FASS

Emgality

MRx (F)

Lilly

Injektionsvätska, lösning i förfylld injektionspenna 120 mg
(Lösningen är klar och färglös till svagt gul.)

Analgetika, kalcitoningenrelaterad peptid (CGRP) antagonister.

Aktiv substans:
Galkanezumab

ATC-kod:
N02CD02

Läkemedel från Lilly omfattas av Läkemedelsförsäkringen.

FASS-text: *Denna text är avsedd för vårdpersonal.*

Subventioneras endast för patienter med kronisk migrän som efter optimerad behandling inte haft effekt av eller inte tolererat minst två olika profylaktiska läkemedelsbehandlingar. Kronisk migrän definieras som minst 15 huvudvärksdagar per månad i mer än 3 månader varav minst 8 dagar per månad ska ha varit med migränhuvudvärk (enligt ICHD-3). Subventioneras endast vid förskrivning av neurolog eller läkare verksam vid neurologklinik eller klinik/enhet specialiserad på behandling av patienter med kronisk migrän.

Texten är baserad på produktresumé: 01 september 2023.

Indikationer

Emgality är indicerat för migränprofylax hos vuxna som har minst 4 migrändagar per månad.

Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt Innehåll.

Dosering

Behandling ska initieras av läkare med erfarenhet av diagnostik och behandling av migrän.

Dosering

Rekommenderad dos är 120 mg galkanezumab injicerat subkutant en gång i månaden, med 240 mg som initial laddningsdos.

Patienterna ska instrueras i att injicera en missad dos så snart som möjligt och sedan fortsätta med dosering en gång per månad.

Behandlingsnyttan bör bedömas inom 3 månader efter behandlingsstart. Utvärdering av behovet om fortsatt behandling ska fattas individuellt för varje patient. Regelbunden utvärdering av behovet av fortsatt behandling rekommenderas därefter.

Äldre (≥ 65 år)
Det finns endast begränsad information om patienter ≥ 65 år. Dos en behöver inte justeras eftersom galkanezumabs farmakokinetik inte påverkas av ålder.

Nedsatt njurfunktion/nedsatt leverfunktion
Dosen behöver inte justeras för patienter med lätt eller måttligt nedsatt njur- eller leverfunktion (se avsnitt Farmakokinetik).

Pediatrisk population
Säkerhet och effekt för galkanezumab för barn i åldern 6 till 18 år har ännu inte fastställts.
Inga data finns tillgängliga.

Användning av galkanezumab för barn under 6 år för indikationen migränprofylax är inte relevant.

Administreringssätt

Subkutan användning.

Patienten kan själv injicera galkanezumab i enlighet med bruksanvisningen. Galkanezumab ska injiceras subkutant i buken, låret eller överarmens utsida, eller i glutealområdet. Efter övning kan patienten själv injicera galkanezumab om sjukvårdspersonal anser att det är lämpligt. Detaljerade anvisningar för administrering finns i bipacksedeln.

Varningar och försiktighet

Spårbarhet
För att underlätta spårbarhet av biologiska läkemedel ska läkemedlets namn och tillverkningssatsnummer dokumenteras.

Kardiovaskulär risk

Patienter med vissa allvarliga kardiovaskulära sjukdomar exkluderades från kliniska studier (se avsnitt Farmakodynamik). Inga säkerhetsdata finns tillgängliga för dessa patienter.

Allvarlig överkänslighet

Rapporterade allvarliga överkänslighetsreaktioner innefattar fall av anafylaxi, angioödem och urtikaria (se avsnitt Biverkningar). Allvarliga överkänslighetsreaktioner kan uppstå inom 1 dag efter administrering av galkanezumab, men fall med fördröjd debut (från mer än 1 dag till 4 veckor efter administrering) har också rapporterats. I en del fall har överkänslighetsreaktionerna varit utdragna. Om en allvarlig överkänslighetsreaktion inträffar ska behandlingen med galkanezumab avbrytas omedelbart och lämplig behandling sättas in (se avsnitt Kontraindikationer). Patienter bör informeras om möjligheten av en fördröjd överkänslighetsreaktion och instrueras att kontakta läkare.

Hjälpämnen

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol natrium (23 mg) per 120 mg-dos, dvs. är nästintill ”natriumfritt”.

Interaktioner

Inga studier av läkemedelsinteraktioner har utförts. Inga farmakokinetiska läkemedelsinteraktioner förväntas baserat på galkanezumabs egenskaper.

Graviditet

Graviditet

Det finns begränsad mängd data från användning av galkanezumab till gravida kvinnor. Djurstudier visar inga direkta eller indirekta reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt

Prekliniska uppgifter). Humant immunglobulin (IgG) passerar placentabarriären. Som en försiktighetsåtgärd bör man undvika att använda galkanezumab under graviditet.

