

CDS29ABR19 – CDL31OUT18



EMGALITY®
galcanezumabe

APRESENTAÇÕES

EMGALITY é disponibilizado como uma solução injetável contendo 100 mg de galcanezumabe em 1 mL (100 mg/mL).

Cada embalagem contém 3 seringas pré-preenchidas, para dose única, com 1 mL de solução contendo 100 mg de galcanezumabe.

USO SUBCUTÂNEO

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada 1 mL contém:

galcanezumabe100 mg

Excipientes: histidina, cloridrato de histidina monoidratado, polissorbato 80, cloreto de sódio em água para injetáveis.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

INDICAÇÕES

EMGALITY é indicado para a prevenção de crises durante o período de salvas em adultos com cefaleia em salvas episódica.

RESULTADOS DE EFICÁCIA

A eficácia de galcanezumabe foi avaliada como um tratamento preventivo de cefaleia em salvas episódica em um estudo de fase 3, randomizado, multicêntrico, de 8 semanas, duplo-cego, controlado por placebo em pacientes adultos. O Estudo 4 (cefaleia em salvas episódica) (NCT02397473) incluiu adultos que atenderam aos critérios diagnósticos do ICHD-3-beta para cefaleia em salvas episódica e que apresentaram um máximo de 8 crises por dia, um mínimo de uma crise a cada dois dias e pelo menos 4 crises durante o período basal de 7 dias prospectivo. Todos os pacientes foram randomizados em uma proporção 1:1 para receber injeções subcutâneas mensais de galcanezumabe 300 mg ou placebo. Os pacientes foram autorizados a usar determinados tratamentos agudos/abortivos para cefaleia em salvas, incluindo triptanos, oxigênio, paracetamol e anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs) durante o estudo.

O estudo excluiu pacientes em uso de qualquer outro tratamento preventivo para cefaleia em salvas, pacientes com cefaleia por uso excessivo de medicação, pacientes com anormalidades de ECG compatíveis com um evento cardiovascular agudo ou atraso de condução e pacientes com um histórico de infarto do miocárdio, angina instável, intervenção coronariana percutânea, revascularização do miocárdio, trombose venosa profunda ou embolia pulmonar, nos 6 meses anteriores à triagem. Além disso, pacientes com qualquer histórico de acidente vascular cerebral, aneurisma intracraniano ou da carótida, hemorragia intracraniana, angina vasospástica ou evidência clínica de vasculopatia periférica ou diagnóstico de doença de Raynaud foram excluídos.

O desfecho primário de eficácia do Estudo 4 foi a alteração global média em relação ao período basal na frequência de crises de cefaleia em salvas por semana durante as Semanas 1 a 3. O desfecho secundário principal foi a porcentagem de pacientes que alcançaram uma resposta (definida como uma redução em relação ao período basal de 50% ou mais na frequência de crises de cefaleia em salvas por semana) na Semana 3.

O estudo avaliou a porcentagem de pacientes que relataram pontuações de 1 ou 2 na escala de Impressão-Melhora Global do Paciente (PGI-I) nas Semanas 4 e 8. As pontuações de PGI-I são escaladas de 1 a 7, com pontuações de 1 ou 2 que indicam a descrição do paciente sobre sua condição de cefaleia em salvas como muitíssimo melhor ou muito melhor.

No Estudo 4, um total de 106 pacientes (88 homens, 18 mulheres) variando entre 19 a 65 anos de idade, foram randomizados e tratados. Um total de 90 pacientes concluiu a fase duplo-cega de 8 semanas. Na fase basal prospectiva, o número médio de crises de cefaleia em salvas por semana foi de 17,5, e foi similar entre os grupos de tratamento.

Galcanezumabe 300 mg demonstrou melhoras estatisticamente significativas para os desfechos de eficácia em comparação ao placebo, conforme resumido na Tabela 1.

