primjene mjesečnih doza od 120 mg postiže se nakon udarne doze od 240 mg.

Mjesto injiciranja (abdomen, bedro, stražnjica ili nadlaktica) nije značajno utjecalo na apsorpciju galkanezumaba.

Distribucija

Na temelju populacijske farmakokinetičke analize, prividni volumen distribucije galkanezumaba iznosio je 7,3 l.

Biotransformacija

Budući da je galkanezumab humanizirano IgG4 monoklonsko protutijelo, očekuje se da će se kataboličkim putovima razgraditi na male peptide i aminokiseline na isti način kao i endogeni IgG.

Eliminacija

Na temelju populacijske farmakokinetičke analize, prividni klirens galkanezumaba iznosio je približno 0,008 l/h, dok je njegov poluvijek iznosio 27 dana.

Linearnost/nelinearnost

Izloženost galkanezumabu povećava se proporcionalno dozi.

Na temelju populacijske farmakokinetičke analize koja je obuhvatila doze u rasponu od 5 do 300 mg, brzina apsorpcije, prividni klirens i prividni volumen distribucije nisu ovisili o dozi.

Dob, spol, tjelesna težina, rasa, etničko podrijetlo

Nije potrebno prilagođavati dozu s obzirom na dob (18 - 65 godina), spol, tjelesnu težinu, rasu ili etničko podrijetlo, jer navedeni faktori nisu imali klinički značajnog utjecaja na prividni klirens ni prividni volumen distribucije galkanezumaba.

Oštećenje funkcije bubrega ili jetre

Nisu provedena posebna ispitivanja kliničke farmakologije kojima bi se ocijenili učinci oštećenja bubrežne i jetrene funkcije na farmakokinetiku galkanezumaba. IgG monoklonska protutijela u maloj se mjeri eliminiraju kroz bubrege. Slično tome, IgG monoklonska protutijela pretežno se eliminiraju unutarstaničnim katabolizmom, pa se ne očekuje da će oštećenje jetrene funkcije utjecati na klirens galkanezumaba. Na temelju populacijske farmakokinetičke analize, koncentracija bilirubina i klirens kreatinina izračunat Cockcroft-Gaultovom formulom (raspon: 24 - 308 ml/min) nisu značajno utjecali na prividni klirens galkanezumaba.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci nisu ukazali na poseban rizik za ljude na temelju ispitivanja toksičnosti ponovljenih doza provedenih na štakorima i makaki majmunima te ispitivanja sigurnosne farmakologije provedenih na makaki majmunima pri razinama izloženosti približno 10 - 80 puta većima od kliničkih razina izloženosti u bolesnika nakon primjene doze od 240 mg.

Nisu provedena neklinička ispitivanja kojima bi se ocijenio kancerogeni ili mutageni potencijal galkanezumaba. Na temelju podataka iz ispitivanja farmakologije i kronične toksičnosti

galkanezumaba, kao i ocjene literature o CGRP-u, nema dokaza koji bi ukazivali na to da bi kronično liječenje galkanezumabom moglo povećati rizik od kancerogeneze.

U štakora kojima je primijenjen galkanezumab (izloženost približno 4 do 20 puta veća od one u ljudi nakon primjene doze od 240 mg) nisu opaženi učinci na parametre plodnosti, kao što su estrusni ciklus i analiza sperme, kao ni učinci na parenje i reprodukciju. U ispitivanju plodnosti mužjaka zabilježeno je značajno smanjenje težine desnog testisa pri izloženosti 4 puta većoj od one u ljudi nakon primjene doze od 240 mg.

U ispitivanju toksičnih učinaka na embriofetalni razvoj štakora, 20. dana gestacije zabilježeno je povećanje broja fetusa i mladunaca s kratkim rebrima te smanjenje srednje vrijednosti broja osificiranih repnih kralježaka pri izloženosti približno 20 puta većoj od one u ljudi nakon primjene doze od 240 mg. Te su pojave opažene pri izloženosti koja nije bila toksična za majku i smatrale su se povezanim s galkanezumabom, ali ne i štetnim učincima.

U ispitivanju toksičnih učinaka na embriofetalni razvoj kunića, 29. dana gestacije, u jednog je fetusa muškog spola čija je majka dobivala galkanezumab, zabilježena anomalija lubanje pri izloženosti približno 33 puta većoj od one u ljudi nakon primjene doze od 240 mg.

U toksikološkom ispitivanju na juvenilnim štakorima kojima se galkanezumab primjenjivao dvaput tjedno od 21. do 90. dana nakon okota sistemski su učinci bili ograničeni na reverzibilna, minimalna smanjenja ukupnog mineralnog sadržaja i mineralne gustoće kosti, koja nisu bila štetna i koja su opažena pri izloženosti približno 50 puta većoj od one u ljudi nakon primjene doze od 240 mg.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

L-histidin
L-histidinklorid hidrat
polisorbat 80
natrijev klorid
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

2 godine

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u hladnjaku (2°C - 8°C).
Ne zamrzavati.
Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Emgality se može čuvati izvan hladnjaka tijekom najviše 7 dana na temperaturi do 30°C. Ako se ti uvjeti prekorače, napunjena brizgalica mora se baciti.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Prozirna staklena štrcaljka (staklo tipa I). Štrcaljka je uložena u jednodoznu brizgalicu za jednokratnu uporabu. Pakiranja od 1, 2 ili 3 napunjene brizgalice. Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Upute za uporabu

Moraju se pažljivo slijediti upute za uporabu brizgalice koje se nalaze u uputi o lijeku. Napunjena brizgalica namijenjena je samo za primjenu cijele doze.

Napunjenu brizgalicu treba vizualno pregledati prije uporabe. Emgality se ne smije primijeniti ako je otopina mutna, ako je promijenila boju, ako sadrži čestice ili ako bilo koji dio pomagala za primjenu izgleda oštećeno.

Ne smije se tresti.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Eli Lilly Nederland B.V., Orteliuslaan 1000, 3528 BD Utrecht, Nizozemska

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/18/1330/001

EU/1/18/1330/002

EU/1/18/1330/005

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 14. studeni 2018.

Datum posljednje obnove odobrenja: 1. rujna 2023.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <https://www.ema.europa.eu>.

1. NAZIV LIJEKA

Emgality 120 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna napunjena štrcaljka sadrži 120 mg galkanezumaba u 1 ml.

Galkanezumab je rekombinantno humanizirano monoklonsko protutijelo proizvedeno u stanicama jajnika kineskog hrčka.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Otopina za injekciju (injekcija).

Otopina je bistra te bezbojna do žućkasta.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Emgality je indiciran za profilaksu migrene u odraslih osoba koje imaju migrenu najmanje 4 dana mjesečno.

4.2 Doziranje i način primjene

Liječenje moraju započeti liječnici s iskustvom u dijagnosticiranju i liječenju migrene.

Doziranje

Preporučena doza je 120 mg galkanezumaba primijenjena supkutanom injekcijom jednom mjesečno, uz početnu udarnu dozu od 240 mg.

Bolesnike treba uputiti da propuštenu dozu injiciraju što je prije moguće, a zatim nastave primjenjivati lijek jednom mjesečno.

Korisne učinke liječenja treba ocijeniti unutar 3 mjeseca nakon početka liječenja. Odluku o nastavku liječenja treba donijeti za svakog bolesnika pojedinačno. Nakon toga se preporučuje redovita procjena potrebe za nastavkom liječenja.

Starije osobe (≥ 65 godina)

Informacije o primjeni u ispitanika u dobi od ≥ 65 godina su ograničene. Nije potrebno prilagođavati dozu jer dob ne utječe na farmakokinetiku galkanezumaba.

Oštećenje funkcije bubrega/oštećenje funkcije jetre

Nije potrebno prilagođavati dozu u bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem bubrežne funkcije ili oštećenjem jetrene funkcije (vidjeti dio 5.2).

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost galkanezumaba u djece u dobi od 6 do 18 godina nisu još ustanovljene. Nema dostupnih podataka.

Nema relevantne primjene galkanezumaba u djece mlađe od 6 godina za prevenciju migrene.

Način primjene

Supkutana primjena.

Bolesnik može samostalno injicirati galkanezumab pridržavajući se uputa za uporabu. Galkanezumab se primjenjuje supkutanom injekcijom u abdomen, bedro, stražnji dio nadlaktice ili glutealno područje. Nakon obuke bolesnici mogu samostalno injicirati galkanezumab ako zdravstveni radnik utvrdi da je to prikladno. Sveobuhvatne upute za primjenu navode se u uputi o lijeku.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Sljedivost

Kako bi se poboljšala sljedivost bioloških lijekova, potrebno je jasno zabilježiti naziv i broj serije primijenjenog lijeka.

Kardiovaskularni rizik

U klinička ispitivanja nisu bili uključeni bolesnici s određenim značajnim kardiovaskularnim bolestima (vidjeti dio 5.1). Nema dostupnih podataka o sigurnosti primjene lijeka u tih bolesnika.

Ozbiljna preosjetljivost

Zabilježene su ozbiljne reakcije preosjetljivosti, uključujući slučajeve anafilaksije, angioedema i urtikarije (vidjeti dio 4.8). Ozbiljne reakcije preosjetljivosti mogu se javiti unutar jednog dana nakon primjene galkanezumaba, no prijavljeni su slučajevi s odgođenim nastupom (u rasponu od više od 1 dana do 4 tjedna nakon primjene). Reakcije preosjetljivosti u nekim su slučajevima bile dugotrajne. Ako dođe do ozbiljne reakcije preosjetljivosti, potrebno je odmah prekinuti primjenu galkanezumaba i uvesti odgovarajuću terapiju (vidjeti dio 4.3). Bolesnike treba upozoriti na mogućnost reakcije preosjetljivosti s odgođenim nastupom i uputiti ih da se obrate liječniku.

Pomoćne tvari

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po dozi od 120 mg, tj. zanemarive količine natrija.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Nisu provedena ispitivanja interakcija s drugim lijekovima. S obzirom na značajke galkanezumaba ne očekuju se farmakokinetičke interakcije s drugim lijekovima.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Podaci o primjeni galkanezumaba u trudnica su ograničeni. Ispitivanja na životinjama ne ukazuju na izravne ni neizravne štetne učinke u smislu reproduktivne toksičnosti (vidjeti dio 5.3). Poznato je da humani imunoglobulin (IgG) prolazi kroz posteljicu barijeru. Kao mjera opreza, poželjno je izbjegavati primjenu galkanezumaba tijekom trudnoće.

Dojenje

Nije poznato izlučuje li se galkanezumab u majčino mlijeko. Poznato je da se humani IgG izlučuje u majčino mlijeko tijekom prvih nekoliko dana nakon poroda, a zatim njegova koncentracija ubrzo pada na nisku razinu. Stoga se ne može isključiti rizik za dojenče tijekom tog kratkog razdoblja. Nakon toga se primjena galkanezumaba tijekom dojenja može razmotriti samo ako je to klinički neophodno.

Plodnost

Nije se ocjenjivao učinak galkanezumaba na plodnost ljudi. Ispitivanja plodnosti provedena na životinjama ne ukazuju na štetne učinke na plodnost mužjaka i ženki (vidjeti dio 5.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Galkanezumab može malo utjecati na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Nakon primjene galkanezumaba može se javiti vrtoglavica (vidjeti dio 4.8).

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

U ispitivanjima profilakse migrene koja podržavaju početnu registraciju galkanezumaba lijeku je bilo izloženo više od 2500 bolesnika. Tijekom dvostruko slijepog razdoblja liječenja u sklopu placebom kontroliranih ispitivanja faze 3 galkanezumabu je bilo izloženo više od 1400 bolesnika. 279 bolesnika lijeku je bilo izloženo 12 mjeseci.

Nuspojave prijavljene kod primjene doza od 120 mg i 240 mg, u kliničkim ispitivanjima migrene, bile su bol na mjestu injiciranja (10,1%/11,6%), reakcije na mjestu injiciranja (9,9%/14,5%), vrtoglavica (0,7%/1,2%), konstipacija (1,0%/1,5%), pruritus (0,7%/1,2%) i urtikarija (0,3%/0,1%). Većina je reakcija bila blage ili umjerene težine. U tim je ispitivanjima manje od 2,5% bolesnika prekinulo liječenje zbog nuspojava.