Amning

Det är inte känt om galkanezumab utsöndras i bröstmjölk. Man vet att humant IgG utsöndras i bröstmjölk under de första dagarna efter förlossningen och sjunker kort därefter till låga koncentrationer. En risk för spädbarnet som ammas kan därför inte uteslutas under denna korta period. Därefter kan användning av galkanezumab övervägas under amning endast om kliniskt behov föreligger.

Fertilitet

Effekten av galkanezumab på människans fertilitet har inte undersökts. Djurstudier visar ingen skadlig påverkan på fertiliteten hos han- eller hondjur (se avsnitt Prekliniska uppgifter).

Trafik

Galkanezumab förväntas ha mindre effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Yrsel kan uppstå som en följd av behandling med galkanezumab (se avsnitt Biverkningar).

Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Över 2 500 patienter har exponerats för galkanezumab som migränprofylax studier som stöder den initiala registreringen av galkanezumab. Över 1 400 patienter har exponerats för galkanezumab i den dubbelblinda behandlingsfasen i en placebokontrollerad fas 3-studie. 279 patienter exponerades i 12 månader.

Rapporterade biverkningar för 120 mg och 240 mg i de kliniska migränstudierna var smärta vid injektionsstället (10,1 %/11,6 %), reaktioner vid injektionsstället (9,9 %/14,5 %), yrsel (0,7 %/1,2 %), obstipation (1,0 %/1,5 %), pruritus (0,7 %/1,2 %) och urtikaria (0,3 %/0,1 %). De flesta reaktionerna var av lindrig eller måttlig allvarlighetsgrad. Färre än 2,5 % av patienterna i dessa studier avbröt behandlingen på grund av biverkningar.

Tabell över biverkningar

Tabell 1. Biverkningar i kliniska studier och spontant inrapporterade vid klinisk användning

Frekvenskategorier: Mycket vanliga (≥ 1/10), vanliga (≥ 1/100, < 1/10) och mindre vanliga (≥ 1/1 000, < 1/100), sällsynta (≥ 1/10 000, < 1/1 000)

Organsystem	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta
Immunsystemet				Anafylaxi Angioödem
Öron och balansorgan		Yrsel		
Magtarmkanalen		Obstipation		
Hud och subkutan vävnad		Pruritus Hudutslag	Urtikaria	
Allmänna symtom och/eller symtom vid	Smärta vid injektionsstället			

administreringsstället	Reaktioner vid injektionsstället[a]			

[a] De mest frekvent rapporterade termerna (≥ 1 %) var: Reaktion vid injektionsstället, erytem vid injektionsstället, klåda vid injektionsstället, blåmärke vid injektionsstället och svullnad vid injektionsstället.

Beskrivning av vissa biverkningar

Smärta eller reaktioner vid injektionsstället
De flesta biverkningarna relaterade till injektionsstället var lindriga till måttliga och färre än 0,5 % av patienterna som exponerades för galkanezumab i fas 3-studierna avbröt behandlingen på grund av en reaktion vid injektionsstället. De flesta reaktionerna vid injektionsstället rapporterades inom 1 dygn och hade gått tillbaka inom i genomsnitt 5 dygn. Hos de 86 % av deltagarna som rapporterade smärta vid injektionsstället inträffade biverkningen inom 1 timme efter injektionen och gick tillbaka inom i genomsnitt 1 dygn. En procent av patienterna som exponerades för galkanezumab i fas 3-studierna fick svår smärta vid injektionsstället.

Urtikaria
Urtikaria är ovanligt men svåra fall av urtikaria har rapporterats i kliniska studier av galkanezumab.

Immunogenicitet

I de kliniska studierna var incidensen för antikroppsutveckling under den dubbelblinda behandlingsfasen 4,8 % hos de patienter som fick galkanezumab en gång i månaden (alla utom en hade neutraliserande aktivitet *in vitro*). Efter 12 månaders behandling hade upp till 12,5 % av patienterna som behandlades med galkanezumab utvecklat antikroppar mot läkemedlet, de flesta med låg titer och hade positivt test av neutraliserande aktivitet *in vitro*. Närvaron av läkemedelsantikroppar påverkade dock varken farmakokinetiken, effekten eller säkerheten av galkanezumab.

Rapportering av misstänkta biverkningar
Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till Läkemedelsverket, men alla kan rapportera misstänkta biverkningar till Läkemedelsverket, www.lakemedelsverket.se.
Postadress

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala

Överdosering

Doser på upp till 600 mg har administrerats subkutant till människa utan dosbegränsande toxicitet. I händelse av överdosering rekommenderas att patienten övervakas avseende tecken och symtom på biverkningar och att lämplig symtomatisk behandling sätts in omedelbart.