Tabela 1: Desfechos de eficácia no Estudo 4

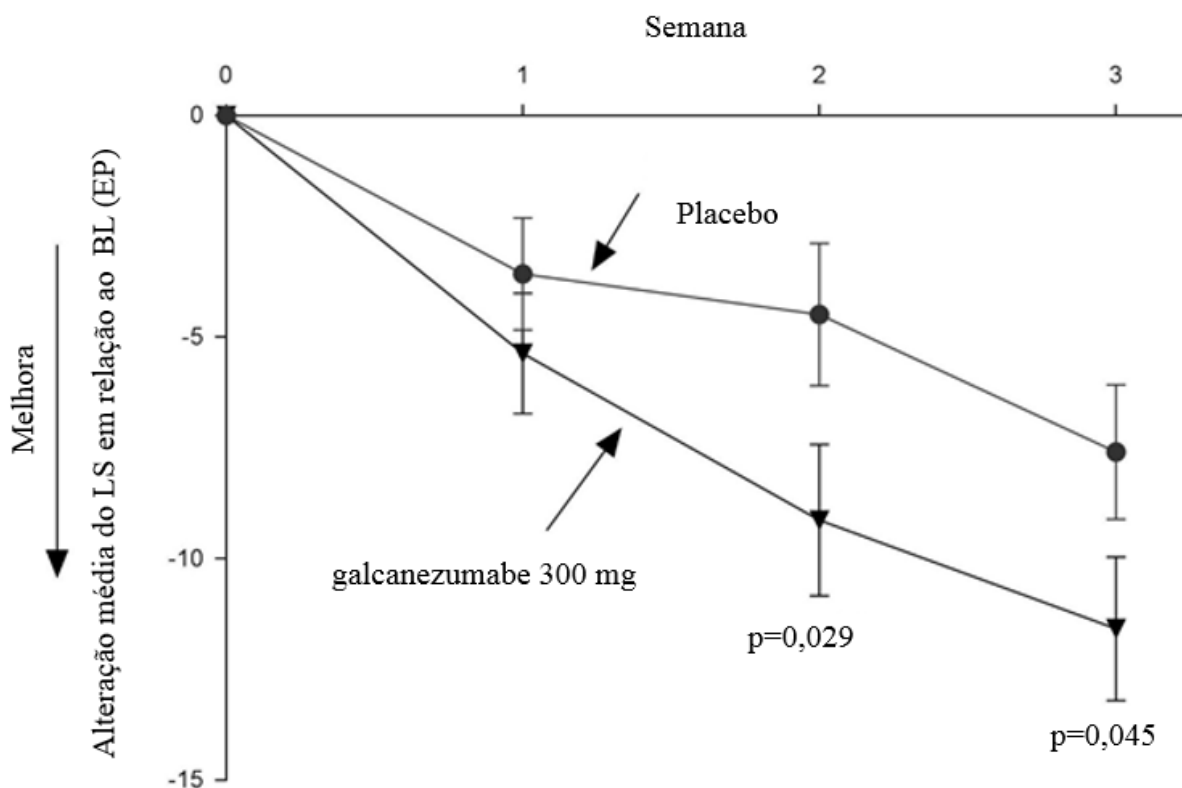
	galcanezumabe 300 mg N= 49	placebo N= 57
Redução média na frequência de crises de cefaleia em salvas por semana (nas Semanas 1 a 3)		
Frequência de crises de cefaleia em salvas basal no período basal prospectivo	17,8	17,3
Alteração média em relação ao período basal	-8,7	-5,2
Diferença de placebo	-3,5	
Valor-p	0,036	
≥ 50% de redução na frequência de crises de cefaleia em salvas por semana (na Semana 3)		
% Responsivos	76,1%	56,6%
Diferença em relação ao placebo	19,5%	
<i>Odds ratio</i> em relação ao placebo	2,4	
Valor-p	0,040	
Pontuações de PGI-I 1 ou 2 (na Semana 4)		
% Responsivos ^a	72,5%	46,4%
Diferença em relação ao placebo	26,1%	
<i>Odds ratio</i> em relação ao placebo	3,0	
Valor-p	0,016 ^b	
Pontuações de PGI-I 1 ou 2 (na Semana 8)		
% Responsivos ^c	71,9%	66,1%
Diferença em relação ao placebo	5,8%	
<i>Odds ratio</i> em relação ao placebo	1,3	
Valor-p	0,575 ^b	

^a N= 44 para galcanezumabe 300 mg e N= 49 para placebo.

^b Valor-p nominal, sem ajuste para comparação múltipla.

^c N= 38 para galcanezumabe 300 mg e N= 40 para placebo.