Tablični prikaz nuspojava

Tablica 1: Popis nuspojava iz kliničkih ispitivanja i ispitivanja nakon stavljanja lijeka u promet

Procjena učestalosti: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\,000$ i $< 1/1000$).

Klasifikacije organskih sustava	Vrlo često	Često	Manje često	Rijetko
Poremećaji imunološkog sustava				anafilaksija angioedem
Poremećaji uha i labirinta		vrtoglavica		
Poremećaji probavnog sustava		konstipacija		
Poremećaji kože i potkožnog tkiva		pruritus osip	urtikarija	
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	bol na mjestu injiciranja reakcije na mjestu injiciranja ^a			

^a Najčešće prijavljeni pojmovi ($\geq 1\%$) bili su: reakcija na mjestu injiciranja, eritem na mjestu injiciranja, pruritus na mjestu injiciranja, stvaranje modrica na mjestu injiciranja, oticanje na mjestu injiciranja.

Opis odabranih nuspojava

Bol ili reakcije na mjestu injiciranja

Većina reakcija povezanih s mjestom injiciranja bila je blage do umjerene težine te je manje od 0,5% bolesnika izloženih galkanezumabu tijekom ispitivanja faze 3 prekinulo liječenje zbog reakcija na mjestu injiciranja. Reakcije na mjestu injiciranja većinom su bile prijavljene unutar jednog dana, a u prosjeku su se povlačile unutar 5 dana. U 86% bolesnika koji su prijavili bol na mjestu injiciranja reakcija je nastupila unutar jednog sata od injekcije, a u prosjeku se povukla za jedan dan. U jedan posto bolesnika koji su bili izloženi galkanezumabu tijekom ispitivanja faze 3 zabilježena je teška bol na mjestu injiciranja.

Urtikarija

Iako je urtikarija manje česta, u kliničkim su ispitivanjima galkanezumaba prijavljeni ozbiljni slučajevi urtikarije.

Imunogenost

U kliničkim je ispitivanjima incidencija razvoja protutijela na lijek tijekom dvostruko slijepog razdoblja liječenja iznosila 4,8% u bolesnika koji su primali galkanezumab jednom mjesečno (među tim je bolesnicima kod svih osim jednoga zabilježeno neutralizirajuće djelovanje *in vitro*). Nakon 12 mjeseci liječenja u do 12,5% bolesnika liječenih galkanezumabom razvila su se protutijela na lijek, koja su se u većini slučajeva javila u niskim titrima i bila pozitivna na neutralizirajuće djelovanje *in vitro*. Međutim, prisutnost protutijela na lijek nije utjecala na farmakokinetiku, djelotvornost ni sigurnost galkanezumaba.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V**.

4.9 Predoziranje

U ljudi su se primjenjivale supkutane doze do 600 mg bez nastupa toksičnosti koja bi ograničila dozu. U slučaju predoziranja preporučuje se nadzirati bolesnika zbog moguće pojave znakova ili simptoma nuspojava te odmah uvesti odgovarajuće simptomatsko liječenje.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: analgetici, antagonist peptida povezanog s kalcitoninskim genom (CGRP), ATK oznaka: N02CD02

Mehanizam djelovanja

Galkanezumab je humanizirano IgG4 monoklonsko protutijelo koje se vezuje za peptid povezan s kalcitoninskim genom (engl. *calcitonin gene-related peptide*, CGRP) i tako sprječava njegovu biološku aktivnost. Povišene koncentracije CGRP-a u krvi povezane su s napadajima migrene. Galkanezumab se vezuje za CGRP s visokim afinitetom ($K_D = 31 \text{ pM}$) i visokom specifičnošću ($> 10\,000$ puta višom u odnosu na srodne peptide adrenomedulin, amilin, kalcitonin i intermedin).

Klinička djelotvornost i sigurnost

Djelotvornost i sigurnost galkanezumaba ispitivane su u 3 randomizirana, placebom kontrolirana, dvostruko slijepa ispitivanja faze 3, provedena u odraslih bolesnika ($N = 2886$). U 2 ispitivanja kod

epizodne migrene (EVOLVE-1 i EVOLVE-2) bili su uključeni bolesnici koji su zadovoljavali kriterije Međunarodne klasifikacije glavobolja (engl. *International Classification of Headache Disorders*, ICHD) za dijagnozu migrene s aurom ili bez nje i koji su imali migrensku glavobolju 4 do 14 dana mjesečno. Ispitivanje kod kronične migrene (REGAIN) obuhvatilo je bolesnike koji su zadovoljavali ICHD kriterije za kroničnu migrenu i koji su ≥ 15 dana mjesečno imali glavobolju, koja je najmanje 8 dana imala obilježja migrene. U klinička ispitivanja galkanezumaba nisu bili uključeni bolesnici koji su nedavno imali akutni kardiovaskularni događaj (uključujući infarkt miokarda, nestabilnu anginu, premoštenje koronarne arterije presatkom, moždani udar i duboku vensku trombozu) i/ili oni za koje se smatralo da su izloženi ozbiljnom kardiovaskularnom riziku. U ispitivanjima nisu sudjelovali ni bolesnici stariji od 65 godina.

Bolesnici su primali placebo, galkanezumab u dozi od 120 mg mjesečno (uz početnu udarnu dozu od 240 mg primijenjenu prvog mjeseca) ili galkanezumab u dozi od 240 mg mjesečno i mogli su uzimati lijekove za akutno liječenje migrene. U svim su trima ispitivanjima pretežno sudjelovale žene ($> 83\%$), srednja vrijednost dobi iznosila je 41 godinu, a prosječna povijest bolesti migrene 20 do 21 godinu. Približno trećina bolesnika u svim ispitivanjima nije uspješno odgovorila na najmanje jedno prethodno profilaktičko liječenje migrene zbog razloga povezanih s djelotvornošću, a približno 16% bolesnika u svim ispitivanjima nije uspješno odgovorilo na najmanje 2 prethodna profilaktička liječenja zbog razloga povezanih s djelotvornošću.

Primarna mjera ishoda za djelotvornost u svim je trima ispitivanjima bila ukupna srednja vrijednost promjene broja dana s migrenskom glavoboljom mjesečno (engl. *Migraine Headache Days*, MHD) od početka ispitivanja. Stopa odgovora je srednja vrijednost postotka bolesnika koji su dosegli definiranu donju graničnu vrijednost smanjenja broja dana s migrenskom glavoboljom mjesečno ($\geq 50\%$, $\geq 75\%$ i 100%) tijekom dvostruko slijepog razdoblja liječenja. Utjecaj migrene na funkcioniranje bolesnika ocjenjivao se na temelju rezultata za domenu funkcionalnih ograničenja prema verziji 2.1 Upitnika o kvaliteti života kod migrene (engl. *Migraine-Specific Quality of Life Questionnaire*, MSQ) i rezultata Upitnika za ocjenu onesposobljenosti uzrokovane migrenom (engl. *Migraine Disability Assessment*, MIDAS). MSQ mjeri utjecaj migrene na posao ili svakodnevne aktivnosti, odnose s obitelji i prijateljima, slobodno vrijeme, produktivnost, koncentraciju, energiju i umor. Ocjene se kreću u rasponu od 0 do 100, a veći rezultat ukazuje na manju onesposobljenost, odnosno manji broj ograničenja u obavljanju svakodnevnih aktivnosti. Kod MIDAS-a veći rezultat ukazuje na veću onesposobljenost. Početni MIDAS rezultati pokazali su tešku onesposobljenost uzrokovanu migrenom u bolesnika u ispitivanjima EVOLVE-1 i EVOLVE-2 (srednja vrijednost 33,1) i izrazito tešku onesposobljenost populacije bolesnika u ispitivanju REGAIN (srednja vrijednost 67,2).

Epizodna migrena

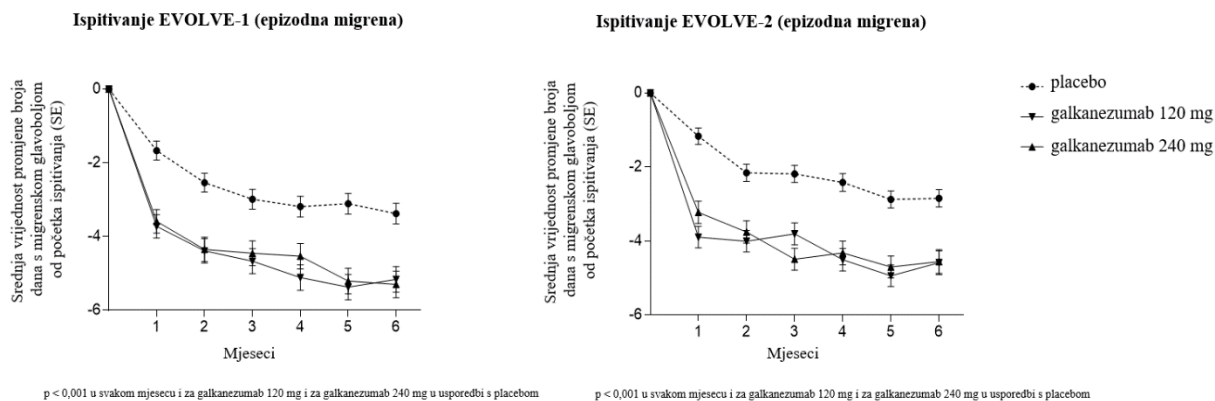
Ispitivanja EVOLVE-1 i EVOLVE-2 imala su 6-mjesečno, dvostruko slijepo, placebo kontrolirano razdoblje liječenja. Stopa dovršenja dvostruko slijepog razdoblja liječenja među bolesnicima koji su primali galkanezumab kretala se u rasponu od 82,8% do 87,7%.

I u skupini koja je primala galkanezumab u dozi od 120 mg i u onoj liječenoj galkanezumabom u dozi od 240 mg opaženo je statistički značajno i klinički važno poboljšanje od početka ispitivanja u usporedbi s placeboom s obzirom na srednju vrijednost promjene broja dana s migrenskom glavoboljom (vidjeti Tablicu 2). U odnosu na bolesnike koji su primali placebo, u bolesnika liječenih galkanezumabom zabilježena je veća stopa odgovora i veće smanjenje broja dana primjene akutne terapije za migrensku glavobolju mjesečno. U usporedbi s bolesnicima koji su primali placebo, oni liječeni galkanezumabom ostvarili su veće poboljšanje funkcioniranja (mjereno MSQ rezultatom za funkcionalna ograničenja), koje je opaženo već u 1. mjesecu. Veći broj bolesnika liječenih galkanezumabom ostvario je klinički značajnu razinu poboljšanja funkcioniranja (stopa odgovora prema MSQ rezultatu za funkcionalna ograničenja) u usporedbi s onima koji su primali placebo. Galkanezumab je bio povezan sa statistički značajnim smanjenjem onesposobljenosti u odnosu na placebo.

U usporedbi s bolesnicima koji su primali placebo, u bolesnika liječenih galkanezumabom u dozi od 120 mg ili 240 mg opažena je značajno veća srednja vrijednost smanjenja početnog broja dana s

migrenskom glavoboljom mjesečno u prvom i svakom sljedećem mjesecu do 6. mjeseca (vidjeti Sliku 1). Nadalje, u prvom su mjesecu bolesnici liječeni galkanezumabom (udarna doza od 240 mg) imali značajno manje dana s migrenskom glavoboljom tjedno u usporedbi s bolesnicima koji su primali placebo, i to u prvom i svakom sljedećem tjednu.