Farmakodynamik

Verkningsmekanism

Galkanezumab är en humaniserad monoklonal IgG4-antikropp som binder till kalcitoningenrelaterad peptid (CGRP) och därigenom förhindrar dess biologiska aktivitet. Förhöjda CGRP-koncentrationer i blodet kan ha samband med migränanfall. Galkanezumab binder till CGRP med hög affinitet (K_D = 31 pM) och hög specificitet (> 10 000 gånger högre än för relaterade peptider som adrenomedullin, amylin, kalcitonin och intermedin).

Klinisk effekt och säkerhet

Effekten och säkerheten av galkanezumab har studerats i tre randomiserade, placebokontrollerade och dubbelblinda fas 3-studier på vuxna patienter (N = 2 886). Till de två studierna av episodisk migrän (EVOLVE-1 och EVOLVE-2) rekryterades patienter som uppfyllde diagnoskriterierna International Classification of Headache Disorders (ICHD) för migrän med eller utan aura med 4–14 migrändagar per månad. Till studien av kronisk migrän (REGAIN) rekryterades patienter som uppfyllde ICHD-kriterierna för kronisk migrän med ≥ 15 huvudvärksdagar per månad, varav minst 8 överensstämde med migrän. Patienter som nyligen haft akuta kardiovaskulära händelser (såsom hjärtinfarkt, angina, CABG, stroke eller djup ventrombos) och/eller patienter som bedömdes löpa stor kardiovaskulär risk exkluderades från de kliniska prövningarna av galkanezumab. Dessutom exkluderades patienter över 65 år.

Patienterna fick placebo, eller galkanezumab 120 mg/månad (med en initial laddningsdos på 240 mg under den första månaden) eller galkanezumab 240 mg/månad, samt att de fick använda mediciner för akutbehandling av migrän. I de tre studierna var patienterna övervägande kvinnor (> 83%) med en medelålder av 41 år och en genomsnittlig historia av migrän i 20 till 21 år. Cirka en tredjedel av

patienterna i samtliga studier hade brustit i minst 1 tidigare profylaktisk behandling av migrän på grund av utebliven effekt och cirka 16% av patienterna i studierna hade brustit i minst 2 tidigare profylaktiska behandlingar på grund av utebliven effekt.

I samtliga 3 studier, var den totala genomsnittliga förändringen i antal Mirgrändagar (MHD) från baslinjen per månad det primära måttet på effekt. Responsfrekvensen är den genomsnittliga procentuella andelen patienter som nådde den definierad minskningen av antalet månatliga MHD (≥ 50%, ≥ 75% och 100%) under den dubbelblinda behandlingsperioden. Migränens påverkan på allmänfunktionen utvärderades genom Role Function-Restrictive domänen i Migraine-Specific Quality of Life Questionnaire (MSQ) version 2.1 och av MIDAS-frågeformuläret (Migraine Disability Assessment). MSQ mäter inverkan av migrän på arbete eller dagliga aktiviteter, relationer med familj och vänner, fritid, produktivitet, koncentration, energi och trötthet. Poängintervallet är mellan 0 och 100, där högre poäng indikerar mindre daglig påverkan, det vill säga, patienter upplever färre restriktioner av de dagliga aktiviteterna.
För MIDAS visar högre betyg mer funktionshinder. Grundvärdena för MIDAS återspeglade svåra migränrelaterade funktionshinder hos patienter i EVOLVE-1 och EVOLVE-2 (medelvärde 33,1) och en mycket allvarligt funktionshindrad befolkning (medelvärde 67,2) i REGAIN.

Episodisk migrän
Studierna EVOLVE-1 och EVOLVE-2 omfattade en 6 månader lång dubbelblind, placebokontrollerad behandlingsperiod. Antalet patienter som fick galkanezumab och avslutade den dubbelblinda behandlingsfasen låg mellan 82,8 % och 87,7 %.