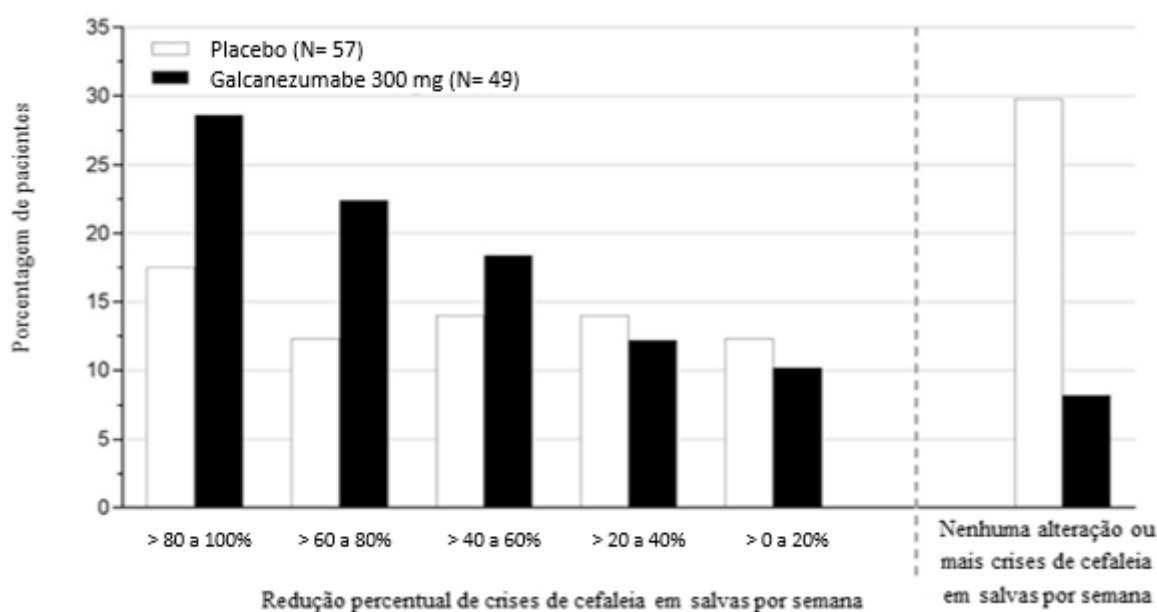
Figura 1: Alteração média na frequência de crises de cefaleia em salvas por semana nas Semanas 1 a 3 no Estudo 4^a



^a Abreviações: BL = período basal; LS = mínimo quadrado; EP = Erro Padrão.

A Figura 1 mostra a distribuição da alteração percentual média desde o período basal na frequência de crises de cefaleia em salvas por semana entre as Semanas 1 a 3 em grupos de 20%, por grupo de tratamento, no Estudo 4. Foi observada uma tendência no grupo galcanezumabe com níveis maiores de melhora, com o maior percentual de pacientes observados na categoria de redução de > 80% a 100% na frequência de crises de cefaleia em salvas por semana.

Figura 2: Distribuição da alteração percentual média em relação ao período basal na frequência de crises de cefaleia em salvas por semana durante as Semanas 1 a 3 no Estudo 4^a



^a N= número de pacientes com intenção de tratar com alteração percentual média em relação ao período basal presente na frequência de crises de cefaleia em salvas por semana durante as Semanas 1 a 3.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Descrição: galcanezumabe é um anticorpo monoclonal humanizado de IgG4, que se liga ao peptídeo relacionado ao gene da calcitonina (CGRP) e impede sua atividade biológica sem bloquear o receptor do CGRP. Galcanezumabe é produzido em células de ovário de Hamster Chinês (CHO) por tecnologia de DNA recombinante. Galcanezumabe é composto por duas cadeias kappa leves idênticas de imunoglobulina e duas cadeias gama pesadas idênticas de imunoglobulina, e tem um peso molecular de 144.084 Da, não glicosilado, com ligação dissulfeto.

Propriedades farmacodinâmicas:

Mecanismo de ação: galcanezumabe é um anticorpo monoclonal humanizado de IgG4, que se liga ao peptídeo relacionado ao gene da calcitonina (CGRP) e impede sua atividade biológica, sem bloquear o receptor do CGRP. Concentrações séricas elevadas de CGRP foram associadas à cefaleia em salvas episódica. Além disso, infusões de CGRP podem induzir crises em pacientes com cefaleia em salvas. Galcanezumabe tem como alvo o CGRP e se liga com alta afinidade ($KD= 31 \text{ pM}$) e elevada especificidade (> 10.000 vezes *versus* os peptídeos relacionados adrenomedulina, amilina, calcitonina e intermedina).