Slika 1: Smanjenje broja dana s migrenskom glavoboljom mjesečno tijekom vremena u ispitivanjima EVOLVE-1 i EVOLVE-2



Tablica 2: Djelotvornost i mjere ishoda koje su prijavili bolesnici

	EVOLVE-1 – epizodna migrena			EVOLVE-2 – epizodna migrena		
	Emgality		Placebo	Emgality		Placebo
	120 mg	240 mg		120 mg	240 mg	
	N = 210	N = 208	N = 425	N = 226	N = 220	N = 450
Ishodi za djelotvornost^a						
Broj dana s migrenskom glavoboljom						
Početna vrijednost	9,21	9,14	9,08	9,07	9,06	9,19
Srednja vrijednost promjene	-4,73	-4,57	-2,81	-4,29	-4,18	-2,28
Razlika između liječenja	-1,92	-1,76		-2,02	-1,90	
CI _{95%}	(-2,48, -1,37)	(-2,31, -1,20)		(-2,55, -1,48)	(-2,44, -1,36)	
P-vrijednost	< 0,001 ^d	< 0,001 ^d		< 0,001 ^d	< 0,001 ^d	
Bolesnici kod kojih je postignuto smanjenje broja dana s migrenskom glavoboljom za ≥ 50%						
Postotak, %	62,3	60,9	38,6	59,3	56,5	36,0
P-vrijednost	< 0,001 ^d	< 0,001 ^d		< 0,001 ^d	< 0,001 ^d	
Bolesnici kod kojih je postignuto smanjenje broja dana s migrenskom glavoboljom za ≥ 75%						
Postotak, %	38,8	38,5	19,3	33,5	34,3	17,8
P-vrijednost	< 0,001 ^d	< 0,001 ^d		< 0,001 ^d	< 0,001 ^d	
Bolesnici kod kojih je postignuto smanjenje broja dana s migrenskom glavoboljom za 100%						
Postotak, %	15,6	14,6	6,2	11,5	13,8	5,7
P-vrijednost	< 0,001 ^d	< 0,001 ^d		< 0,001 ^d	< 0,001 ^d	
Broj dana primjene akutne terapije za migrensku glavobolju						
Početna vrijednost	7,42	7,34	7,38	7,47	7,47	7,62
Srednja vrijednost promjene	-3,96	-3,76	-2,15	-3,67	-3,63	-1,85
Razlika između liječenja	-1,81	-1,61		-1,82	-1,78	
CI _{95%}	(-2,28, -1,33)	(-2,09, -1,14)		(-2,29, -1,36)	(-2,25, -1,31)	
P-vrijednost	< 0,001 ^d	< 0,001 ^d		< 0,001 ^d	< 0,001 ^d	
Mjere ishoda koje su prijavili bolesnici						
MSQ rezultat za funkcionalna ograničenja^b						
N	189	184	377	213	210	396
Početna vrijednost	51,39	48,76	52,92	52,47	51,71	51,35
Srednja vrijednost promjene	32,43	32,09	24,69	28,47	27,04	19,65
Razlika između liječenja	7,74	7,40		8,82	7,39	
CI _{95%}	(5,20, 10,28)	(4,83, 9,97)		(6,33, 11,31)	(4,88, 9,90)	
P-vrijednost	< 0,001 ^d	< 0,001 ^d		< 0,001 ^d	< 0,001 ^d	
Bolesnici s odgovorom prema MSQ rezultatu za funkcionalna ograničenja^c						
N	189	184	377	213	210	396
Postotak, %	63,5	69,6	47,2	58,2	60,0	43,4
P-vrijednost	< 0,001 ^f	< 0,001 ^f		< 0,001 ^f	< 0,001 ^f	
Ukupni MIDAS rezultat^e						
N	177	170	345	202	194	374

Početna vrijednost	32,93	36,09	31,84	30,87	32,75	34,25
Srednja vrijednost promjene	-21,16	-20,06	-14,87	-21,17	-20,24	-12,02
Razlika između liječenja	-6,29	-5,19		-9,15	-8,22	
CI _{95%}	(-9,45, -3,13)	(-8,39, -1,98)		(-12,61, -5,69)	(-11,71, -4,72)	
P-vrijednost	< 0,001 ^f	0,002 ^f		< 0,001 ^f	< 0,001 ^f	

N = broj bolesnika; CI_{95%} = 95% interval pouzdanosti.

^aIshodi za djelotvornost ocjenjivali su se tijekom razdoblja od 1. do 6. mjeseca

^bOcijenjeno tijekom razdoblja od 4. do 6. mjeseca.

^cDefinirani kao bolesnici s prosječnim poboljšanjem rezultata za epizodnu migrenu za ≥ 25 bodova tijekom razdoblja od 4. do 6. mjeseca.

^dStatistički značajno nakon prilagodbe za višestruke usporedbe.

^eOcijenjeno u 6. mjesecu.

^fNije prilagođeno za višestruke usporedbe.

Na temelju objedinjenih podataka iz ispitivanja EVOLVE-1 i EVOLVE-2, u bolesnika koji nisu uspješno odgovorili na jedno ili više profilaktičkih liječenja zbog razloga povezanih s djelotvornošću, razlika između liječenja s obzirom na smanjenje srednje vrijednosti broja dana s migrenskom glavoboljom mjesečno iznosila je -2,69 dana ($p < 0,001$) za galkanezumab 120 mg u odnosu na placebo te -2,78 dana ($p < 0,001$) za galkanezumab 240 mg u odnosu na placebo. U bolesnika koji nisu uspješno odgovorili na dva ili više profilaktičkih liječenja, razlika između galkanezumaba 120 mg i placeba iznosila je -2,64 dana ($p < 0,001$), dok je razlika između galkanezumaba 240 mg i placeba iznosila -3,04 dana ($p < 0,001$).

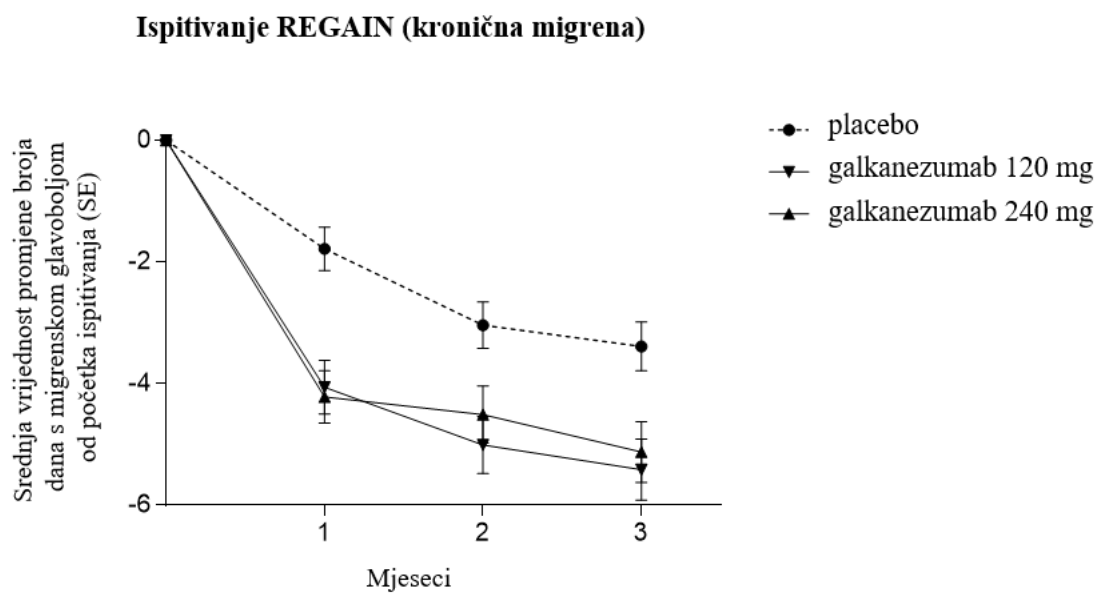
Kronična migrena

Ispitivanje REGAIN imalo je 3-mjesečno, dvostruko slijepo, placebo kontrolirano razdoblje liječenja, nakon kojeg je uslijedio 9-mjesečni otvoreni nastavak ispitivanja. Približno 15% bolesnika nastavilo je istodobno primjenjivati topiramata ili propranolol za profilaksu migrene kada je to bilo dopušteno planom ispitivanja. Stopa dovršetka dvostruko slijepog razdoblja liječenja među bolesnicima koji su primali galkanezumab iznosila je 95,3%.

I u skupini koja je primala galkanezumab u dozi od 120 mg i u onoj liječenoj galkanezumabom u dozi od 240 mg opaženo je statistički značajno i klinički važno poboljšanje u usporedbi s placeboom s obzirom na srednju vrijednost promjene broja dana s migrenskom glavoboljom od početka ispitivanja (vidjeti Tablicu 3). U odnosu na bolesnike koji su primali placebo, u bolesnika liječenih galkanezumabom zabilježena je veća stopa odgovora i veće smanjenje broja dana primjene akutne terapije za migrensku glavobolju mjesečno. U usporedbi s bolesnicima koji su primali placebo, oni liječeni galkanezumabom ostvarili su veće poboljšanje funkcioniranja (mjereno MSQ rezultatom za funkcionalna ograničenja), koje je opaženo već u 1. mjesecu. Veći broj bolesnika liječenih galkanezumabom ostvario je klinički značajnu razinu poboljšanja funkcioniranja (stopa odgovora prema MSQ rezultatu za funkcionalna ograničenja) u usporedbi s onima koji su primali placebo. Doza od 120 mg bila je povezana sa statistički značajnim smanjenjem onesposobljenosti u odnosu na placebo.

U usporedbi s bolesnicima koji su primali placebo, u bolesnika liječenih galkanezumabom u dozi od 120 mg ili 240 mg opažena je značajno veća srednja vrijednost smanjenja početnog broja dana s migrenskom glavoboljom mjesečno u prvom i svakom sljedećem mjesecu do 3. mjeseca (vidjeti Sliku 2). Nadalje, u prvom su mjesecu bolesnici liječeni galkanezumabom (udarna doza od 240 mg) imali značajno manje dana s migrenskom glavoboljom tjedno u usporedbi s bolesnicima koji su primali placebo, i to u prvom i svakom sljedećem tjednu.

Slika 2: Smanjenje broja dana s migrenskom glavoboljom mjesečno tijekom vremena u ispitivanju REGAIN



$p < 0,001$ u svakom mjesecu i za galkanezumab 120 mg i za galkanezumab 240 mg u usporedbi s placebo, osim u 2. mjesecu ($p=0,002$ za galkanezumab 240 mg u usporedbi s placebo)

Tablica 3: Djelotvornost i mjere ishoda koje su prijavili bolesnici

	REGAIN – kronična migrena		
	Emgality		Placebo
	120 mg N = 273	240 mg N = 274	
N = 538			
Ishodi za djelotvornost^a			
Broj dana s migrenskom glavoboljom			
Početna vrijednost	19,36	19,17	19,55
Srednja vrijednost promjene	-4,83	-4,62	-2,74
Razlika između liječenja	-2.09	-1.88	
CI ₉₅ %	(-2.92, -1.26)	(-2.71, -1.05)	
P-vrijednost	< 0,001 ^c	< 0,001 ^c	
Bolesnici kod kojih je postignuto smanjenje broja dana s migrenskom glavoboljom za ≥ 50%			
Postotak, %	27,6	27,5	15,4
P-vrijednost	< 0,001 ^c	< 0,001 ^c	
Bolesnici kod kojih je postignuto smanjenje broja dana s migrenskom glavoboljom za ≥ 75%			
Postotak, %	7,0	8,8	4,5
P-vrijednost	0,031 ^d	< 0,001 ^c	
Bolesnici kod kojih je postignuto smanjenje broja dana s migrenskom glavoboljom za 100%			
Postotak, %	0,7	1,3	0,5
P-vrijednost	> 0,05 ^d	> 0,05 ^d	
Broj dana primjene akutne terapije za migrensku glavobolju			
Početna vrijednost	15,12	14,49	15,51
Srednja vrijednost promjene	-4,74	-4,25	-2,23
Razlika između liječenja	-2.51	-2.01	
CI ₉₅ %	(-3.27, -1.76)	(-2.77, -1.26)	
P-vrijednost	< 0,001 ^d	< 0,001 ^c	
Mjere ishoda koje su prijavili bolesnici^b			
MSQ rezultat za funkcionalna ograničenja			
N	252	253	494
Početna vrijednost	39,29	38,93	38,37
Srednja vrijednost promjene	21,81	23,05	16,76
Razlika između liječenja	5.06	6.29	
CI ₉₅ %	(2.12, 7.99)	(3.03, 9.55)	
P-vrijednost	< 0,001 ^d	< 0,001 ^c	
Bolesnici s odgovorom prema MSQ rezultatu za funkcionalna ograničenja			
N	252	253	494
Postotak, %	64,3	64,8	54,1
P-vrijednost	0,003 ^c	0,002 ^c	
Ukupni MIDAS rezultat			
N	254	258	504
Početna vrijednost	62,46	69,17	68,66
Srednja vrijednost promjene	-20,27	-17,02	-11,53
Razlika između liječenja	-8.74	-5.49	
CI ₉₅ %	(-16.39, -1.08)	(-13.10, 2.12)	
P-vrijednost	0.025 ^c	> 0.05 ^c	

N = broj bolesnika; CI₉₅% = 95% interval pouzdanosti.