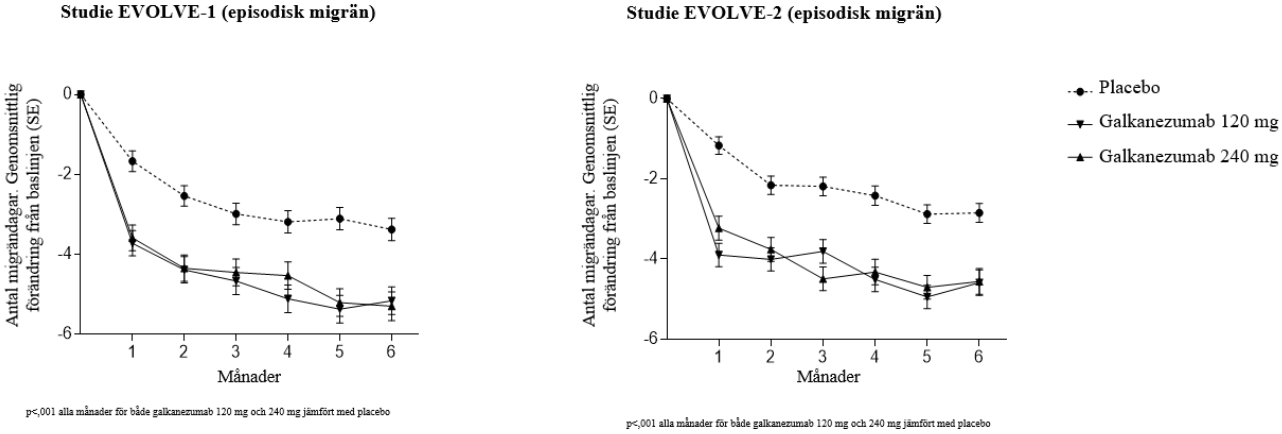
Behandlingsgrupperna med galkanezumab 120 mg eller 240 mg visade på statistiskt signifikant och kliniskt meningsfull förbättring från baslinjen jämfört med placebo avseende medelförändringen av MHD (se tabell 2). Patienter som behandlades med galkanezumab hade högre responsfrekvens och större minskning i antalet månatliga MHD där akutbehandling togs jämfört med placebobehandlande patienter. Galkanezumabbehandlade patienter visade en större förbättring i allmänfunktion (mätt enligt MSQ Role Fuction-Restrictive domän poäng) jämfört med placebobehandlade patienter från och med första månaden.

Fler patienter som behandlats med galkanezumab uppnådde kliniskt signifikanta förbättring i funktion (responder rate baserad på MSQ Role Function Restrictive Domain) jämfört med de som behandlades med placebo.

Galkanezumab var associerad med en statistiskt signifikant minskning av funktionsnedsättningen jämfört med placebo.

Jämfört med placebobehandlade patienter hade patienter som behandlades med galkanezumab 120 mg eller 240 mg signifikant större minskning av genomsnittligt antal månatliga MHD från baslinjen vid första månaden och vid alla efterföljande månader fram till månad 6 (se Figur 1). Vidare visade patienter som behandlades med galkanezumab (laddningsdos på 240 mg) i första månaden signifikant färre veckovisa MHD jämfört med placebobehandlade patienter, vecka 1 och varje efterföljande vecka.

Figur 1 Minskning av antalet migrändagar per månad över tid i studierna EVOLVE-1 och EVOVLE-2



Tabell 2 Genomsnittlig minskning av antal migrändagar per månad

	EVOLVE-1 – Episodisk Migrän			EVOLVE-2 - Episodisk Migrän		
	Emgality		Placebo	Emgality		Placebo
	120 mg	240 mg		120 mg	240 mg	
	N=210	N=208	N=425	N=226	N=220	N=450
Effektresultat[a]						
MHD						
Baseline	9.21	9.14	9.08	9.07	9.06	9.19
Genomsnittlig förändring	-4.73	-4.57	-2.81	-4.29	-4.18	-2.28
Behandlingsskillnad	-1.92	-1.76		-2.02	-1.90	
$KI_{95\%}$	(-2.48, -1.37)	(-2.31, -1.20)		(-2.55, -1.48)	(-2.44, -1.36)	
P-värde	<.001[d]	<.001[d]		<.001[d]	<.001[d]	

≥50% MHD responders						
Procentandel, %	62.3	60.9	38.6	59.3	56.5	36.0
P-värde	<.001[d]	<.001[d]		<.001[d]	<.001[d]	
≥75% MHD responders						
Procentandel, %	38.8	38.5	19.3	33.5	34.3	17.8
P-värde	<.001[d]	<.001[d]		<.001[d]	<.001[d]	
100% MHD responders						
Procentandel, %	15.6	14.6	6.2	11.5	13.8	5.7
P-värde	<.001[d]	<.001[d]		<.001[d]	<.001[d]	
MHD med akutbehandling						
Baseline	7.42	7.34	7.38	7.47	7.47	7.62
	-3.96	-3.76	-2.15	-3.67	-3.63	-1.85

Genomsnittlig förändring						
Behandlingsskillnad	-1.81	-1.61		-1.82	-1.78	
$KI_{95\%}$	(-2.28, -1.33)	(-2.09, -1.14)		(-2.29, -1.36)	(-2.25, -1.31)	
P-värde	<.001[d]	<.001[d]		<.001[d]	<.001[d]	
Patientrapporterat resultat						
MSQ Role Function-Restrictive Domain[b]						
N	189	184	377	213	210	396
Baseline	51.39	48.76	52.92	52.47	51.71	51.35
Genomsnittlig förändring	32.43	32.09	24.69	28.47	27.04	19.65
Behandlingsskillnad	7.74	7.40		8.82	7.39	
$KI_{95\%}$	(5.20, 10.28)	(4.83, 9.97)		(6.33, 11.31)	(4.88, 9.90)	
P-värde	<.001[d]	<.001[d]		<.001[d]	<.001[d]	

MSQ Role Function Restrictive Domain Responders[c]						
N	189	184	377	213	210	396
Andel, %	63.5	69.6	47.2	58.2	60.0	43.4
P-värde	<.001[f]	<.001[f]		<.001[f]	<.001[f]	
MIDAS total poäng[e]						
N	177	170	345	202	194	374
Baseline	32.93	36.09	31.84	30.87	32.75	34.25
Genomsnittlig förändring	-21.16	-20.06	-14.87	-21.17	-20.24	-12.02
Behandlingsskillnad	-6.29	-5.19		-9.15	-8.22	
$KI_{95\%}$	(-9.45, -3.13)	(-8.39, -1.98)		(-12.61, -5.69)	(-11.71, -4.72)	
P-värde	<.001[f]	.002[f]		<.001[f]	<.001[f]	

N = antal patienter; $KI_{95\%}$ = 95% konfidensintervall

[a] Effekt utvärderad månad 1 till 6.

[b] Utvärderad månad 4 till 6.

[c] Definieras som de med en genomsnittlig förbättring ≥ 25 poäng för episodisk migrän i månad 4 till 6.

[d] Statistiskt signifikant efter korrigering för multipla jämförelser.

[e] Utvärderad vid månad 6.

[f] Inte korrigerad för flera jämförelser.

I sammanslagen data från studierna EVOLVE-1 och EVOLVE-2, på patienter som brustit med en eller flera profylaktiska behandlingar på grund av effektrelaterade skäl var behandlingsskillnaden i minskningen av genomsnittligt antal månatliga MHD mellan galkanezumab 120 mg och placebo -2,69 dagar (p <0,001) och mellan galkanezumab 240 mg och placebo -2,78 dagar (p <0,001). Hos patienter som brustit i två eller flera profylaktiska behandlingar var behandlingsskillnaden -2,64 dagar (p <0,001) mellan 120 mg och placebo och -3,04 dagar (p <0,001) mellan 240 mg och placebo.

Kronisk migrän
REGAIN-studien omfattade en 3 månader lång dubbelblind, placebokontrollerad behandlingsperiod som följdes av en öppen förlängningsfas på 9 månader. Cirka 15 % av patienterna fortsatte sin behandling med topiramat eller propranolol som migränprofylax på det sätt som var godkänt i protokollet. Bland patienterna som fick galkanezumab avslutade 95,3% hela den dubbelblinda behandlingsfasen.

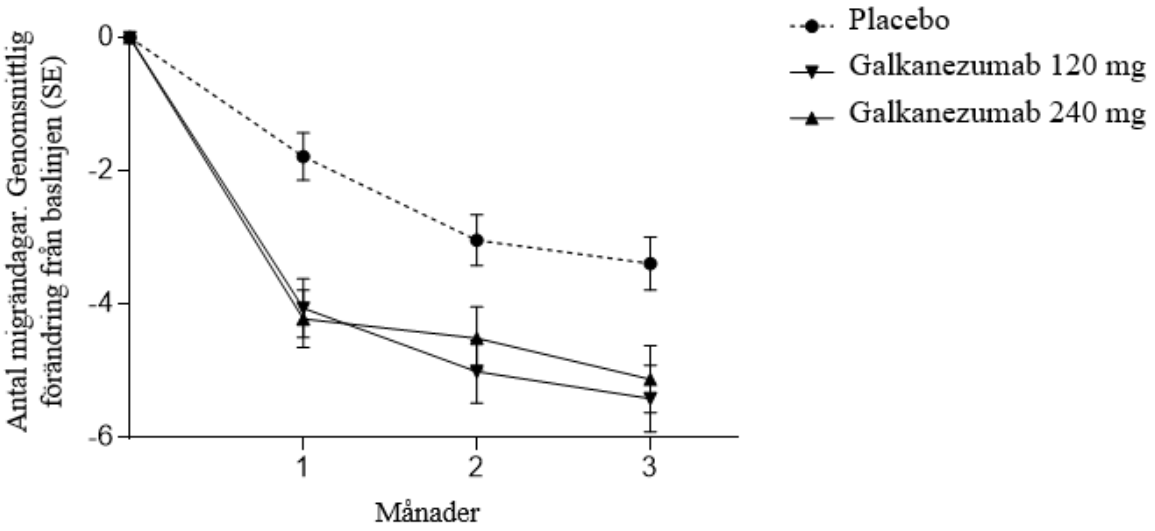
Både behandling med galkanezumab 120 mg och 240 mg visade statistiskt signifikanta och kliniskt meningsfulla förbättringar från baslinjen jämfört med placebo på genomsnittlig förändring av MHD

(se tabell 3). Patienter som behandlats med galkanezumab hade högre responsfrekvens och större reduktion av månatliga MHDs som akutbehandlades jämfört med placebobehandlade patienter. Galkanezumabbehandlade patienter hade en större förbättring av funktionen (mätt med MSQ poäng - Role Function-Restrictive-domänen) jämfört med placebobehandlade patienter, från och med första månaden. Fler patienter som behandlades med galkanezumab uppnådde kliniskt signifikanta förbättringsnivåer i funktion (responsfrekvens baserad på MSQ Role Function-Restrictive-domänen) jämfört med de som behandlats med placebo. 120 mg dosen var förknippad med en statistiskt signifikant minskning av funktionsnedsättningen jämfört med placebo.

Jämfört med placebobehandlade patienter hade patienter som behandlades med galkanezumab 120 mg eller 240 mg signifikant större genomsnittlig minskning från baslinjen i antalet månatliga MHDs vid den första månaden och vid alla efterföljande månader fram till månad 3 (se figur 2). Vidare visade patienter som behandlades med galkanezumab (laddningsdos på 240 mg) i första månaden signifikant färre veckovisa MHD jämfört med placebobehandlade patienter, första veckan och varje efterföljande vecka.

Figur 2 Minskning i månad migränhuvudvärk dagar över tiden i studie REGAIN

Studie REGAIN (kronisk migrän)



p<,001 alla månader för både galkanezumab 120 mg och 240 mg jämfört med placebo
Förutom p=,002 månad 2 för galkanezumab 240 mg jämfört med placebo

Tabell 3. Effekt och patient rapporterade utfallsåtgärder

	REGAIN - kronisk migrän		
	Emgality		Placebo
	120 mg	240 mg	
	N = 273	N = 274	N = 538
Effektresultat[a]			
MHD			
Baseline	19,36	19,17	19,55
Genomsnittlig förändring	-4,83	-4,62	-2,74
Behandlingsskillnad	-2.09	-1.88	
$KI_{95\%}$	(-2.92, -1.26)	(-2.71, -1.05)	
P-värde	<0,001[c]	<0,001[c]	
≥50% MHD responders			

Procentandel,%	27,6	27,5	15,4
P-värde	<0,001[c]	<0,001[c]	
≥75% MHD responders			
Procentandel,%	7,0	8,8	4,5
P-värde	0,031[d]	<0,001[c]	
100% MDH responders			
Procentandel,%	0,7	1,3	0,5
P-värde	> 0,05[d]	> 0,05[d]	
MHD med akutbehandling			
Baseline	15,12	14,49	15,51
Genomsnittlig förändring	-4,74	-4,25	-2,23
Behandlingsskillnad	-2.51	-2.01	
$KI_{95\%}$	(-3.27, -1.76)	(-2.77, -1.26)	
P-värde	<0,001[d]	<0,001 [c]	
Patientrapporterade utfall[b]			
MSQ Role Function-Restrictive Domän			
N	252	253	494
Baseline	39,29	38,93	38,37
Genomsnittlig förändring	21,81	23,05	16,76

Behandlingsskillnad	5.06	6.29	
$KI_{95\%}$	(2.12, 7.99)	(3.03, 9.55)	
P-värde	<0,001[d]	<0,001[c]	
MSQ Role Function-Restrictive Domän Responders			
N	252	253	494
Procentandel,%	64,3	64,8	54,1
P-värde	0,003[e]	0,002[e]	
MIDAS total poäng			
N	254	258	504
Baseline	62,46	69,17	68,66
Genomsnittlig förändring	-20,27	-17,02	-11,53
Behandlingsskillnad	-8.74	-5.49	
$KI_{95\%}$	(-16.39, -1.08)	(-13.10, 2.12)	
P-värde	0,025[e]	> 0,05[e]	

N = antal patienter; $KI_{95\%}$ = 95% konfidensintervall

[a] Effekt utvärderad månad 1 till 3.

[b] Patientrapporterade utfall utvärderades vid månad 3. MSQ- Role Function-Restrictive domän responder definieras som de med en genomsnittlig förbättring ≥ 17,14 poäng för kronisk migrän vid månad 3.

[c] Statistiskt signifikant efter korrigering för multipla jämförelser.

[d] Inte statistiskt signifikant efter korrigering för multipla jämförelser.

[e] Inte korrigerad för multipla jämförelser.

Hos patienter som brustit i en eller flera profylaktiska behandlingar av effektskäl var behandlingsskillnaden för minskningen av genomsnittliga månatliga MHD-observerade mellan galkanezumab 120 mg och placebo -3,54 dagar (p <0,001) och mellan galkanezumab 240 mg och placebo -1,37 dagar (p <0,05). Hos patienter som brustit i två eller flera profylaktiska behandlingar var behandlingsskillnaden -4,48 dagar (p <0,001) mellan 120 mg och placebo och -1,86 dagar (p <0,01) mellan 240 mg och placebo.

Sextiofyra procent av patienterna hade överanvändning av akut huvudvärks behandling vid baslinjen. Hos dessa patienter var behandlingsskillnaden mätt som reduktion av MHD mellan galkanezumab 120 mg och placebo -2,53 dagar (p <0,001) och mellan galkanezumab 240 mg och placebo -2,26 dagar (p <0,001).

Långtidseffekt
Effekten kvarstod i upp till 1 år i en öppen studie i vilken patienter med antingen episodisk eller kronisk migrän (med ett genomsnitt på 10,6 MHD i månaden vid baslinjen) fick galkanezumab 120 mg/månaden (med en initial laddningsdos på 240 mg den första månaden) eller galkanezumab 240 mg/månad. 77,8 % av patienterna genomförde hela behandlingsperioden. Total genomsnittlig minskning från baslinjen av antalet MHD per månad utslaget på hela behandlingsfasen var 5,6 dagar i 120 mg-gruppen och 6,5 dagar i 240 mg-gruppen. Över 72 % av patienterna som genomförde hela studien rapporterade en 50-procentig minskning

av MHD efter 12 månader. Enligt sammanslagna data från EVOLVE-1 och EVOLVE-2 kvarstod en ≥50-procentig respons från månad 1 till månad 6 hos mer än 19% av patienterna som behandlades med galkanezumab, jämfört med hos 8 % av patienterna som fick placebo (p<0,001).

Fas 3 studie i en population som tidigare upplevt bristande profylaktisk behandling med 2 till 4 medicineringskategorier
Studien CONQUER, av patienter med episodisk och kronisk migrän som tidigare upplevt behandlingssvikt i profylaktisk läkemedelsbehandling med 2 till 4 läkemedelsklasser under de senaste 10 åren, stöder huvudfynden från de tidigare effektivitetsstudierna på migrän. Det vill säga galkanezumabbehandling ledde till en genomsnittlig minskning av månatliga MHD (4,1 dagar jämfört med 1,0 dagar i placebogruppen; p <0,0001). Genomsnittlig minskning av månatliga MHD observerades också inom subpopulationerna med episodisk migrän (2,9 dagar för galkanezumab jämfört med 0,3 dagar för placebo; p <0,0001) och kronisk migrän (5,9 dagar för galkanezumab jämfört med 2,2 dagar för placebo; p < 0,0001).

Pediatrisk population
Europeiska läkemedelsmyndigheten har senarelagt kravet att skicka in studieresultat för galkanezumab för en eller flera grupper av den pediatriska populationen för migränprofylax (information om pediatrisk användning finns i avsnitt Dosering).

Farmakokinetik

Absorption
Baserat på en populationsfarmakokinetisk analys var maximal serumkoncentration (C_{max}) av galkanezumab efter en laddningsdos

på 240 mg cirka 30 µg/ml (variationskoefficient [CV] 27 %). Tid till uppnådd C_{max} var 5 dagar efter dosering.

Vid månadsdoser på 120 mg och 240 mg uppnåddes ett C_{max} vid steady state ($C_{max, ss}$) på cirka 28 µg/ml (CV 35 %) respektive 54 µg/ml (CV 31 %). $C_{max, ss}$ för galkanezumab vid månadsdoser på 120 mg uppnås efter en 240 mg laddningsdos.

Injektionsställe (buk, lår, skinkor eller arm) hade ingen signifikant påverkan på absorptionen av galkanezumab.

Distribution

Baserat på en populationsfarmakokinetisk analys estimerades distributionsvolym för galkanezumab till att vara 7,3 l.

Metabolism

I egenskap av en humaniserad monoklonal IgG4-antikropp förväntas galkanezumab brytas ner till små peptider och aminosyror genom katabola processer, på samma sätt som endogent IgG.

Eliminering

Baserat på populationsfarmakokinetisk analys var skenbar clearance av galkanezumab cirka 0,008 l/timme och halveringstid en 27 dagar.

Linjäritet/icke-linjäritet

Galkanezumabexponeringen ökar proportionellt med dosen.

Baserat på en populationsfarmakokinetisk analys av doser från 5 mg till 300 mg påverkades inte absorptionshastighet, skenbar clearance och skenbardistributionsvolym av dosen.

Ålder, kön, vikt, ras, etnicitet

Det behövs ingen dosjustering baserat på ålder (18 till 65 år), kön, vikt, ras eller etnicitet eftersom man inte fann någon kliniskt betydelsefull effekt av dessa faktorer på skenbar clearance eller skenbar distributionsvolym för galkanezumab.

Nedsatt njur- eller leverfunktion

Inga specifika kliniska farmakologistudier för att undersöka inverkan av nedsatt njurfunktion och nedsatt leverfunktion på farmakokinetik (PK) för galkanezumab har utförts. Den renala elimineringen av monoklonala IgG-antikroppar är låg. Monoklonala IgG-antikroppar elimineras främst via intracellulär nedbrytning. Nedsatt leverfunktion förväntas inte påverka clearance av galkanezumab. Baserat på en populationsfarmakokinetisk analys hade bilirubinkoncentration eller kreatininclearance enligt Cockcroft-Gault (intervall: 24 till 308 ml) inte någon signifikant påverkan på skenbar clearance av galkanezumab.

Prekliniska uppgifter

Icke-kliniska data visade inte några särskilda risker för människa baserat på gängse studier av allmäntoxicitet utförda på råttor och cynomolgusapor eller säkerhetsfarmakologiska studier på cynomolgusapor vid exponeringar cirka 10 till 80 gånger högre än den kliniska exponeringen hos patienter som får 240 mg.

Inga icke-kliniska studier har utförts för att undersöka galkanezumabs karcinogena eller mutagena potential. Det finns inga belägg för att långtidsbehandling med galkanezumab skulle

öka risken för cancerutveckling, baserat på data från farmakologiska studier och studier av långtidstoxicitet med galkanezumab, liksom en litteraturanalys avseende CGRP.

Inga effekter på fertilitetsparametrar som östruscykel, spermaanalys, parning och reproduktionsförmåga observerades hos råttor som fick galkanezumab (exponering motsvarande ca 4 till 20 gånger human exponering vid 240 mg). I fertilitetsstudier på hanar var höger testikel signifikant reducerad vid 4-gånger human exponering vid 240 mg.
I studier av embryofetal toxicitets utveckling hos råtta vid en exponering som var cirka 20 gånger högre än human exponering vid 240 mg sågs vid den tjugonde gestationaldagen ett ökat antal foster och kullar med utvecklingsrubbningen; korta revben, och minskat genomsnittligt antal ossifierade kaudala svanskotor. Dessa fynd noterades utan någon toxicitet hos modern och därmed värderades som icke-skadliga, men relaterade till galkanezumab. Vid gestationsdag 29, i toxicitetsstudier av embryofetal utveckling på kanin, sågs förändringar i skalle hos ett hanfoster från en moder som behandlades med galkanezumab meden exponering som var cirka 33 gånger högre än human exponering vid 240 mg.

I en juvenil toxicitetsstudie på råtta, fick dessa galkanezumab två gånger i veckan från dag 21 postnatalt till och med dag 90, systemiska effekter var reversibla, minimala, icke-negativa sänkningar av totalt mineralinnehåll i skelettet och bentäthet vid exponering cirka 50 gånger högre än human exponering vid 240 mg.

Innehåll

Kvalitativ och kvantitativ sammansättning

En förfylld injektionspenna innehåller 120 mg galkanezumab i 1 ml.

Galkanezumab är en rekombinant, humaniserad, monoklonal antikropp framställd i ovarieceller från kinesisk hamster (CHO).

Förteckning över hjälpämnen

L-histidin
L-histidinhydrokloridmonohydrat
Polysorbat 80
Natriumklorid
Vatten för injektionsvätskor

Blandbarhet

Ej relevant.

Miljöpåverkan

Galkanezumab

Miljörisk: Användning av aminosyror, proteiner och peptider bedöms inte medföra någon miljöpåverkan.

Detaljerad miljöinformation

Enligt den europeiska läkemedelsmyndigheten EMA:s riktlinjer för miljörisk-bedömningar av läkemedelssubstanser (EMA/CHMP/SWP/4447/00), är vitaminer, elektrolyter, aminosyror, peptider, proteiner, kolhydrater, lipider, vacciner och växtbaserade läkemedel undantagna då de inte bedöms medföra någon betydande risk för miljön.
In English: According to the European Medicines Agency guideline on environmental risk assessments for pharmaceuticals

(EMA/CHMP/SWP/4447/00), vitamins, electrolytes, amino acids, peptides, proteins, carbohydrates, lipids, vaccines and herbal medicinal products are exempted because they are unlikely to result in significant risk to the environment.

Hållbarhet, förvaring och hantering

Hållbarhet

2 år

Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i kylskåp (2 ºC – 8 ºC).
Får ej frysas.
Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

Emgality kan förvaras utanför kylskåp i högst 7 dagar om den förvaras i temperaturer på högst 30 °C. Om dessa gränser passeras måste den förfyllda injektionspennan kasseras.

Särskilda anvisningar för destruktion

Bruksanvisning

Bruksanvisning till pennan medföljer bipacksedeln och måste följas noggrant. Den förfyllda injektionspennan är endast avsedd för engångsbruk och hela mängden ska injiceras.
Den förfyllda pennan ska inspekteras visuellt före administreringen. Emgality ska inte användas om lösningen är grumlig, missfärgad eller innehåller partiklar, eller om någon del av pennan verkar skadad.

Får ej skakas.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

Egenskaper hos läkemedelsformen

Lösning för injektion (injektionsvätska).

Lösningen är klar och färglös till svagt gul.

Förpackningsinformation

Injektionsvätska, lösning i förfylld injektionspenna 120 mg
Lösningen är klar och färglös till svagt gul.
1 styck förfylld injektionspenna, 3573:48, (F)