O CGRP é um mediador importante do fluxo sanguíneo cutâneo induzido por capsaicina. Doses únicas de galcanezumabe (75, 200 ou 600 mg) resultaram na atenuação do fluxo sanguíneo cutâneo induzido por capsaicina no dia 3. A administração de galcanezumabe 150 mg a cada 2 semanas durante 6 semanas (total de 4 doses) resultou na inibição do fluxo sanguíneo cutâneo induzido por capsaicina por ao menos 134 dias depois que a última dose foi administrada.

Propriedades farmacocinéticas:

Absorção: com base em uma análise da farmacocinética (PK) da população, após uma dose inicial de 300 mg, a concentração sérica máxima ($C_{m\acute{a}x}$) de galcanezumabe foi de aproximadamente $36 \mu\text{g/mL}$ [coeficiente de variação (CV) de 23%]. Doses mensais de 300 mg alcançaram o *steady-state* $C_{m\acute{a}x}$ ($C_{m\acute{a}x,ss}$) de aproximadamente $62 \mu\text{g/mL}$ (CV de 24%). O local da injeção não influenciou a absorção de galcanezumabe de modo significativo.

Distribuição: com base em uma análise de PK da população, o volume de distribuição aparente (V/F) de galcanezumabe foi de 7,5 L.

Metabolismo: por ser um anticorpo monoclonal de IgG4 humanizado, espera-se que galcanezumabe seja degradado em pequenos peptídeos e aminoácidos por meio de vias catabólicas, do mesmo modo que a IgG endógena.

Eliminação: com base em uma análise de PK da população, o *clearance* aparente (CL/F) de galcanezumabe foi de aproximadamente 0,008 L/h e a meia-vida de galcanezumabe foi de 26 dias.

Linearidade da dose: a exposição a galcanezumabe aumenta proporcionalmente com a dose. Com base em uma análise de PK da população que incluiu doses que variaram de 5 – 300 mg, a taxa de absorção, o CL/F e o V/F foram independentes da dose.

Farmacocinética em populações especiais:

Idade, sexo, peso, raça e etnia: não é necessário nenhum ajuste da dose com base na idade, sexo, peso, raça ou etnia, já que não houve efeito clinicamente significativo desses fatores no CL/F ou no V/F de galcanezumabe.

Comprometimento renal ou hepático: não foram realizados estudos de farmacologia clínica específicos para avaliar os efeitos do comprometimento renal e do comprometimento hepático na PK de galcanezumabe. A eliminação renal de anticorpos monoclonais de IgG é baixa. Do mesmo modo, os anticorpos monoclonais de IgG são eliminados principalmente via catabolismo intracelular, e não se espera que o comprometimento hepático influencie no *clearance* de galcanezumabe. Com base em uma análise de PK da população, a concentração de bilirrubina ou o *clearance* de creatinina não influenciaram significativamente o CL/F de galcanezumabe.

CONTRAINDICAÇÕES

EMGALITY é contraindicado para pacientes com hipersensibilidade grave conhecida a galcanezumabe ou a qualquer um de seus excipientes.

ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Hipersensibilidade grave: reações graves de hipersensibilidade, incluindo casos de anafilaxia, angioedema e urticária foram relatados. Se ocorrer uma reação grave de hipersensibilidade, descontinuar EMGALITY imediatamente e iniciar a terapia apropriada. As reações graves de hipersensibilidade podem ocorrer dias após a administração e podem se prolongar.

Imunogenicidade: do mesmo modo que com todas as proteínas terapêuticas, existe o potencial de imunogenicidade. A detecção da formação de anticorpos é altamente dependente da sensibilidade e especificidade do ensaio. Além disso, a incidência observada de positividade para anticorpos (incluindo anticorpos neutralizantes) em um ensaio pode ser influenciada por diversos fatores, incluindo a metodologia do ensaio, o manuseio das amostras, o momento da coleta das amostras, as medicações concomitantes e doença de base. Por essas razões, comparar a incidência de anticorpos contra galcanezumabe à incidência de anticorpos em diferentes estudos ou contra outros produtos pode induzir ao erro. A presença de anticorpos anti-medicação não afetou a farmacocinética, eficácia ou segurança de galcanezumabe. Em 12 meses de tratamento, até 12,5% dos pacientes tratados com galcanezumabe desenvolveram anticorpos anti-medicação, a maioria dos quais apresentava baixa titulação e resultado positivo para atividade neutralizante *in vitro*.

Doenças cardiovasculares: pacientes com certas doenças cardiovasculares graves foram excluídos dos estudos clínicos (ver **RESULTADOS DE EFICÁCIA**). Não há dados de segurança disponíveis nesses pacientes.

Toxicologia não-clínica:

Carcinogênese e mutagênese: estudos não clínicos para avaliar o potencial carcinogênico ou mutagênico de galcanezumabe não foram realizados. Não há evidências que indiquem que o tratamento crônico com galcanezumabe aumentaria o risco de carcinogênese com base em dados de estudos de farmacologia e de toxicologia crônica com galcanezumabe, bem como em uma avaliação da literatura a respeito de CGRP.

Comprometimento da fertilidade: não foram observados efeitos nos parâmetros de fertilidade, tais como órgãos reprodutores, cio, análise do esperma ou acasalamento e fertilidade, em ratos que receberam galcanezumabe em doses subcutâneas de 250 mg/Kg (exposições de 4 a 20 vezes a dose humana máxima recomendada).

Uso durante a gestação, lactação e em pessoas com potencial reprodutivo:

Uso durante a gestação (categoria B): estudos de toxicidade no desenvolvimento realizados em coelhas e ratas prenhes não revelaram nenhuma evidência de dano ao feto. Há dados insuficientes em humanos para estabelecer a segurança de galcanezumabe durante a gestação. Sabe-se que a IgG humana atravessa a barreira placentária; desse modo, galcanezumabe pode ser transmitido da mãe para o feto em desenvolvimento. EMGALITY deve ser utilizado na gestação somente se o benefício potencial justificar o possível risco à mãe ou ao feto.

Uso durante a lactação: não há dados sobre a presença de galcanezumabe no leite humano, sobre os efeitos no bebê amamentado ou sobre os efeitos na produção de leite. Sabe-se que a IgG humana é excretada no leite materno. Desse modo, galcanezumabe pode ser transmitido da mãe para o bebê amamentado. Os benefícios da

amamentação para o desenvolvimento e a saúde devem ser considerados, junto à necessidade clínica da mãe por EMGALITY e qualquer potencial efeito adverso no bebê amamentado.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

Uso pediátrico: a segurança e a eficácia em pacientes pediátricos menores de 18 anos de idade não foram estabelecidas.

Uso geriátrico: os estudos clínicos de galcanezumabe não incluíram número suficiente de pacientes com 65 anos ou mais para determinar se eles respondem diferentemente de pacientes mais jovens.

Efeitos na capacidade de dirigir e utilizar máquinas: EMGALITY pode ter uma pequena influência sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas. Vertigem pode ocorrer após a administração de EMGALITY (ver REAÇÕES ADVERSAS).

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Não foi realizado nenhum estudo de interação medicamentosa. Interações medicamentosas farmacocinéticas não são esperadas, com base nas características de EMGALITY.

Nenhum estudo foi conduzido para investigar possível interação entre EMGALITY e plantas medicinais, álcool, nicotina e exames laboratoriais e não laboratoriais.

CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Proteger EMGALITY da luz até a sua utilização. Armazenar refrigerado de 2°C a 8°C. Não congelar. Não agitar.

EMGALITY pode ser armazenado sem refrigeração por até 7 dias na embalagem original, desde que armazenado em temperatura de até 30°C. Se estas condições não forem cumpridas, EMGALITY deve ser descartado.

O prazo de validade de EMGALITY é de 24 meses após a data de fabricação, quando respeitadas as condições de armazenamento acima.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

EMGALITY é uma solução estéril, livre de conservantes, límpida e incolor a levemente amarela.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

POSOLOGIA E MODO DE USAR

Posologia: a dose recomendada é de 300 mg (três injeções subcutâneas consecutivas de 100 mg cada), injetada pela via subcutânea uma vez por mês, durante o período de salvas.

Método de administração: EMGALITY é para administração subcutânea. O paciente pode se auto-injetar EMGALITY seguindo as instruções de uso. Os locais para injeção incluem abdome, coxa, parte posterior do braço e nádegas.

Antes da administração e sempre que a solução e o recipiente permitirem, medicamentos parenterais devem ser inspecionados visualmente quanto a material particulado e descoloração. Não utilizar EMGALITY caso o medicamento esteja turvo ou se houver partículas visíveis.

As INSTRUÇÕES DE USO que acompanham o produto contêm informações mais detalhadas sobre a preparação e administração de EMGALITY. Em caso de problemas de funcionamento do dispositivo injetor de EMGALITY, consulte o folheto informativo e entre em contato com o Lilly SAC 0800 701 0444.

Instruções de uso de EMGALITY, solução injetável em seringa pré-preenchida

Antes de começar

Retire a seringa pré-preenchida da geladeira

Retire 3 seringas pré-preenchidas de EMGALITY da geladeira.

Não remova a tampa da agulha até que você esteja pronto para aplicar a injeção.

Não agite.

Examine a seringa pré-preenchida e o medicamento

Não levar a seringa pré-preenchida ao micro-ondas, não colocar água quente sobre ela ou deixá-la sob a luz solar direta.

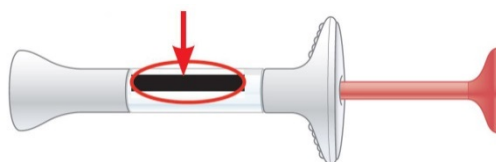
Para uma injeção mais confortável, deixe a seringa pré-preenchida à temperatura ambiente por 30 minutos antes de aplicar.

Certifique-se de que você está com o medicamento correto. O medicamento dentro da seringa deve ser claro. Sua cor pode ser incolor a levemente amarela.

Não utilize a seringa pré-preenchida e descarte-a conforme orientado pelo seu médico ou farmacêutico se:

- ela parecer danificada
- o medicamento estiver turvo, descolorido ou apresentar pequenas partículas
- a data de validade impressa no rótulo já tiver passado
- o medicamento estiver congelado

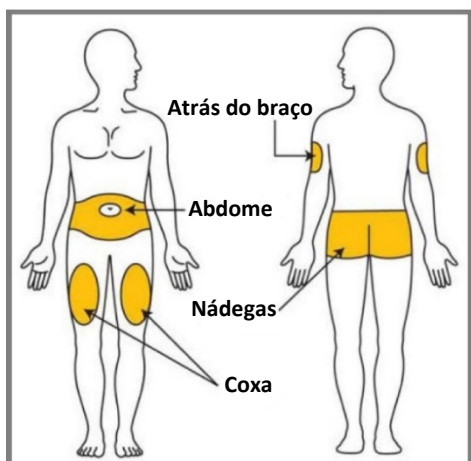
Data de validade



Prepare-se para a aplicação

Lave as mãos com água e sabão antes de injetar EMGALITY. Certifique-se de que haja por perto um recipiente para descarte de materiais perfurocortantes.

Escolha o local de aplicação



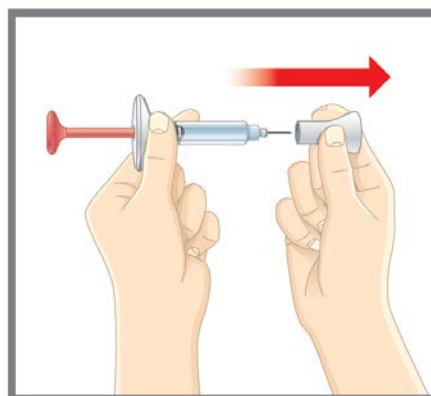
Seu médico pode ajudá-lo a escolher o melhor local de aplicação para você.

- **Você** pode aplicar EMGALITY na região do estômago (abdome) ou na coxa. Não aplique a menos de 5 cm do umbigo.
- **Outra pessoa** pode aplicar a injeção na parte de trás do seu braço ou nas nádegas.
- **Não** aplique sempre no mesmo lugar. Por exemplo, se a primeira injeção foi no abdome, a próxima injeção pode ser em outra área do abdome.
- **Limpe e seque o local de aplicação antes de injetar.**

1 Destampe

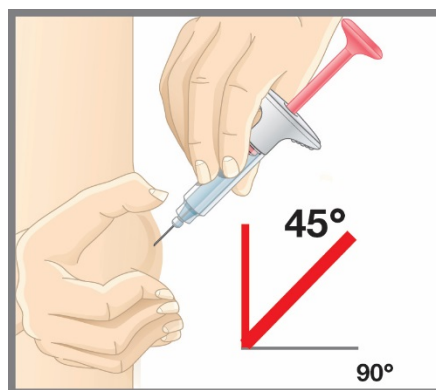
- **Não remova a tampa da agulha até que esteja pronto para aplicar a injeção.**
- Remova a tampa da agulha e jogue-a no lixo comum.
- **Não** coloque a tampa da agulha de volta - você pode danificar a agulha ou espetar-se por acidente.

- **Não** toque na agulha.



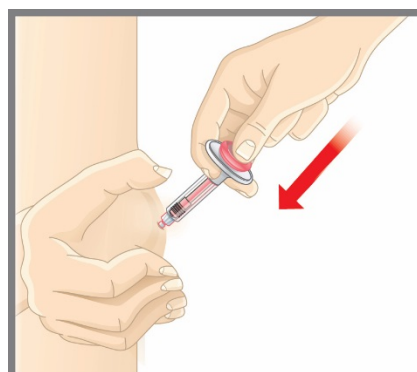
2 **Insira**

- Aperte e segure levemente uma prega da pele onde você vai injetar.
- Insira a agulha em um ângulo de 45 graus.

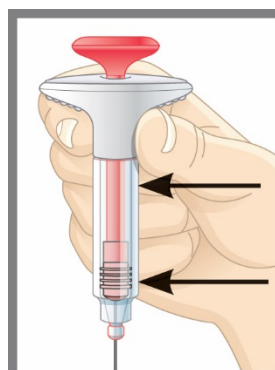


3 **Injete**

- Pressione lentamente o apoio do polegar a fim de empurrar o êmbolo totalmente, até injetar todo o medicamento.
- O êmbolo cinza da seringa deve ser empurrado totalmente até a extremidade da seringa.



- Você deve ver a haste coral do êmbolo através do corpo da seringa quando a injeção estiver completa, conforme mostrado.
- Retire a agulha da pele e solte a pele com cuidado.
- **Não** coloque a tampa da agulha de volta na seringa pré-preenchida.



Haste coral do êmbolo

Êmbolo cinza da seringa

REAÇÕES ADVERSAS **Dados de estudos clínicos:**

Sistema do corpo/reação adversa ao medicamento	Muito Comum (≥ 10%)	Comum (≥ 1% e < 10%)	Incomum (≥ 0,1% e < 1%)
Distúrbios do ouvido e do labirinto			
Vertigem		2 (1,2%)	
Distúrbios gastrointestinais			
Constipação		3 (1,8%)	
Distúrbios gerais e condições no local de administração			
Reações no local da injeção (excluindo dor)	23 (13,9%)		
Dor no local da injeção	17 (10,2%)		
Distúrbios da pele e do tecido subcutâneo			
Prurido		3 (1,8%)	
Urticária			0 (0,0%)

Reações no local da injeção: dor no local da injeção foi o evento mais frequentemente relatado (≥ 10%). Outras reações adversas no local da injeção, relatadas em ≥ 1% dos casos, foram: reação local, eritema, prurido, hematoma, edema e rigidez. A maioria dos eventos foi de intensidade leve a moderada e não levou à descontinuação de galcanezumabe.

Dados pós-comercialização:

Os seguintes efeitos indesejáveis (reações adversas ao medicamento) são baseados em relatos espontâneos pós-comercialização:

Distúrbios da pele e do tecido subcutâneo:

Reação comum (≥ 1% e < 10%): *rash*.

Distúrbios do sistema imunológico:

Reação rara (≥ 0,01% e < 0,1%): anafilaxia e angioedema.

Atenção: este produto é um medicamento novo e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique os eventos adversos pelo Sistema de Notificação de Eventos Adversos a Medicamentos – VIGIMED, disponível em <http://portal.anvisa.gov.br/vigimed>, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

SUPERDOSE

Doses de até 600 mg foram administradas pela via subcutânea em humanos, sem toxicidade limitante da dose. No caso de superdosagem, recomenda-se que o paciente seja monitorado quanto a quaisquer sinais ou sintomas de reações adversas e que o tratamento sintomático apropriado seja instituído imediatamente.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

Registro MS - 1.1260.0200

Farm. Resp.: Márcia A. Preda - CRF-SP nº 19.189

Fabricado por:

ELI LILLY AND COMPANY – Indianápolis – EUA

Importado por:

ELI LILLY DO BRASIL LTDA.

Av. Morumbi, 8264 – São Paulo, SP – Brasil

CNPJ 43.940.618/0001-44

Venda sob prescrição médica.

Lilly SAC 0800 701 0444

sac_brasil@lilly.com

www.lilly.com.br



Esta bula foi aprovada pela ANVISA em 06/01/2020.