^aIshodi za djelotvornost ocjenjivali su se tijekom razdoblja od 1. do 3. mjeseca

^bIshodi koje su prijavili bolesnici ocjenjivali su se u 3. mjesecu. Bolesnici s odgovorom prema MSQ rezultatu za funkcionalna ograničenja definirali su se kao bolesnici koji su ostvarili poboljšanje rezultata za kroničnu migrenu za $\geq 17,14$ bodova tijekom 3 mjeseca.

^cStatistički značajno nakon prilagodbe za višestruke usporedbe.

^dNije statistički značajno nakon prilagodbe za višestruke usporedbe.

^eNije prilagođeno za višestruke usporedbe.

U bolesnika koji nisu uspješno odgovorili na jedno ili više profilaktičkih liječenja zbog razloga povezanih s djelotvornošću, razlika između liječenja s obzirom na smanjenje srednje vrijednosti broja dana s migrenskom glavoboljom mjesečno iznosila je -3,54 dana ($p < 0,001$) za galkanezumab 120 mg u odnosu na placebo te -1,37 dana ($p < 0,05$) za galkanezumab 240 mg u odnosu na placebo. U bolesnika koji nisu uspješno odgovorili na dva ili više profilaktičkih liječenja, razlika između galkanezumaba 120 mg i placeba iznosila je -4,48 dana ($p < 0,001$), dok je razlika između galkanezumaba 240 mg i placeba iznosila -1,86 dana ($p < 0,01$).

U 64% bolesnika zabilježena je prekomjerna uporaba lijekova za akutno liječenje migrene na početku ispitivanja. U tih je bolesnika razlika između liječenja s obzirom na smanjenje broja dana s migrenskom glavoboljom iznosila -2,53 dana ($p < 0,001$) za galkanezumab 120 mg u odnosu na placebo te -2,26 dana ($p < 0,001$) za galkanezumab 240 mg u odnosu na placebo.

Dugoročna djelotvornost

Djelotvornost se održala do godinu dana u otvorenom ispitivanju u kojem su bolesnici s epizodnom ili kroničnom migrenom (s prosječno 10,6 dana s migrenskom glavoboljom mjesečno na početku ispitivanja) primali galkanezumab u dozi od 120 mg mjesečno (uz početnu udarnu dozu od 240 mg primijenjenu prvog mjeseca) ili u dozi od 240 mg mjesečno. Liječenje je dovršilo 77,8% bolesnika. Ukupna srednja vrijednost smanjenja prosječnog broja dana s migrenskom glavoboljom mjesečno tijekom razdoblja liječenja u odnosu na početak ispitivanja iznosila je 5,6 dana u skupini koja je primala dozu od 120 mg te 6,5 dana u skupini koja je primala dozu od 240 mg. Više od 72% bolesnika koji su dovršili ispitivanje prijavilo je smanjenje broja dana s migrenskom glavoboljom za 50% u 12. mjesecu. Na temelju objedinjenih podataka iz ispitivanja EVOLVE-1 i EVOLVE-2, odgovor u smislu smanjenja broja dana s migrenskom glavoboljom za $\geq 50\%$ održao se od 1. do 6. mjeseca u više od 19% bolesnika liječenih galkanezumabom naspram 8% bolesnika koji su primali placebo ($p < 0,001$).

Ispitivanje faze 3 u populaciji bolesnika koji prethodno nisu odgovorili na 2 - 4 kategorije lijekova za prevenciju migrene

Ispitivanje CONQUER, provedeno u bolesnika s epizodnom i kroničnom migrenom koji u prethodnih 10 godina nisu odgovorili na 2 - 4 kategorije profilaktičkih lijekova, podupire glavne nalaze iz prethodnih ispitivanja djelotvornosti kod migrene, tj. potvrđuje da je liječenje galkanezumabom dovelo do smanjenja srednje vrijednosti broja dana s migrenskom glavoboljom mjesečno (4,1 dan naspram 1,0 dana u skupini koja je primala placebo; $p < 0,0001$). Smanjenje srednje vrijednosti broja dana s migrenskom glavoboljom mjesečno opaženo je i unutar potpopulacija bolesnika s epizodnom migrenom (2,9 dana uz galkanezumab naspram 0,3 dana uz placebo; $p < 0,0001$) i kroničnom migrenom (5,9 dana uz galkanezumab naspram 2,2 dana uz placebo; $p < 0,0001$).

Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove odgodila je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja galkanezumaba u jednoj ili više podskupina pedijatrijske populacije u profilaksi migrenskih glavobolja (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Na temelju populacijske farmakokinetičke analize, maksimalna serumska koncentracija (C_{max}) galkanezumaba nakon primjene udarne doze od 240 mg iznosila je približno 30 $\mu\text{g/ml}$ (koeficijent

varijacije [engl. *coefficient of variation*, CV] 27 %), a vrijeme do postizanja C_{max} iznosilo je 5 dana od primjene doze.

Nakon primjene mjesečne doze od 120 mg ili 240 mg C_{max} u stanju dinamičke ravnoteže ($C_{max, ss}$) iznosio je približno 28 µg/ml (CV 35%) odnosno 54 µg/ml (CV 31%). $C_{max, ss}$ galkanezumaba kod primjene mjesečnih doza od 120 mg postiže se nakon udarne doze od 240 mg.

Mjesto injiciranja (abdomen, bedro, stražnjica ili nadlaktica) nije značajno utjecalo na apsorpciju galkanezumaba.

Distribucija

Na temelju populacijske farmakokinetičke analize, prividni volumen distribucije galkanezumaba iznosio je 7,3 l.

Biotransformacija

Budući da je galkanezumab humanizirano IgG4 monoklonsko protutijelo, očekuje se da će se kataboličkim putovima razgraditi na male peptide i aminokiseline na isti način kao i endogeni IgG.

Eliminacija

Na temelju populacijske farmakokinetičke analize, prividni klirens galkanezumaba iznosio je približno 0,008 l/h, dok je njegov poluvijek iznosio 27 dana.

Linearnost/nelinearnost

Izloženost galkanezumabu povećava se proporcionalno dozi.

Na temelju populacijske farmakokinetičke analize koja je obuhvatila doze u rasponu od 5 do 300 mg, brzina apsorpcije, prividni klirens i prividni volumen distribucije nisu ovisili o dozi.

Dob, spol, tjelesna težina, rasa, etničko podrijetlo

Nije potrebno prilagođavati dozu s obzirom na dob (18 - 65 godina), spol, tjelesnu težinu, rasu ili etničko podrijetlo, jer navedeni faktori nisu imali klinički značajnog utjecaja na prividni klirens ni prividni volumen distribucije galkanezumaba.

Oštećenje funkcije bubrega ili jetre

Nisu provedena posebna ispitivanja kliničke farmakologije kojima bi se ocijenili učinci oštećenja bubrežne i jetrene funkcije na farmakokinetiku galkanezumaba. IgG monoklonska protutijela u maloj se mjeri eliminiraju kroz bubrege. Slično tome, IgG monoklonska protutijela pretežno se eliminiraju unutarstaničnim katabolizmom, pa se ne očekuje da će oštećenje jetrene funkcije utjecati na klirens galkanezumaba. Na temelju populacijske farmakokinetičke analize, koncentracija bilirubina i klirens kreatinina izračunat Cockcroft-Gaultovom formulom (raspon: 24 - 308 ml/min) nisu značajno utjecali na prividni klirens galkanezumaba.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci nisu ukazali na poseban rizik za ljude na temelju ispitivanja toksičnosti ponovljenih doza provedenih na štakorima i makaki majmunima te ispitivanja sigurnosne farmakologije provedenih na makaki majmunima pri razinama izloženosti približno 10 - 80 puta većima od kliničkih razina izloženosti u bolesnika nakon primjene doze od 240 mg.

Nisu provedena neklinička ispitivanja kojima bi se ocijenio kancerogeni ili mutageni potencijal galkanezumaba. Na temelju podataka iz ispitivanja farmakologije i kronične toksičnosti

galkanezumaba, kao i ocjene literature o CGRP-u, nema dokaza koji bi ukazivali na to da bi kronično liječenje galkanezumabom moglo povećati rizik od kancerogeneze.

U štakora kojima je primijenjen galkanezumab (izloženost približno 4 do 20 puta veća od one u ljudi nakon primjene doze od 240 mg) nisu opaženi učinci na parametre plodnosti, kao što su estrusni ciklus i analiza sperme, kao ni učinci na parenje i reprodukciju. U ispitivanju plodnosti mužjaka zabilježeno je značajno smanjenje težine desnog testisa pri izloženosti 4 puta većoj od one u ljudi nakon primjene doze od 240 mg.

U ispitivanju toksičnih učinaka na embriofetalni razvoj štakora, 20. dana gestacije zabilježeno je povećanje broja fetusa i mladunaca s kratkim rebrima te smanjenje srednje vrijednosti broja osificiranih repnih kralježaka pri izloženosti približno 20 puta većoj od one u ljudi nakon primjene doze od 240 mg. Te su pojave opažene pri izloženosti koja nije bila toksična za majku i smatrale su se povezanim s galkanezumabom, ali ne i štetnim učincima.

U ispitivanju toksičnih učinaka na embriofetalni razvoj kunića, 29. dana gestacije, u jednog je fetusa muškog spola čija je majka dobivala galkanezumab, zabilježena anomalija lubanje pri izloženosti približno 33 puta većoj od one u ljudi nakon primjene doze od 240 mg.

U toksikološkom ispitivanju na juvenilnim štakorima kojima se galkanezumab primjenjivao dvaput tjedno od 21. do 90. dana nakon okota sistemski su učinci bili ograničeni na reverzibilna, minimalna smanjenja ukupnog mineralnog sadržaja i mineralne gustoće kosti, koja nisu bila štetna i koja su opažena pri izloženosti približno 50 puta većoj od one u ljudi nakon primjene doze od 240 mg.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

L-histidin
L-histidinklorid hidrat
polisorbat 80
natrijev klorid
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

2 godine

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u hladnjaku (2°C - 8°C).
Ne zamrzavati.
Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Emgality se može čuvati izvan hladnjaka tijekom najviše 7 dana na temperaturi do 30°C. Ako se ti uvjeti prekorače, napunjena štrcaljka mora se baciti.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Jednodozna prozirna staklena štrcaljka (staklo tipa I). Pakiranja od 1, 2 ili 3 napunjene štrcaljke. Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Upute za uporabu

Moraju se pažljivo slijediti upute za uporabu štrcaljke koje se nalaze u uputi o lijeku. Napunjena štrcaljka namijenjena je samo za primjenu cijele doze.

Napunjenu štrcaljku treba vizualno pregledati prije uporabe. Emgality se ne smije primijeniti ako je otopina mutna, ako je promijenila boju, ako sadrži čestice ili ako bilo koji dio pomagala za primjenu izgleda oštećeno.

Ne smije se tresti.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Eli Lilly Nederland B.V., Orteliuslaan 1000, 3528 BD Utrecht, Nizozemska

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/18/1330/003

EU/1/18/1330/004

EU/1/18/1330/006

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 14. studeni 2018.

Datum posljednje obnove odobrenja: 1. rujna 2023.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <https://www.ema.europa.eu>.

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČ(I) BIOLOŠKE(IH) DJELATNE(IH) TVARI I PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

A. PROIZVOĐAČ(I) BIOLOŠKE(IH) DJELATNE(IH) TVARI I PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv(i) i adresa(e) proizvođača biološke(ih) djelatne(ih) tvari

Celltrion Branchburg, LLC
33 ImClone Drive
Branchburg
New Jersey
NJ 08876
Sjedinjene Američke Države

Naziv(i) i adresa(e) proizvođača odgovornog(ih) za puštanje serije lijeka u promet

Napunjene brizgalice

Eli Lilly Italia S.p.A.
Via Gramsci, 731-733
50019
Sesto Fiorentino (FI)
Italija

Lilly, S.A.
Avda. de la Industria, 30
28108 Alcobendas, Madrid
Španjolska

Napunjene štrcaljke

Eli Lilly Italia S.p.A.
Via Gramsci, 731-733
50019
Sesto Fiorentino (FI)
Italija

Na tiskanoj uputi o lijeku mora se navesti naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje navedene serije u promet.

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na ograničeni recept.

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

• **Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)**

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

• Plan upravljanja rizikom (RMP)

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2. Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**VANJSKO PAKIRANJE - NAPUNJENA BRIZGALICA****1. NAZIV LIJEKA**

Emgality 120 mg otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici
galkanezumab

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna napunjena brizgalica sadrži 120 mg galkanezumaba

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari: L-histidin, L-histidinklorid hidrat, natrijev klorid, polisorbit 80, voda za injekcije. Za dodatne informacije pročitajte uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Otopina za injekciju
1 napunjena brizgalica
3 napunjene brizgalice
2 napunjene brizgalice

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Za supkutanu primjenu.
Samo za jednokratnu uporabu.
Ne tresti.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku.

Ne zamrzavati.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Emgality se može čuvati izvan hladnjaka tijekom jednokratnog razdoblja od najviše 7 dana na temperaturi do 30°C.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Eli Lilly Nederland B.V.
Orteliuslaan 1000, 3528 BD Utrecht
Nizozemska

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/18/1330/001 (1 napunjena brizgalica)

EU/1/18/1330/002 (3 napunjene brizgalice)

EU/1/18/1330/005 (2 napunjene brizgalice)

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Emgality

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE NALJEPNICA NAPUNJENE BRIZGALICE
--

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Emgality 120 mg injekcija
galkanezumab
Za supkutanu primjenu

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA
--

1 ml

6. DRUGO

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**VANJSKO PAKIRANJE – NAPUNJENA ŠTRCALJKA****1. NAZIV LIJEKA**

Emgality 120 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki
galkanezumab

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna napunjena štrcaljka sadrži 120 mg galkanezumaba

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari: L-histidin, L-histidinklorid hidrat, natrijev klorid, polisorbat 80, voda za injekcije. Za dodatne informacije pročitajte uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Otopina za injekciju
1 napunjena štrcaljka
3 napunjene štrcaljke
2 napunjene štrcaljke

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Za supkutanu primjenu.
Samo za jednokratnu uporabu.
Ne tresti.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku.

Ne zamrzavati.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Emgality se može čuvati izvan hladnjaka tijekom jednokratnog razdoblja od najviše 7 dana na temperaturi do 30°C.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Eli Lilly Nederland B.V.
Orteliuslaan 1000, 3528 BD Utrecht
Nizozemska

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/18/1330/003 (1 napunjena štrcaljka)

EU/1/18/1330/004 (3 napunjene štrcaljke)

EU/1/18/1330/006 (2 napunjene štrcaljke)

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Emgality

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE NALJEPNICA NAPUNJENE ŠTRCALJKE

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Emgality 120 mg injekcija
galkanezumab
Za supkutanu primjenu

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA
--

1 ml

6. DRUGO

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika

Emgality 120 mg otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici galkanezumab

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete primjenjivati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi

1. Što je Emgality i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati Emgality
3. Kako primjenjivati Emgality
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Emgality
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Emgality i za što se koristi

Emgality sadrži galkanezumab, lijek koji sprječava djelovanje tvari koja je prirodno prisutna u organizmu, a zove se peptid povezan s kalcitoninskim genom (engl. *calcitonin gene-related peptide*, CGRP). Osobe koje boluju od migrene mogu imati povišene razine CGRP-a.

Emgality se koristi za sprječavanje migrene u odraslih osoba koje imaju migrenu najmanje 4 dana mjesečno.

Emgality može smanjiti učestalost migrenskih glavobolja i poboljšati kvalitetu života. Počinje djelovati nakon približno tjedan dana.

2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati Emgality

Nemojte primjenjivati Emgality:

- ako ste alergični na galkanezumab ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.)

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri prije ili tijekom liječenja lijekom Emgality:

- ako imate ozbiljnu kardiovaskularnu bolest. Emgality se nije ispitivao u bolesnika s ozbiljnim kardiovaskularnim bolestima.

Pripazite na alergijske reakcije

Emgality može uzrokovati ozbiljne alergijske reakcije. Ozbiljne alergijske reakcije pretežno se javljaju unutar jednog dana nakon primjene lijeka Emgality, no neke reakcije mogu biti odgođene (mogu se javiti nakon više od 1 dana do 4 tjedna od primjene lijeka Emgality). Neke alergijske reakcije mogu biti dugotrajne. Morate pripaziti na znakove tih reakcija dok primjenjujete Emgality. Prestanite

koristiti Emgality i recite svom liječniku ili odmah potražite medicinsku pomoć ako primijetite bilo kakve znakove ozbiljne alergijske reakcije. Takvi znakovi opisani su u dijelu 4 „Ozbiljne nuspojave“.

Djeca i adolescenti

Ovaj se lijek ne smije davati djeci i adolescentima mlađima od 18 godina jer se lijek nije ispitivao u toj dobnoj skupini.

Drugi lijekovi i Emgality

Obavijestite svog liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove.

Trudnoća i dojenje

Ako ste žena koja može zatrudnjeti, preporučuje se da izbjegavate trudnoću tijekom liječenja lijekom Emgality.

Ako ste trudni, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku za savjet prije nego uzmete ovaj lijek. Preporučuje se izbjegavati primjenu lijeka Emgality tijekom trudnoće jer nisu poznati učinci ovog lijeka u trudnica.

Ako dojite ili planirate dojiti, obratite se svom liječniku prije nego primijenite ovaj lijek. Vi i Vaš liječnik trebate odlučiti hoćete li dojiti i primjenjivati Emgality.

Upravljanje vozilima i strojevima

Galkanezumab može malo utjecati na Vašu sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Neki su bolesnici tijekom primjene lijeka Emgality imali vrtoglavicu.

Emgality sadrži natrij

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po dozi od 120 mg, tj. zanemarive količine natrija.

3. Kako primjenjivati Emgality

Uvijek primijenite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik, ljekarnik ili medicinska sestra. Provjerite s liječnikom, ljekarnikom ili medicinskom sestrom ako niste sigurni.

Napunjena brizgalica s lijekom Emgality namijenjena je samo za jednokratnu uporabu i sadrži jednu dozu lijeka Emgality (120 mg).

- Prvi puta kada primite Emgality, liječnik ili medicinska sestra injicirat će Vam sadržaj dviju brizgalica (ukupno 240 mg).
- Nakon prve doze, primjenjivat ćete jednu brizgalicu (120 mg) jednom mjesečno.

Vaš će liječnik odlučiti koliko dugo trebate primjenjivati Emgality.

Emgality se primjenjuje injekcijom pod kožu (supkutanom injekcijom). Vi i Vaš liječnik ili medicinska sestra odlučit ćete možete li sami injicirati Emgality.

Važno je da ne pokušavate sami injicirati lijek dok Vas liječnik ili medicinska sestra ne nauče kako se to radi. Injekciju lijeka Emgality može Vam dati i njegovatelj nakon što prođe propisnu obuku.

Brizgalica se ne smije tresti.

Pažljivo pročitajte "Upute za uporabu" brizgalice prije nego što primijenite Emgality.

Ako primijenite više lijeka Emgality nego što ste trebali

Ako ste injicirali više lijeka Emgality nego što ste trebali, primjerice ako ste nakon prve doze od 240 mg lijek injicirali dvaput unutar mjesec dana, ili ako je netko drugi slučajno primijenio Emgality, odmah se obratite svom liječniku.

Ako ste zaboravili primijeniti Emgality

Nemojte primijeniti dvostruku dozu kako biste nadoknadili zaboravljenu injekciju.

Ako ste zaboravili primijeniti dozu lijeka Emgality, injicirajte propuštenu dozu što je prije moguće, a zatim sljedeću dozu primijenite mjesec dana od tog datuma.

Ako prestanete primjenjivati Emgality

Ne smijete prestati primjenjivati Emgality bez prethodnog razgovora sa svojim liječnikom.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Ozbiljne nuspojave

Alergijske reakcije koje se javljaju kod primjene lijeka Emgality obično su blage do umjerene težine (poput osipa ili svrbeža). Ozbiljne alergijske reakcije javljaju se rijetko (mogu se javiti u do 1 na 1000 osoba), a znakovi mogu uključivati:

- otežano disanje ili gutanje
- nizak krvni tlak, koji može izazvati omaglicu ili ošamućenost
- oticanje vrata, lica, usta, usana, jezika ili grla, koje se brzo razvija
- težak svrbež kože praćen crvenim osipom ili uzdignutim kvržicama

Ako primijetite bilo koji od navedenih znakova, odmah se obratite liječniku ili potražite hitnu medicinsku pomoć.

Druge prijavljene nuspojave.

Vrlo česte nuspojave (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba):

- bol na mjestu injiciranja
- reakcije na mjestu injiciranja (npr. crvenilo kože, svrbež, stvaranje modrica, oticanje)

Česte nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba):

- vrtoglavica (osjećaj omaglice ili „vrtanje“)
- zatvor
- svrbež
- osip

Manje česte nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 100 osoba):

- koprivnjača (izdignuti dijelovi kože koji svrbe)

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: **navedenog u Dodatku V**. Prijavlivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Emgality

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na naljepnici i kutiji iza oznake „EXP“. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Čuvati u hladnjaku (2°C - 8°C). Ne zamrzavati.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Emgality se može čuvati izvan hladnjaka tijekom jednokratnog razdoblja od najviše 7 dana na temperaturi do 30°C. Ako se brizgalica čuvala na višoj temperaturi ili tijekom duljeg razdoblja, mora se baciti.

Nemojte primijeniti lijek ako primijetite da je brizgalica oštećena ili ako vidite da je lijek mutan ili da sadrži čestice.

Nikada nemojte nikakve lijekove bacati u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog liječnika, medicinsku sestru ili ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Emgality sadrži

Djelatna tvar je galkanezumab. Jedna napunjena brizgalica sadrži 120 mg galkanezumaba u 1 ml otopine.

Drugi sastojci su: L-histidin, L-histidinklorid hidrat, polisorbit 80, natrijev klorid i voda za injekcije.

Kako Emgality izgleda i sadržaj pakiranja

Emgality je otopina za injekciju u prozirnoj staklenoj štrcaljki. Boja otopine može se kretati od bezbojne do žućkaste.

Štrcaljka je uložena u jednodoznu brizgalicu za jednokratnu uporabu. Pakiranja od 1, 2 ili 3 napunjene brizgalice.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Eli Lilly Nederland B. V., Orteliuslaan 1000, 3528 BD Utrecht, Nizozemska.

Proizvođač:

Eli Lilly Italia S.p.A., Via Gramsci 731/733, 50019, Sesto Fiorentino (FI), Italija.

Lilly, S.A., Avda. de la Industria, 30, 28108 Alcobendas, Madrid Španjolska.

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

Belgique/België/Belgien

Eli Lilly Benelux S.A./N.V.
Tél/Tel: + 32-(0)2 548 84 84

България

ТП "Ели Лили Недерланд" Б.В. - България
тел. + 359 2 491 41 40

Česká republika

ELI LILLY ČR, s.r.o.
Tel: + 420 234 664 111

Lietuva

Eli Lilly Lietuva
Tel. +370 (5) 2649600

Luxembourg/Luxemburg

Eli Lilly Benelux S.A./N.V.
Tél/Tel: + 32-(0)2 548 84 84

Magyarország

Lilly Hungária Kft.
Tel: + 36 1 328 5100

Danmark

Eli Lilly Danmark A/S
Tlf.: +45 45 26 60 00

Deutschland

Organon Healthcare GmbH
Tel. + 0800 3384 726 (+49 (0) 8920 400 2210)
dpoc.germany@organon.com

Eesti

Eli Lilly Nederland B. V.
Tel: +372 6 817 280

Ελλάδα

ΦΑΡΜΑΣΕΡΒ-ΛΙΑΛΥ Α.Ε.Β.Ε.
Τηλ: +30 210 629 4600

España

Organon Salud, S.L.
Tel: +34 91 591 12 79

France

Organon France
Tél: +33-(0) 1 57 77 32 00

Hrvatska

Eli Lilly Hrvatska d.o.o.
Tel: +385 1 2350 999

Ireland

Eli Lilly and Company (Ireland) Limited
Tel: + 353-(0) 1 661 4377

Ísland

Icepharma hf.
Sími + 354 540 8000

Italia

Eli Lilly Italia S.p.A.
Tel: + 39- 055 42571

Κύπρος

Phadisco Ltd
Τηλ: +357 22 715000

Latvija

Eli Lilly (Suisse) S.A Pārstāvniecība Latvijā
Tel: +371 67364000

Malta

Charles de Giorgio Ltd.
Tel: + 356 25600 500

Nederland

Eli Lilly Nederland B.V.
Tel: + 31-(0) 30 60 25 800

Norge

Eli Lilly Norge A.S.
Tlf: + 47 22 88 18 00

Österreich

Eli Lilly Ges.m.b.H.
Tel: + 43-(0) 1 711 780

Polska

Eli Lilly Polska Sp. z o.o.
Tel: +48 22 440 33 00

Portugal

Lilly Portugal Produtos Farmacêuticos, Lda
Tel: + 351-21-4126600

România

Eli Lilly România S.R.L.
Tel: + 40 21 4023000

Slovenija

Eli Lilly farmacevtska družba, d.o.o.
Tel: +386 (0)1 580 00 10

Slovenská republika

Eli Lilly Slovakia s.r.o.
Tel: + 421 220 663 111

Suomi/Finland

Oy Eli Lilly Finland Ab
Puh/Tel: + 358-(0) 9 85 45 250

Sverige

Eli Lilly Sweden AB
Tel: + 46-(0) 8 7378800

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Ostali izvori informacija

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <https://www.ema.europa.eu>

Upute za uporabu

Emgality 120 mg otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici

Galkanezumab

Za supkutanu primjenu (pod kožu)



Prije nego što upotrijebite napunjenu brizgalicu (brizgalicu):

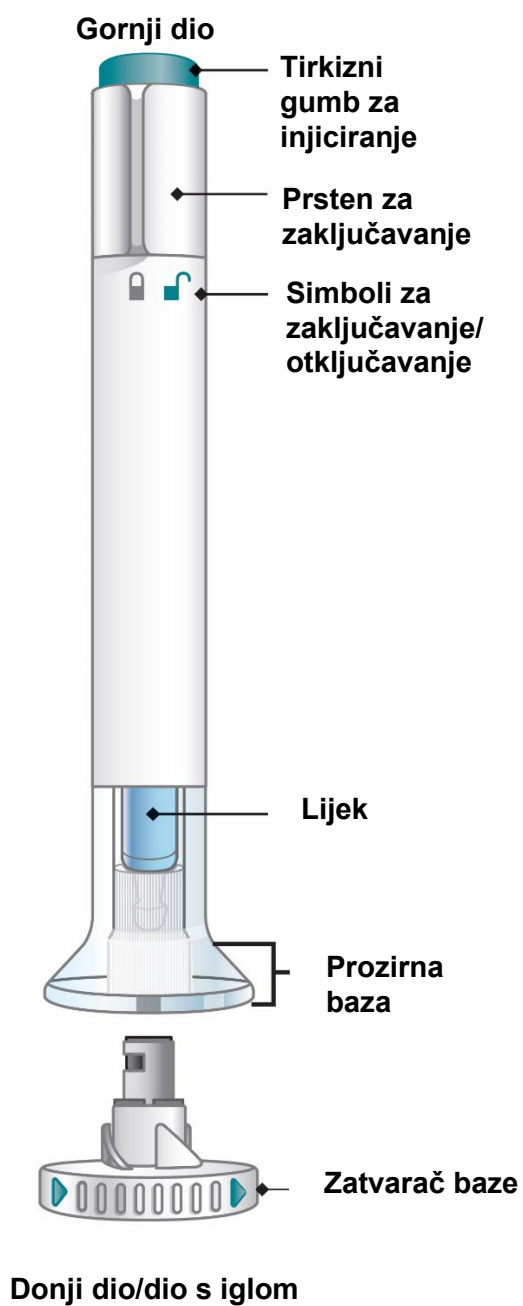
Važne informacije

- Vaš liječnik ili medicinska sestra trebaju Vam pokazati kako pripremiti i injicirati Emgality uz pomoć brizgalice. Nemojte injicirati Emgality sebi ili drugoj osobi dok Vam zdravstveni radnik ne pokaže kako se to radi.
- Sačuvajte ove upute za uporabu i pročitajte ih prema potrebi.
- Jedna je brizgalica namijenjena **SAMO ZA JEDNOKRATNU UPORABU**. Nemojte dijeliti brizgalicu s drugima niti je ponovno koristiti. U protivnom bi moglo doći do prijenosa infekcije.
- Brizgalica sadrži staklene dijelove. Rukujte njome oprezno. Ako Vam padne na tvrdu površinu, nemojte je upotrijebiti. Upotrijebite novu brizgalicu za svoju injekciju.
- Vaš liječnik, ljekarnik ili medicinska sestra mogu Vam pomoći odlučiti u koji ćete dio tijela injicirati dozu. Kako biste lakše odabrali mjesto koje Vam najbolje odgovara, možete pročitati i dio ove upute pod nazivom „Odaberite mjesto za injiciranje“.
- Ako imate poteškoća s vidom ili sluhom, **nemojte** koristiti brizgalicu bez pomoći njegovatelja.

UPUTE ZA UPORABU

Prije nego što upotrijebite brizgalicu s lijekom EMGALITY, pročitajte cjelovite upute za uporabu korak-po-korak i pažljivo ih slijedite.

Dijelovi brizgalice s lijekom Emgality



Prije nego što počnete

Izvadite brizgalicu iz hladnjaka

Vratite originalno pakiranje s neupotrijebljenim brizgalicama u hladnjak.

Nemojte skinuti zatvarač baze dok ne budete spremni injicirati lijek.

Nemojte tresti brizgalicu.

Da bi injekcija bila ugodnija, ostavite brizgalicu na sobnoj temperaturi 30 minuta prije injiciranja.

Nemojte stavljati brizgalicu u mikrovalnu pećnicu ili pod mlaz vruće vode niti je izlagati izravnoj sunčevoj svjetlosti.

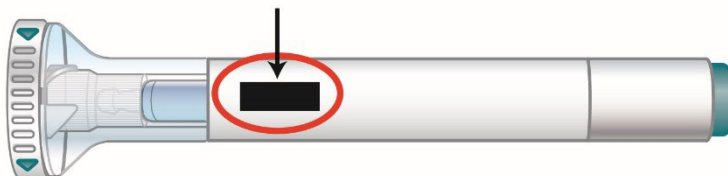
Pregledajte brizgalicu i lijek

Uvjerite se da imate pravi lijek. Lijek u brizgatici mora biti bistar. Može biti bezbojan do žućkast.

Nemojte upotrijebiti brizgalicu i zbrinite je sukladno uputama koje ste dobili od liječnika, ljekarnika ili medicinske sestre:

- ako izgleda oštećeno
- ako je lijek mutan, ako je promijenio boju ili ako sadrži male čestice
- ako je istekao rok valjanosti naveden na naljepnici
- ako je lijek zamrznut

Rok valjanosti

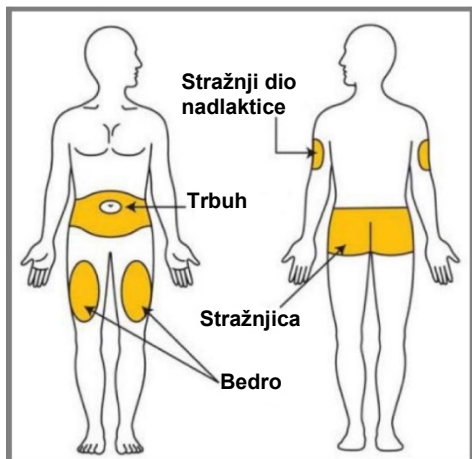


Pripremite se za injiciranje

Prije nego što injicirate Emgality, operite ruke sapunom i vodom. Pobrinite se da u blizini imate spremnik za odlaganje oštih predmeta.

Odaberite mjesto za injiciranje

Vaš liječnik, ljekarnik ili medicinska sestra mogu Vam pomoći odabrati mjesto za injiciranje koje Vam najbolje odgovara.

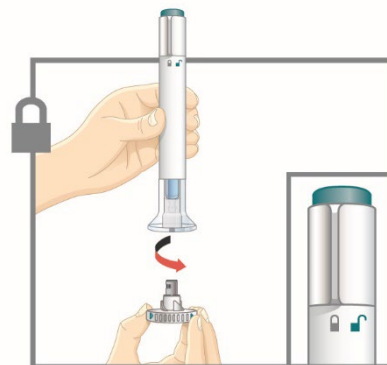


- Lijek možete **sami** injicirati u trbuh (abdomen) ili bedro. Nemojte injicirati lijek unutar područja 5 cm oko pupka.
- **Druga osoba** može Vam injicirati lijek u stražnji dio nadlaktice ili stražnjicu.
- **Nemojte** injicirati lijek u isto mjesto u koje ste primijenili prošlu injekciju. Primjerice, ako ste prvu injekciju primijenili u abdomen, sljedeću možete primijeniti u drugi dio abdomena.
- **Očistite i osušite mjesto za injiciranje prije primjene lijeka.**

1. Skinite zatvarač s brizgalice

 Provjerite je li brizgalica zaključana. Nemojte skinuti zatvarač baze dok ne budete spremni injicirati lijek.

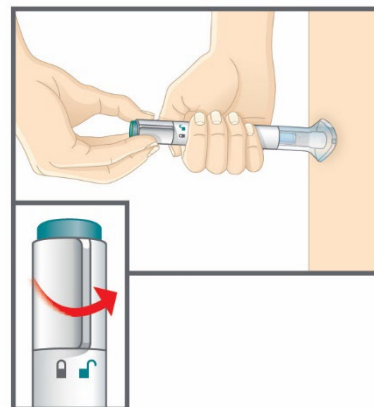
- Kada ste spremni injicirati lijek, odvrnite i skinite zatvarač baze i bacite ga u koš.
- **Nemojte** vraćati zatvarač na bazu – mogli biste oštetiti iglu.
- **Nemojte** dodirivati iglu.



2. Namjestite i otključajte

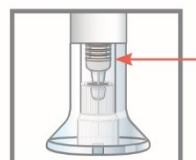
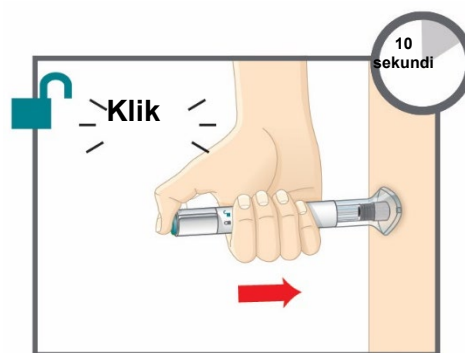
- Položite i držite prozirnu bazu ravno i čvrsto priljubljenom uz kožu.

 **Otključajte** brizgalicu okretanjem prstena za zaključavanje.



3. Pritisnite i držite

- Pritisnite tirkizni gumb za injiciranje i držite ga pritisnutim; čut ćete glasani klik.
- **Nastavite držati prozirnu bazu čvrsto priljubljenom uz kožu.** Čut ćete drugi glasani klik približno 5 - 10 sekundi nakon prvoga. Drugi klik znak je da je injekcija završena.
- Dignite brizgalicu s kože.



Znat ćete da je injekcija završena kad vidite sivi klip .

Nakon što ste injicirali lijek

Odložite brizgalicu

NEMOJTE vraćati zatvarač na bazu. Brizgalicu odložite u spremnik za odlaganje oštih predmeta ili je zbrinite sukladno uputama liječnika, ljekarnika ili medicinske sestre.



Pri odlaganju brizgalice i spremnika za odlaganje oštih predmeta:

- Pun spremnik za oštre predmete ne smije se reciklirati.
- Pitajte svog liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru kako baciti lijekove koje više ne koristite.

Česta pitanja

P. Što ako vidim mjehuriće zraka u brizgalici?

- O. Normalno je da se u brizgalici nalaze mjehurići zraka. Emgality se injicira pod kožu (supkutana injekcija).

P. Što ako se na vrhu igle nalazi kapljica tekućine nakon što skinem zatvarač baze?

- O. U redu je ako vidite kapljicu tekućine na vrhu igle.

P. Što ako otključam napunjenu brizgalicu i pritisnem tirkizni gumb za injiciranje prije nego što odvrnem i skinem zatvarač baze?

- O. Nemojte skinuti zatvarač baze. Zbrinite brizgalicu i uzmite novu.

- P. Moram li gumb za injiciranje držati pritisnutim do kraja injekcije?**
- O.** Nije potrebno, ali možda će Vam tako biti lakše držati brizgalicu nepomičnom i čvrsto priljubljenom uz kožu.
- P. Što ako se igla nije uvukla nakon injekcije?**
- O.** Nemojte dodirivati iglu niti vraćati zatvarač na bazu. Brizgalicu odložite na sigurno mjesto kako biste izbjegli slučajan ubod iglom. Za upute o tome kako vratiti brizgalicu obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.
- P. Što ako mi se nakon injekcije na koži pojavi kapljica tekućine ili krvi?**
- O.** To je normalno. Pritisnite pamučnu vatu ili gazu na mjesto injiciranja. Nemojte trljati mjesto injiciranja.
- P. Što ako čujem više od 2 klika tijekom injekcije – 2 glasna klika i jedan tiši? Jesam li injicirao cijelu dozu?**
- O.** Neki bolesnici mogu čuti tiši klik neposredno prije drugog glasnog klika. Tako brizgalice normalno funkcionira. Nemojte odvajati brizgalicu od kože dok ne čujete drugi glasni klik.
- P. Kako ću znati jesam li završio injekciju?**
- O.** Nakon što pritisnete tirkizni gumb za injiciranje, čut ćete 2 glasna klika. Drugi klik znak je da je injekcija završena. Vidjet ćete i sivi klip na vrhu prozirne baze.

Za više informacija o ovom lijeku pročitajte cjelovitu uputu o lijeku Emgality koja se nalazi u ovoj kutiji.

Ratum revizije :

Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika

Emgality 120 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki galkanezumab

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete primjenjivati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi

1. Što je Emgality i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati Emgality
3. Kako primjenjivati Emgality
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Emgality
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Emgality i za što se koristi

Emgality sadrži galkanezumab, lijek koji sprječava djelovanje tvari koja je prirodno prisutna u organizmu, a zove se peptid povezan s kalcitoninskim genom (engl. *calcitonin gene-related peptide*, CGRP). Osobe koje boluju od migrene mogu imati povišene razine CGRP-a.

Emgality se koristi za sprječavanje migrene u odraslih osoba koje imaju migrenu najmanje 4 dana mjesečno.

Emgality može smanjiti učestalost migrenskih glavobolja i poboljšati kvalitetu života. Počinje djelovati nakon približno tjedan dana.

2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati Emgality

Nemojte primjenjivati Emgality:

- ako ste alergični na galkanezumab ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.)

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri prije ili tijekom liječenja lijekom Emgality:

- ako imate ozbiljnu kardiovaskularnu bolest. Emgality se nije ispitivao u bolesnika s ozbiljnim kardiovaskularnim bolestima.

Pripazite na alergijske reakcije

Emgality može uzrokovati ozbiljne alergijske reakcije. Ozbiljne alergijske reakcije pretežno se javljaju unutar jednog dana nakon primjene lijeka Emgality, no neke reakcije mogu biti odgođene (mogu se javiti nakon više od 1 dana do 4 tjedna od primjene lijeka Emgality). Neke alergijske reakcije mogu biti dugotrajne. Morate pripaziti na znakove tih reakcija dok primjenjujete Emgality. Prestanite

koristiti Emgality i recite svom liječniku ili odmah potražite medicinsku pomoć ako primijetite bilo kakve znakove ozbiljne alergijske reakcije. Takvi znakovi opisani su u dijelu 4 „Ozbiljne nuspojave“.

Djeca i adolescenti

Ovaj se lijek ne smije davati djeci i adolescentima mlađima od 18 godina jer se lijek nije ispitivao u toj dobnoj skupini.

Drugi lijekovi i Emgality

Obavijestite svog liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove.

Trudnoća i dojenje

Ako ste žena koja može zatrudnjeti, preporučuje se da izbjegavate trudnoću tijekom liječenja lijekom Emgality.

Ako ste trudni, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku za savjet prije nego uzmete ovaj lijek. Preporučuje se izbjegavati primjenu lijeka Emgality tijekom trudnoće jer nisu poznati učinci ovog lijeka u trudnica.

Ako dojite ili planirate dojit, obratite se svom liječniku prije nego primijenite ovaj lijek. Vi i Vaš liječnik trebate odlučiti hoćete li dojit i primjenjivati Emgality.

Upravljanje vozilima i strojevima

Galkanezumab može malo utjecati na Vašu sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Neki su bolesnici tijekom primjene lijeka Emgality imali vrtoglavicu.

Emgality sadrži natrij

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po dozi od 120 mg, tj. zanemarive količine natrija.

3. Kako primjenjivati Emgality

Uvijek primijenite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik, ljekarnik ili medicinska sestra. Provjerite s liječnikom, ljekarnikom ili medicinskom sestrom ako niste sigurni.

Napunjena štrcaljka s lijekom Emgality namijenjena je samo za jednokratnu uporabu i sadrži jednu dozu lijeka Emgality (120 mg).

- Prvi puta kada primite Emgality, liječnik ili medicinska sestra injicirat će Vam sadržaj dviju štrcaljki (ukupno 240 mg).
- Nakon prve doze, primjenjivat ćete jednu štrcaljku (120 mg) jednom mjesečno.

Vaš će liječnik odlučiti koliko dugo trebate primjenjivati Emgality.

Emgality se primjenjuje injekcijom pod kožu (supkutanom injekcijom). Vi i Vaš liječnik ili medicinska sestra odlučit ćete možete li sami injicirati Emgality.

Važno je da ne pokušavate sami injicirati lijek dok Vas liječnik ili medicinska sestra ne nauče kako se to radi. Injekciju lijeka Emgality može Vam dati i njegovatelj nakon što prođe propisnu obuku.

Štrcaljka se ne smije tresti.

Pažljivo pročitajte "Upute za uporabu" štrcaljke prije nego što primijenite Emgality.

Ako primijenite više lijeka Emgality nego što ste trebali

Ako ste injicirali više lijeka Emgality nego što ste trebali, primjerice ako ste nakon prve doze od 240 mg lijek injicirali dvaput unutar mjesec dana, ili ako je netko drugi slučajno primijenio Emgality, odmah se obratite svom liječniku.

Ako ste zaboravili primijeniti Emgality

Nemojte primijeniti dvostruku dozu kako biste nadoknadili zaboravljenu injekciju.

Ako ste zaboravili primijeniti dozu lijeka Emgality, injicirajte propuštenu dozu što je prije moguće, a zatim sljedeću dozu primijenite mjesec dana od tog datuma.

Ako prestanete primjenjivati Emgality

Ne smijete prestati primjenjivati Emgality bez prethodnog razgovora sa svojim liječnikom.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Ozbiljne nuspojave

Alergijske reakcije koje se javljaju kod primjene lijeka Emgality obično su blage do umjerene težine (poput osipa ili svrbeža). Ozbiljne alergijske reakcije javljaju se rijetko (mogu se javiti u do 10 na 1000 osoba), a znakovi mogu uključivati:

- otežano disanje ili gutanje
- nizak krvni tlak, koji može izazvati omaglicu ili ošamućenost
- oticanje vrata, lica, usta, usana, jezika ili grla, koje se brzo razvija
- težak svrbež kože praćen crvenim osipom ili uzdignutim kvržicama

Ako primijetite bilo koji od navedenih znakova, odmah se obratite liječniku ili potražite hitnu medicinsku pomoć.

Druge prijavljene nuspojave.

Vrlo česte nuspojave (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba):

- bol na mjestu injiciranja
- reakcije na mjestu injiciranja (npr. crvenilo kože, svrbež, stvaranje modrica, oticanje)

Česte nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba):

- vrtoglavica (osjećaj omaglice ili „vrtanje“)
- zatvor
- svrbež
- osip

Manje česte nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 100 osoba):

- koprivnjača (izdignuti dijelovi kože koji svrbe)

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: **navedenog u Dodatku V**. Prijavlivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Emgality

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na naljepnici i kutiji iza oznake „EXP“. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Čuvati u hladnjaku (2°C - 8°C). Ne zamrzavati.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Emgality se može čuvati izvan hladnjaka tijekom jednokratnog razdoblja od najviše 7 dana na temperaturi do 30°C. Ako se štrcaljka čuvala na višoj temperaturi ili tijekom duljeg razdoblja, mora se baciti.

Nemojte primijeniti lijek ako primijetite da je štrcaljka oštećena ili ako vidite da je lijek mutan ili da sadrži čestice.

Nikada nemojte nikakve lijekove bacati u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog liječnika, medicinsku sestru ili ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Emgality sadrži

Djelatna tvar je galkanezumab. Jedna napunjena štrcaljka sadrži 120 mg galkanezumaba u 1 ml otopine.

Drugi sastojci su: L-histidin, L-histidinklorid hidrat, polisorbit 80, natrijev klorid i voda za injekcije.

Kako Emgality izgleda i sadržaj pakiranja

Emgality je otopina za injekciju u jednodoznoj prozirnoj staklenoj štrcaljki. Boja otopine može se kretati od bezbojne do žućkaste. Pakiranja od 1, 2 ili 3 napunjene štrcaljke.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Eli Lilly Nederland B. V., Orteliuslaan 1000, 3528 BD Utrecht, Nizozemska.

Proizvođač:

Eli Lilly Italia S.p.A., Via Gramsci 731/733, 50019, Sesto Fiorentino (FI), Italija.

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

Belgique/België/Belgien

Eli Lilly Benelux S.A./N.V.
Tél/Tel: + 32-(0)2 548 84 84

България

ТП "Ели Лили Недерланд" Б.В. - България
тел. + 359 2 491 41 40

Česká republika

ELI LILLY ČR, s.r.o.
Tel: + 420 234 664 111

Danmark

Eli Lilly Danmark A/S
Tlf.: +45 45 26 60 00

Lietuva

Eli Lilly Lietuva
Tel. +370 (5) 2649600

Luxembourg/Luxemburg

Eli Lilly Benelux S.A./N.V.
Tél/Tel: + 32-(0)2 548 84 84

Magyarország

Lilly Hungária Kft.
Tel: + 36 1 328 5100

Malta

Charles de Giorgio Ltd.
Tel: + 356 25600 500

Deutschland

Organon Healthcare GmbH
Tel. + 0800 3384 726 (+49 (0) 8920 400 2210)
dpoc.germany@organon.com

Eesti

Eli Lilly Nederland B. V.
Tel: +372 6 817 280

Ελλάδα

ΦΑΡΜΑΣΕΡΒ-ΛΙΑΛΥ Α.Ε.Β.Ε.
Τηλ: +30 210 629 4600

España

Organon Salud, S.L.
Tel: +34 91 591 12 79

France

Organon France
Tél: +33-(0) 1 57 77 32 00

Hrvatska

Eli Lilly Hrvatska d.o.o.
Tel: +385 1 2350 999

Ireland

Eli Lilly and Company (Ireland) Limited
Tel: + 353-(0) 1 661 4377

Ísland

Icepharma hf.
Sími + 354 540 8000

Italia

Eli Lilly Italia S.p.A.
Tel: + 39- 055 42571

Κύπρος

Phadisco Ltd
Τηλ: +357 22 715000

Latvija

Eli Lilly (Suisse) S.A Pārstāvniecība Latvijā
Tel: +371 67364000

Nederland

Eli Lilly Nederland B.V.
Tel: + 31-(0) 30 60 25 800

Norge

Eli Lilly Norge A.S.
Tlf: + 47 22 88 18 00

Österreich

Eli Lilly Ges.m.b.H.
Tel: + 43-(0) 1 711 780

Polska

Eli Lilly Polska Sp. z o.o.
Tel: +48 22 440 33 00

Portugal

Lilly Portugal Produtos Farmacêuticos, Lda
Tel: + 351-21-4126600

România

Eli Lilly România S.R.L.
Tel: + 40 21 4023000

Slovenija

Eli Lilly farmacevtska družba, d.o.o.
Tel: +386 (0)1 580 00 10

Slovenská republika

Eli Lilly Slovakia s.r.o.
Tel: + 421 220 663 111

Suomi/Finland

Oy Eli Lilly Finland Ab
Puh/Tel: + 358-(0) 9 85 45 250

Sverige

Eli Lilly Sweden AB
Tel: + 46-(0) 8 7378800

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Ostali izvori informacija

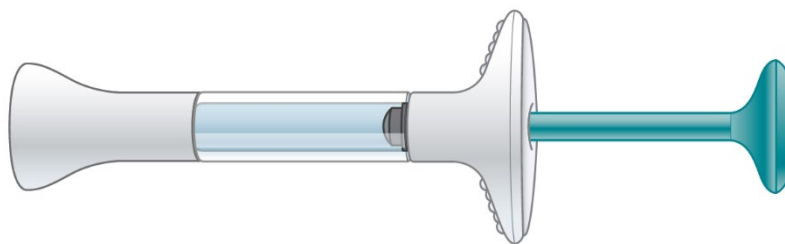
Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <https://www.ema.europa.eu>

Upute za uporabu

Emgality 120 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki

Galkanezumab

Za supkutanu primjenu (pod kožu)



Prije nego što upotrijebite napunjenu štrcaljku:

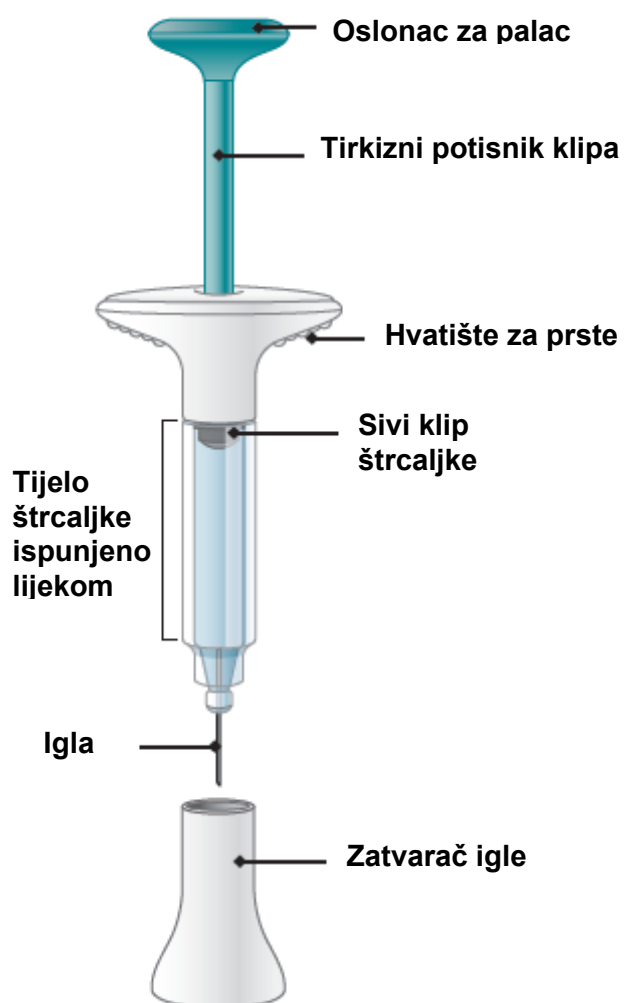
Važne informacije

- Vaš liječnik ili medicinska sestra trebaju Vam pokazati kako pripremiti i injicirati Emgality uz pomoć štrcaljke. Nemojte injicirati Emgality sebi ili drugoj osobi dok Vam zdravstveni radnik ne pokaže kako se to radi.
- Sačuvajte ove upute za uporabu i pročitajte ih prema potrebi.
- Jedna je štrcaljka namijenjena **SAMO ZA JEDNOKRATNU UPORABU**. Nemojte dijeliti štrcaljku s drugima niti je ponovno koristiti. U protivnom bi moglo bi doći do prijenosa infekcije.
- Vaš liječnik, ljekarnik ili medicinska sestra mogu Vam pomoći odlučiti u koji ćete dio tijela injicirati dozu. Kako biste lakše odabrali mjesto koje Vam najbolje odgovara, možete pročitati i dio ove upute pod nazivom „**Odaberite mjesto za injiciranje**“.
- Ako imate poteškoća s vidom ili sluhom, **nemojte** koristiti štrcaljku s lijekom Emgality bez pomoći njegovatelja.

UPUTE ZA UPORABU

Prije nego što upotrijebite štrcaljku s lijekom EMGALITY, pročitajte cjelovite upute za uporabu korak-po-korak i pažljivo ih slijedite.

Dijelovi štrcaljke s lijekom Emgality



Prije nego što počnete

Izvadite štrcaljku iz hladnjaka

Vratite originalno pakiranje s neupotrijebljenim štrcaljkama u hladnjak.

Nemojte skinuti zatvarač igle dok ne budete spremni injicirati lijek.

Nemojte tresti štrcaljku.

Da bi injekcija bila ugodnija, ostavite štrcaljku na sobnoj temperaturi 30 minuta prije injiciranja.

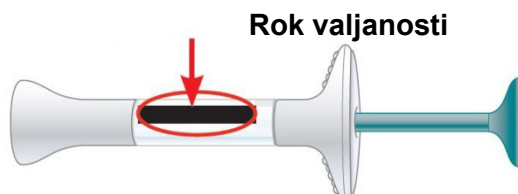
Nemojte stavljati štrcaljku u mikrovalnu pećnicu ili pod mlaz vruće vode niti je izlagati izravnoj sunčevoj svjetlosti.

Pregledajte štrcaljku i lijek

Uvjerite se da imate pravi lijek. Lijek u štrcaljki mora biti bistar. Može biti bezbojan do žućkast.

Nemojte upotrijebiti štrcaljku i zbrinite je sukladno uputama koje ste dobili od liječnika, ljekarnika ili medicinske sestre:

- ako izgleda oštećeno
- ako je lijek mutan, ako je promijenio boju ili ako sadrži male čestice
- ako je istekao rok valjanosti naveden na naljepnici
- ako je lijek zamrznut

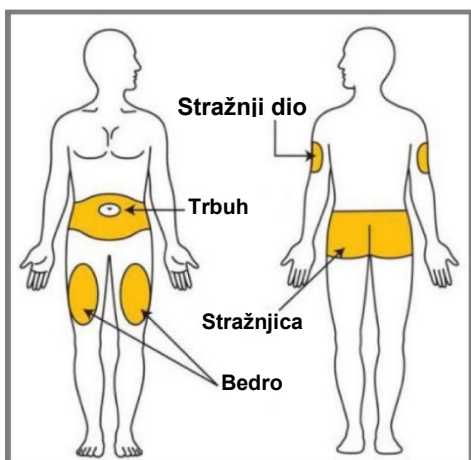


Pripremite se za injiciranje

Prije nego što injicirate Emgality, operite ruke sapunom i vodom. Pobrinite se da u blizini imate spremnik za odlaganje oštih predmeta.

Odaberite mjesto za injiciranje

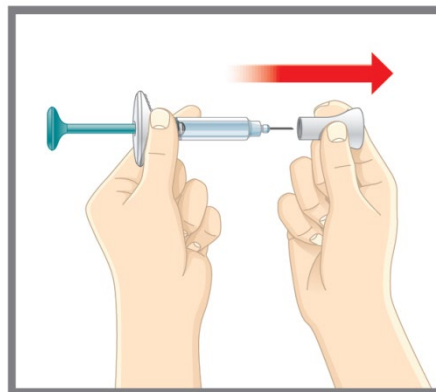
Vaš liječnik, ljekarnik ili medicinska sestra mogu Vam pomoći odabrati mjesto za injiciranje koje Vam najbolje odgovara.



- Lijek možete **sami** injicirati u trbuh (abdomen) ili bedro. Nemojte injicirati lijek unutar područja 5 cm oko pupka.
- **Druga osoba** može Vam lijek injicirati u stražnji dio nadlaktice ili stražnjicu.
- **Nemojte** injicirati lijek u isto mjesto u koje ste primijenili prošlu injekciju. Primjerice, ako ste prvu injekciju primijenili u abdomen, sljedeću možete primijeniti u drugi dio abdomena.
- **Očistite i osušite mjesto za injiciranje prije primjene lijeka.**

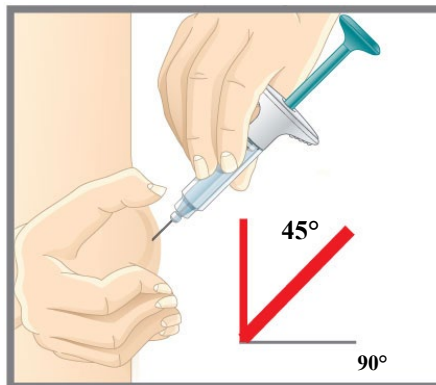
1. Skinite zatvarač

- **Nemojte** skinuti zatvarač igle dok ne budete spremni injicirati lijek.
- Kada ste spremni injicirati lijek, skinite zatvarač i bacite ga u koš.
- **Nemojte** vraćati zatvarač igle na štrcaljku – mogli biste oštetiti iglu ili se slučajno ozlijediti.
- **Nemojte** dodirivati iglu.



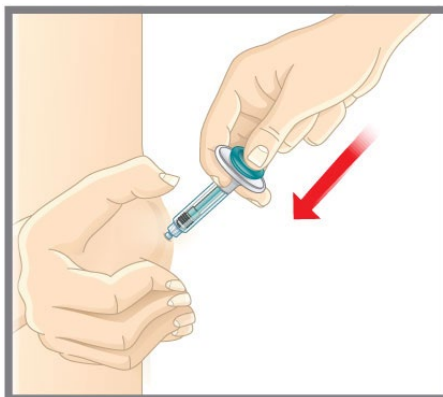
2. Ubodite iglu

- Nježno uhvatite nabor kože na mjestu gdje ćete injicirati lijek.
- Ubodite iglu pod kutom od 45 stupnjeva.

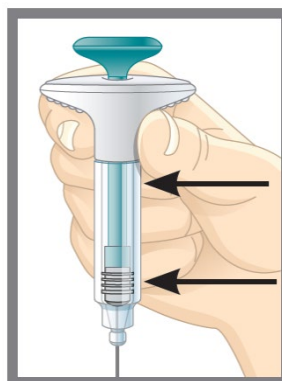


3. Injicirajte

- Polako pritišćite oslonac za palac kako biste potisnuli klip do kraja i injicirali sav lijek.
- Sivi klip štrcaljke treba potisnuti sve do kraja štrcaljke.



- Kada injekcija završi, trebali biste vidjeti tirkizni potisnik klipa kroz tijelo štrcaljke, kao što je prikazano na slici.
- Izvucite iglu iz kože i nježno otpustite nabor kože.
- **Nemojte** vraćati zatvarač igle na štrcaljku.



Tirkizni potisnik klipa

Sivi klip štrcaljke

Nakon što ste injicirali lijek

Odložite štrcaljku

NEMOJTE vraćati zatvarač igle na štrcaljku. Odložite štrcaljku u spremnik za odlaganje oštih predmeta ili je zbrinite sukladno uputama svog liječnika, ljekarnika ili medicinske sestre.



Pri odlaganju štrcaljke i spremnika za odlaganje oštih predmeta:

- Pun spremnik za oštre predmete ne smije se reciklirati.
- Pitajte svog liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru kako baciti lijekove koje više ne koristite.

Česta pitanja

- P. Što ako vidim mjehuriće zraka u štrcaljki s lijekom Emgality?**
- O.** Normalno je da se u štrcaljki nalaze mjehurići zraka. Emgality se injicira pod kožu (supkutana injekcija).
- P. Što ako se na vrhu igle nalazi kapljica tekućine nakon što skinem zatvarač igle?**
- O.** U redu je ako vidite kapljicu tekućine na vrhu igle.
- P. Što ako ne mogu pritisnuti klip?**
- O.** Ako je klip zapeo ili je oštećen:
- **Nemojte** nastaviti s uporabom štrcaljke.
 - Izvucite iglu iz kože.
 - Zbrinite štrcaljku i uzmite novu.
- P. Što ako mi se nakon injekcije na koži pojavi kapljica tekućine ili krvi?**
- O.** To je normalno. Pritisnite pamučnu vatu ili gazu na mjesto injiciranja. Nemojte trljati mjesto injiciranja.
- P. Kako ću znati je li injekcija završena?**
- O.** Kada je injekcija završena:
- Tirkizni potisnik klipa trebao bi se vidjeti kroz tijelo štrcaljke.
 - Sivi klip štrcaljke trebao bi biti potisnut sve do kraja štrcaljke.

Za više informacija o ovom lijeku pročitajte cjelovitu uputu o lijeku Emgality koja se nalazi u ovoj kutiji.

Datum revizije: