

**ANEXO I**

**RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO**

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas. Para saber como notificar reações adversas, ver secção 4.8.

## **1. NOME DO MEDICAMENTO**

Emgality 120 mg solução injetável em caneta pré-cheia

## **2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA**

Cada caneta pré-cheia contém 120 mg de galcanezumab em 1 ml.

Galcanezumab é um anticorpo monoclonal humanizado produzido em células de ovário de hamster chinês por tecnologia de ADN recombinante.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

## **3. FORMA FARMACÊUTICA**

Solução para injeção (injetável).

A solução é límpida e incolor a ligeiramente amarelada.

## **4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS**

### **4.1 Indicações terapêuticas**

Emgality está indicado na profilaxia da enxaqueca em adultos que têm enxaqueca, pelo menos, 4 dias por mês.

### **4.2 Posologia e modo de administração**

O tratamento deve ser iniciado por médicos com experiência no diagnóstico e tratamento da enxaqueca.

#### Posologia

A dose recomendada é de 120 mg de galcanezumab por injeção subcutânea uma vez por mês, com uma dose de carga inicial de 240 mg.

Os doentes devem ser instruídos para injetarem qualquer dose esquecida logo que possível, retomando depois a administração mensal.

O benefício do tratamento deve ser avaliado até 3 meses após o seu início. A decisão de continuar o tratamento deverá ser tomada individualmente para cada doente. Recomenda-se que daí em diante a necessidade de continuar o tratamento seja regularmente avaliada.

#### *Idosos (> 65 anos)*

Galcanezumab não foi estudado em doentes idosos. Não é necessário ajustar a dose, pois a farmacocinética de galcanezumab não é afetada pela idade.

### *Compromisso renal/Compromisso hepático*

Não é necessário ajustar a dose em doentes com compromisso renal ou hepático ligeiro a moderado (ver secção 5.2).

### *População pediátrica*

A segurança e eficácia de galcanezumab em crianças com idades compreendidas entre os 6 e os 18 anos ainda não foram estabelecidas. Não existem dados disponíveis.

Não existe utilização relevante de galcanezumab em crianças com menos de 6 anos para prevenção da enxaqueca.

### Modo de administração

Via subcutânea.

O doente pode auto-injetar galcanezumab, seguindo as Instruções de Utilização. Galcanezumab é administrado por injeção subcutânea no abdómen, na coxa, na parte de trás do braço ou na região glútea. Depois de terem recebido treino, os doentes podem auto-injetar galcanezumab, se tal for considerado adequado por um profissional de saúde. O Folheto Informativo contém instruções detalhadas quanto à administração.

### **4.3 Contraindicações**

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

### **4.4 Advertências e precauções especiais de utilização**

#### Rastreabilidade

De modo a melhorar a rastreabilidade de medicamentos biológicos deve ser registado claramente o nome e o número de lote do medicamento administrado.

#### Risco cardiovascular

Os doentes com certas doenças cardiovasculares *major* foram excluídos dos estudos clínicos (ver secção 5.1). Não existem dados de segurança disponíveis para estes doentes.

#### Hipersensibilidade grave

Se ocorrer uma reação de hipersensibilidade grave, a administração de galcanezumab deve ser imediatamente interrompida e ser iniciada uma terapêutica adequada.

#### Excipientes

Este medicamento contém menos de 1 mmol de sódio (23 mg) por cada dose de 120 mg, ou seja, é praticamente "isento de sódio".

### **4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação**

Não foram realizados estudos de interação medicamentosa. Com base nas características de galcanezumab, não são de esperar quaisquer interações medicamentosas farmacocinéticas.

## 4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

### Gravidez

Os dados sobre a utilização de galcanezumab em mulheres grávidas são limitados. Os estudos com animais não sugerem quaisquer efeitos nocivos diretos ou indiretos no que respeita à toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3).

Sabe-se que a imunoglobulina humana (IgG) atravessa a barreira placentária. Como medida de precaução, é preferível evitar a utilização de galcanezumab durante a gravidez.

### Amamentação

Desconhece-se se o galcanezumab é excretado no leite materno. Sabe-se que a IgG humana é excretada no leite materno nos primeiros dias após o parto, diminuindo rapidamente para concentrações baixas; consequentemente, não pode excluir-se o risco para recém-nascidos/lactentes durante este pequeno período. Posteriormente, pode considerar-se a utilização de galcanezumab durante a amamentação, mas apenas se necessário do ponto de vista clínico.

### Fertilidade

O efeito de galcanezumab sobre a fertilidade humana não foi avaliado. Estudos de fertilidade em animais não indicam quaisquer efeitos nocivos quer para a fertilidade masculina, quer para a feminina (ver secção 5.3).

## 4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Galcanezumab pode ter uma influência *minor* sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas. Podem ocorrer vertigens após a administração de galcanezumab (ver secção 4.8).

## 4.8 Efeitos indesejáveis

### Resumo do perfil de segurança

Foram expostos a galcanezumab mais de 2.500 doentes em estudos clínicos de profilaxia da enxaqueca. Mais de 1.400 doentes foram expostos a galcanezumab durante a fase de dupla ocultação dos estudos de fase 3 controlados com placebo. 279 doentes foram expostos durante 12 meses.

As reações adversas medicamentosas notificadas com as doses de 120 mg e 240 mg foram dor no local da injeção (10,1%/11,6%), reações no local da injeção (9,9%/14,5%), vertigens (0,7%/1,2%), obstipação (1,0%/1,5%), prurido (0,7%/1,2%) e urticária (0,3%/0,1%). As reações foram, na sua maioria, de gravidade ligeira ou moderada. Menos de 2,5% dos doentes descontinuaram o tratamento devido a acontecimentos adversos.

### Lista tabelada de reações adversas

#### **Tabela 1. Lista de reações adversas em estudos clínicos**

Estimativa da frequência: Muito frequentes ( $\geq 1/10$ ), frequentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), pouco frequentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ).

Classes de sistemas de órgãos	Muito frequentes	Frequentes	Pouco frequentes
<b>Afeções do Ouvido e do Labirinto</b>		Vertigens	
<b>Doenças gastrointestinais</b>		Obstipação	
<b>Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos</b>		Prurido	Urticária
<b>Perturbações gerais e alterações no local de administração</b>	Dor no local da injeção Reações no local da injeção <sup>a</sup>		

<sup>a</sup> Os termos notificados com maior frequência ( $\geq 1\%$ ) foram: reação no local da injeção, eritema no local da injeção, prurido no local da injeção, hematoma no local da injeção, tumefação no local da injeção.

#### Descrição de algumas reações adversas

##### *Dor ou reações no local da injeção*

Os acontecimentos relacionados com o local da injeção foram, na sua maioria, ligeiros a moderados, e a percentagem de doentes expostos a galcanezumab durante os estudos de fase 3 que descontinuaram o tratamento devido a uma reação no local da injeção foi inferior a 0,5%. As reações no local da injeção foram notificadas, na sua maioria, no espaço de 1 dia e, em média, foram resolvidas no espaço de 5 dias. Em 86% dos doentes que notificaram dor no local da injeção, o acontecimento ocorreu até 1 hora após a injeção e resolveu, em média, ao fim de 1 dia. Um por cento dos doentes expostos a galcanezumab durante os estudos de fase 3 tiveram dor intensa no local da injeção.

##### *Urticária*

Embora a urticária seja pouco frequente, foram notificados casos graves de urticária nos estudos clínicos de galcanezumab.

##### *Imunogenicidade*

Nos estudos clínicos, a incidência de desenvolvimento de anticorpos antifármaco durante a fase de dupla ocultação foi de 4,8% em doentes tratados com galcanezumab uma vez por mês (sendo que apenas um tinha anticorpos neutralizantes *in vitro*). Com 12 meses de tratamento, até 12,5% dos doentes tratados com galcanezumab desenvolveram anticorpos antifármaco, na sua maioria de baixo título e positivos quanto à atividade neutralizadora *in vitro*. No entanto, a presença de anticorpos antifármaco não afetou a farmacocinética, a eficácia ou a segurança de galcanezumab.

#### Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#).

## **4.9 Sobredosagem**

Foram administradas por via subcutânea doses até 600 mg a seres humanos sem toxicidade limitativa da dose. Em caso de sobredosagem, o doente deve ser monitorizado quanto a eventuais sinais ou sintomas de reações adversas, e deve ser imediatamente iniciado tratamento apropriado.

## 5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

### 5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: analgésicos, outros medicamentos antiemigração, código ATC: N02CX08

#### Mecanismo de ação

Galcanezumab é um anticorpo monoclonal IgG4 humanizado que se liga ao peptídeo relacionado com o gene da calcitonina (CGRP) e impede a sua atividade biológica. A presença de concentrações elevadas de CGRP no sangue tem sido associada às crises de enxaqueca. Galcanezumab atua sobre o CGRP, ligando-se com elevada afinidade ( $K_D = 31 \text{ pM}$ ) e elevada especificidade ( $> 10.000$  vezes em comparação com outros peptídeos relacionados, como a adrenomedulina, a amilina, a calcitonina e a intermedina).

#### Eficácia e segurança clínicas

A eficácia e segurança de galcanezumab foram estudadas em 3 estudos de fase 3, aleatorizados, controlados com placebo, com dupla ocultação, em doentes adultos ( $N = 2886$ ). Participaram nos 2 estudos de enxaqueca episódica (EVOLVE-1 e EVOLVE-2) doentes que cumpriam os critérios da *International Classification of Headache Disorders* (ICHD) de diagnóstico de enxaqueca com ou sem aura, com 4 a 14 dias por mês com cefaleias de tipo enxaqueca. No estudo de enxaqueca crónica (REGAIN) participaram doentes que cumpriam os critérios da ICHD de enxaqueca crónica com  $\geq 15$  dias por mês com cefaleias, dos quais pelo menos 8 tinham características de enxaqueca. Foram excluídos dos ensaios clínicos de galcanezumab os doentes com acontecimentos cardiovasculares agudos recentes (incluindo enfarte do miocárdio, angina instável, *bypass* coronário (CABG), acidente vascular cerebral (AVC), trombose venosa profunda (TVP) e/ou doentes considerados como tendo risco cardiovascular grave. Também foram excluídos os doentes com  $> 65$  anos de idade.

Os doentes recebiam placebo, galcanezumab 120 mg/mês (com uma dose de carga inicial de 240 mg no primeiro mês) ou galcanezumab 240 mg/mês e podiam utilizar medicação para o tratamento agudo da enxaqueca. Nos 3 estudos, os doentes eram predominantemente do sexo feminino ( $> 83\%$ ) com uma idade média de 41 anos e com história de enxaqueca de 20 a 21 anos, em média. Aproximadamente um terço dos doentes de todos os estudos tinha tido insucesso com, pelo menos, 1 tratamento anterior de profilaxia da enxaqueca por razões de eficácia, e aproximadamente 16% dos doentes de todos os estudos tinha tido insucesso com, pelo menos, 2 tratamentos anteriores de profilaxia da enxaqueca por razões de eficácia.

Nos 3 estudos, a variação média global do número de dias com cefaleias de tipo enxaqueca (MHDs) por mês relativamente ao início dos estudos foi a principal medida de eficácia. A taxa de resposta é a percentagem média de doentes que atingem um limiar definido na redução do número de MHDs por mês ( $\geq 50\%$ ,  $\geq 75\%$  e  $100\%$ ) ao longo do período de tratamento em dupla ocultação. O impacto funcional da enxaqueca foi avaliado pelo domínio *Role Function-Restrictive do Migraine-Specific Quality of Life Questionnaire* (MSQ) versão 2.1 e pelo *Migraine Disability Assessment (MIDAS) Questionnaire*. O MSQ mede o impacto da enxaqueca no trabalho ou nas atividades diárias, nas relações com a família e os amigos, nos tempos de lazer, na produtividade, na concentração, na energia e no cansaço. As pontuações vão de 0 a 100, com as pontuações mais altas a indicarem um menor impacto, isto é, os doentes têm menos restrições no desempenho das atividades diárias. No MIDAS, as pontuações mais altas indicam maior incapacidade. As pontuações basais do MIDAS refletiram uma incapacidade grave relacionada com a enxaqueca nos doentes dos estudos EVOLVE-1 e EVOLVE-2 (média de 33,1) e uma população muito gravemente incapacitada (média de 67,2) no estudo REGAIN.

#### *Enxaqueca episódica*

Os estudos EVOLVE-1 e EVOLVE-2 tiveram um período de tratamento de 6 meses com dupla ocultação, controlado com placebo. A taxa de conclusão da fase de tratamento em dupla ocultação para os doentes que receberam galcanezumab variou entre 82,8% a 87,7%.

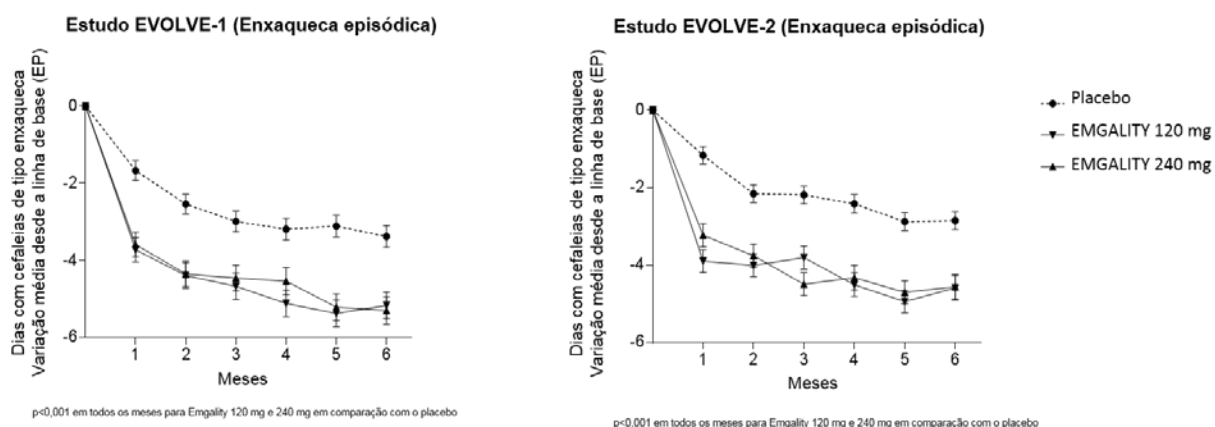
Tanto os grupos de tratamento com galcanezumab 120 mg como 240 mg demonstraram melhorias estatisticamente significativas e clinicamente relevantes da variação média de MHD em relação à linha de base em comparação com o placebo (ver Tabela 2). Os doentes tratados com galcanezumab tiveram maiores taxas de resposta e maiores reduções no número de MHDs por mês, nos meses em que tomaram a medicação, em comparação com os doentes tratados com placebo.

Os doentes tratados com galcanezumab tiveram uma maior melhoria de funcionamento (avaliada pela pontuação do MSQ *Role Function-Restrictive*) em comparação com os doentes tratados com placebo, a partir do mês 1. Mais doentes tratados com galcanezumab atingiram níveis clinicamente significativos de melhoria de funcionamento do que os tratados com placebo (taxa de resposta baseada no MSQ *Role Function-Restrictive*). Galcanezumab foi associado a uma redução estatisticamente significativa de incapacidade, em comparação com o placebo.

Em comparação com os doentes tratados com placebo, os doentes tratados com galcanezumab 120 mg ou 240 mg tiveram uma diminuição média significativamente maior do número de MHDs por mês em relação à linha de base no mês 1 e em todos os meses subsequentes até ao mês 6 (ver Figura 1).

Além disso, no mês 1, os doentes tratados com galcanezumab (dose de carga de 240 mg) apresentaram um número significativamente menor de MHDs por semana em comparação com os doentes tratados com placebo, na semana 1 e em cada uma das semanas subsequentes.

**Figura 1. Redução do número mensal de dias com cefaleias de tipo enxaqueca ao longo do tempo nos estudos EVOLVE-1 e EVOLVE-2.**



**Tabela 2. Eficácia e medidas de resultados notificados pelo doente**

	EVOLVE 1- Enxaqueca episódica			EVOLVE 2- Enxaqueca episódica		
	Emgality		Placebo	Emgality		Placebo
	120 mg N=210	240 mg N=208		120 mg N=226	240 mg N=220	
<b>Resultados de eficácia<sup>a</sup></b>						
<b>MHD</b>						
Linha de base	9,21	9,14	9,08	9,07	9,06	9,19
Varição média	-4,73	-4,57	-2,81	-4,29	-4,18	-2,28
Diferença de Tratamento	-1,92	-1,76		-2,02	-1,90	
IC <sub>95%</sub>	(-2,48, - 1,37)	(-2,31, - 1,20)		(-2,55, - 1,48)	(-2,44, - 1,36)	
valor-p	<0,001 <sup>d</sup>	<0,001 <sup>d</sup>		<0,001 <sup>d</sup>	<0,001 <sup>d</sup>	
<b>≥50% de resposta MHD</b>						
Percentagem, %	62,3	60,9	38,6	59,3	56,5	36,0
valor-p	<0,001 <sup>d</sup>	<0,001 <sup>d</sup>		<0,001 <sup>d</sup>	<0,001 <sup>d</sup>	
<b>≥75% de resposta MHD</b>						
Percentagem, %	38,8	38,5	19,3	33,5	34,3	17,8
valor-p	<0,001 <sup>d</sup>	<0,001 <sup>d</sup>		<0,001 <sup>d</sup>	<0,001 <sup>d</sup>	
<b>100% de resposta</b>						
Percentagem, %	15,6	14,6	6,2	11,5	13,8	5,7
valor-p	<0,001 <sup>d</sup>	<0,001 <sup>d</sup>		<0,001 <sup>d</sup>	<0,001 <sup>d</sup>	
<b>MHD com uso de medicação aguda</b>						
Linha de base	7,42	7,34	7,38	7,47	7,47	7,62
Varição média	-3,96	-3,76	-2,15	-3,67	-3,63	-1,85
Diferença de Tratamento	-1,81	-1,61		-1,82	-1,78	
IC <sub>95%</sub>	(-2,28, - 1,33)	(-2,09, - 1,14)		(-2,29, - 1,36)	(-2,25, - 1,31)	
valor-p	<0,001 <sup>d</sup>	<0,001 <sup>d</sup>		<0,001 <sup>d</sup>	<0,001 <sup>d</sup>	
<b>Medidas de resultado notificadas pelo doente</b>						
<b>Domínio Role Function- Restrictive do MSQ<sup>b</sup></b>						
N	189	184	377	213	210	396
Linha de base	51,39	48,76	52,92	52,47	51,71	51,35
Varição média	32,43	32,09	24,69	28,47	27,04	19,65
Diferença de Tratamento	7,74	7,40		8,82	7,39	
IC <sub>95%</sub>	(5,20, 10,28)	(4,83, 9,97)		(6,33, 11,31)	(4,88, 9,90)	
valor-p	<0,001 <sup>d</sup>	<0,001 <sup>d</sup>		<0,001 <sup>d</sup>	<0,001 <sup>d</sup>	
<b>Resposta no domínio Role Function Restrictive do MSQ<sup>c</sup></b>						
N	189	184	377	213	210	396
Percentagem, %	63,5	69,6	47,2	58,2	60,0	43,4
valor-p	<0,001 <sup>f</sup>	<0,001 <sup>f</sup>		<0,001 <sup>f</sup>	<0,001 <sup>f</sup>	
<b>Pontuação total do MIDAS<sup>e</sup></b>						
N	177	170	345	202	194	374
Linha de base	32,93	36,09	31,84	30,87	32,75	34,25
Varição média	-21,16	-20,06	-14,87	-21,17	-20,24	-12,02
Diferença de Tratamento	-6,29	-5,19		-9,15	-8,22	
IC <sub>95%</sub>	(-9,45, - 3,13)	(-8,39, - 1,98)		(-12,61, - 5,69)	(-11,71, - 4,72)	
valor-p	<0,001 <sup>f</sup>	0,002 <sup>f</sup>		<0,001 <sup>f</sup>	<0,001 <sup>f</sup>	



N = Número de doentes; IC<sub>95%</sub> = Intervalo de Confiança 95%.

<sup>a</sup>Resultados de eficácia foram avaliados entre os meses 1-6.

<sup>b</sup>Avaliação entre os meses 4-6.

<sup>c</sup>Definida como os doentes com uma melhoria  $\geq 25$  pontos na média dos meses 4 a 6 na enxaqueca episódica.

<sup>d</sup>Estatisticamente significativo após ajuste para comparações múltiplas.

<sup>e</sup>Avaliado no mês 6.

<sup>f</sup>Não ajustado para múltiplas comparações.

Nos dados combinados dos estudos EVOLVE-1 e EVOLVE-2, em doentes com insucesso em um ou mais tratamentos profiláticos por razões de eficácia, a diferença entre tratamentos quanto à redução média mensal de MHDs observada entre galcanezumab 120 mg e placebo foi de -2,69 dias ( $p < 0,001$ ) e entre galcanezumab 240 mg e placebo foi de -2,78 dias ( $p < 0,001$ ). Em doentes com insucesso em dois ou mais tratamentos profiláticos, a diferença entre tratamentos foi de -2,64 dias ( $p < 0,001$ ) entre 120 mg e placebo e -3,04 dias ( $p < 0,001$ ) entre 240 mg e placebo.

### Enxaqueca Crónica

O estudo REGAIN teve um período de tratamento de 3 meses, com dupla ocultação, controlado com placebo, seguido de um período de extensão de 9 meses, sem ocultação.

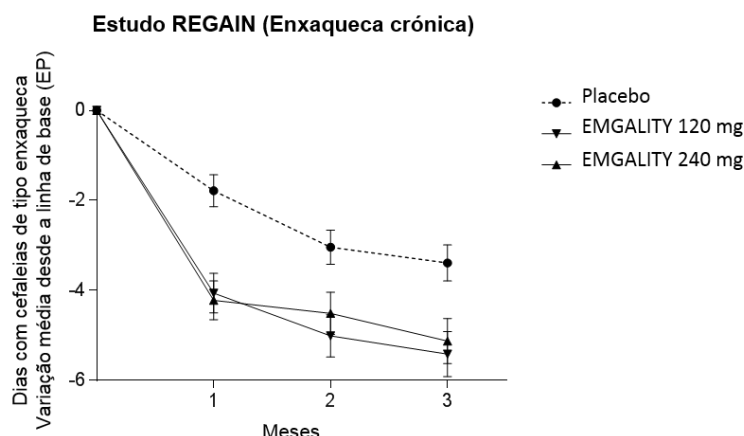
Aproximadamente 15% dos doentes mantiveram o tratamento concomitante com topiramato ou propranolol, permitido pelo protocolo, para profilaxia da enxaqueca. A taxa de conclusão da fase de tratamento em dupla ocultação para os doentes tratados com galcanezumab foi de 95,3%.

Ambos os grupos de tratamento com galcanezumab (120 mg e 240 mg) demonstraram uma melhoria estatisticamente e clinicamente significativa em relação à linha de base, em comparação com o placebo, na variação média da MHD (ver Tabela 3). Os doentes tratados com galcanezumab tiveram maiores taxas de resposta e maiores reduções do número de MHDs por mês, nos meses em que foi tomada medicação aguda, em comparação com os doentes tratados com placebo.

Os doentes tratados com galcanezumab tiveram uma maior melhoria do funcionamento (avaliada pela pontuação do MSQ *Role Function Restrictive*), em comparação com os doentes tratados com placebo, a partir do mês 1. Mais doentes tratados com galcanezumab atingiram níveis clinicamente significativos de melhoria de funcionamento (taxa de resposta baseada no MSQ *Role Function Restrictive*) em comparação com os tratados com placebo. A dose de 120 mg foi associada a uma diminuição estatisticamente significativa de incapacidade, em relação ao placebo.

Em comparação com os doentes tratados com placebo, os doentes tratados com galcanezumab 120 mg ou 240 mg tiveram diminuições médias significativamente maiores em relação à linha de base, no número de MHDs por mês, no mês 1 e em todos os meses subsequentes até ao mês 3 (ver Figura 2). Adicionalmente, no mês 1, os doentes tratados com galcanezumab (dose de carga de 240 mg) demonstraram significativamente menos MHDs por semana em comparação com os doentes tratados com placebo, na semana 1 e em todas as semanas subsequentes.

**Figura 2. Redução do número mensal de dias com cefaleias tipo enxaqueca ao longo do tempo, no estudo REGAIN.**



$p < 0,001$  em todos os meses para Emgality 120 mg e 240 mg em comparação com o placebo exceto  $p = 0,002$  no mês 2 para Emgality 240 mg em comparação com o placebo

**Tabela 3. Eficácia e medidas de resultados notificados pelo doente**

	REGAIN – Enxaqueca Crónica		
	Emgality		Placebo
	120mg N=273	240mg N=274	
<b>Resultados de Eficácia<sup>a</sup></b>			
<b>MHD</b>			
Linha de base	19,36	19,17	19,55
Varição média	-4,83	-4,62	-2,74
Diferença de Tratamento	-2,09	-1,88	
IC <sub>95%</sub>	(-2,92, -1,26)	(-2,71, -1,05)	
valor-p	<0,001 <sup>c</sup>	<0,001 <sup>c</sup>	
<b>≥50% de resposta MHD</b>			
Percentagem, %	27,6	27,5	15,4
valor-p	<0,001 <sup>c</sup>	<0,001 <sup>c</sup>	
<b>≥75% de resposta MHD</b>			
Percentagem, %	7,0	8,8	4,5
valor-p	0,031 <sup>d</sup>	<0,001 <sup>c</sup>	
<b>100% de resposta</b>			
Percentagem, %	0,7	1,3	0,5
valor-p	>0,05 <sup>d</sup>	>0,05 <sup>d</sup>	
<b>MHD com uso de medicação aguda</b>			
Linha de base	15,12	14,49	15,51
Varição média	-4,74	-4,25	-2,23
Diferença de Tratamento	-2,51	-2,01	
IC <sub>95%</sub>	(-3,27, -1,76)	(-2,77, -1,26)	
valor-p	<0,001 <sup>d</sup>	<0,001 <sup>c</sup>	
<b>Medidas de resultado notificadas pelo doente<sup>b</sup></b>			
	-	-	-
<b>Domínio Role Function-Restrictive do MSQ</b>			
N	252	253	494
Linha de base	39,29	38,93	38,37
Varição média	21,81	23,05	16,76
Diferença de Tratamento	5,06	6,29	
IC <sub>95%</sub>	(2,12, 7,99)	(3,03, 9,55)	
valor-p	<0,001 <sup>d</sup>	<0,001 <sup>c</sup>	
<b>Resposta no domínio Role Function Restrictive do MSQ<sup>c</sup></b>			
N	252	253	494
Percentagem, %	64,3	64,8	54,1
valor-p	0,003 <sup>e</sup>	0,002 <sup>e</sup>	
<b>Pontuação total do MIDAS</b>			
N	254	258	504
Linha de base	62,46	69,17	68,66
Varição média	-20,27	-17,02	-11,53
Diferença de Tratamento	-8,74	-5,49	
IC <sub>95%</sub>	(-16,39, -1,08)	(-13,10, 2,12)	
valor-p	0,025 <sup>e</sup>	>0,05 <sup>e</sup>	

N = Número de doentes; IC<sub>95%</sub> = Intervalo de Confiança 95%

<sup>a</sup>Resultados de eficácia foram avaliados entre os meses 1-3.

<sup>b</sup>Resultados notificados pelos doentes foram avaliados no mês 3. Resposta no domínio Role Function-Restrictive do MSQ foi definida como uma melhoria ≥ 17,14 pontos no mês 3 na enxaqueca crónica

<sup>c</sup>Estatisticamente significativo após ajuste para comparações múltiplas.

<sup>d</sup>Não estatisticamente significativo após ajuste para comparações múltiplas.

<sup>e</sup>Não ajustado para múltiplas comparações.

Em doentes com insucesso em um ou mais tratamentos profiláticos por razões de eficácia, a diferença entre tratamentos quanto à redução média mensal de MHDs observada entre galcanezumab 120 mg e placebo foi de -3,54 dias ( $p < 0,001$ ) e entre galcanezumab 240 mg e placebo foi de -1,37 dias ( $p < 0,05$ ). Em doentes com insucesso em dois ou mais tratamentos profiláticos, a diferença entre tratamentos foi de -4,48 dias ( $p < 0,001$ ) entre 120 mg e placebo e -1,86 dias ( $p < 0,01$ ) entre 240 mg e placebo.

Dos doentes, 64% faziam um uso excessivo de medicação aguda para as cefaleias na linha de base. Nestes doentes, a diferença entre tratamentos observada entre galcanezumab 120 mg e placebo e entre galcanezumab 240 mg e placebo quanto à redução de MHDs foi respetivamente de -2,53 dias ( $p < 0,001$ ) e -2,26 dias ( $p < 0,001$ ).

#### *Eficácia a longo prazo*

A eficácia foi mantida por um período de até 1 ano num estudo sem ocultação em doentes com enxaqueca episódica ou crónica (com um número médio mensal de MHDs de 10,6 na linha de base) tratados com galcanezumab 120 mg/mês (com uma dose de carga inicial de 240 mg no primeiro mês) ou galcanezumab 240 mg/mês. O período de tratamento foi completado por 77,8% dos doentes. A redução média global em relação à linha de base da média do número mensal de MHDs durante o período de tratamento foi de 5,6 dias no grupo da dose de 120 mg e 6,5 dias no grupo da dose de 240 mg. Mais de 72% dos doentes que completaram o estudo referiam uma redução de 50% nos MHDs no mês 12. Nos dados combinados dos estudos EVOLVE-1 e EVOLVE-2, mais de 19% dos doentes tratados com galcanezumab mantiveram uma resposta  $\geq 50\%$  desde o mês 1 ao mês 6 em comparação com 8% dos doentes tratados com placebo ( $p < 0,001$ ).

#### População pediátrica

A Agência Europeia de Medicamentos dispensou a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com galcanezumab em um ou mais subgrupos da população pediátrica com enxaqueca (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

## **5.2 Propriedades farmacocinéticas**

### Absorção

Com base nos resultados da análise da farmacocinética (PK) da população, após uma dose de carga de 240 mg a concentração sérica máxima ( $C_{max}$ ) de galcanezumab foi aproximadamente de 30  $\mu\text{g/ml}$  (coeficiente de variação (CV) de 27%), e o tempo até à  $C_{max}$  foi de 5 dias após a administração da dose.

As doses mensais de 120 mg ou 240 mg atingiram um estado estacionário  $C_{max}$  ( $C_{max, ss}$ ) de aproximadamente 28  $\mu\text{g/ml}$  (CV de 35%) ou 54  $\mu\text{g/ml}$  (CV de 31%), respetivamente. A  $C_{max, ss}$  de galcanezumab com doses mensais de 120 mg é atingida após a dose de carga de 240 mg.

O local da injeção (abdómen, coxas, nádegas e braço) não influenciou de forma significativa a absorção de galcanezumab.

### Distribuição

Com base nos resultados da análise PK da população, o volume de distribuição aparente de galcanezumab foi de 7,3 l.

### Biotransformação

Sendo um anticorpo monoclonal IgG4 humanizado, espera-se que galcanezumab se degrade em pequenos peptídeos e aminoácidos através de catabolismo da mesma forma que a IgG endógena.

## Eliminação

Com base nos resultados da análise PK da população, a depuração aparente de galcanezumab foi aproximadamente de 0,008 l/hora, e a semivida de galcanezumab foi de 27 dias.

## Linearidade/não-linearidade

A exposição ao galcanezumab aumenta de forma proporcional à dose.

Com base na análise PK da população, que incluiu doses que variaram entre 5 e 300 mg, a taxa de absorção, a depuração aparente e o volume de distribuição aparente foram independentes da dose.

## Idade, sexo, peso, raça, etnia

Não é necessário qualquer ajuste da dose com base na idade (18 a 65 anos), no sexo, peso, raça ou etnia, pois não se verificou nenhum efeito clinicamente relevante destes fatores na depuração aparente nem no volume de distribuição aparente de galcanezumab.

## Compromisso renal ou hepático

Não foram realizados estudos específicos para avaliar o efeito do compromisso renal e do compromisso hepático na PK de galcanezumab. A eliminação renal do anticorpo monoclonal IgG é baixa. Da mesma forma, os anticorpos monoclonais IgG são eliminados principalmente através de catabolismo intracelular, pelo que não se espera que qualquer compromisso hepático influencie a depuração de galcanezumab. Com base numa análise PK da população, nem a concentração de bilirrubina nem a depuração da creatinina calculada pela equação de Cockcroft-Gault (intervalo: 24 a 308 ml/min) influenciaram significativamente a depuração aparente de galcanezumab.

## **5.3 Dados de segurança pré-clínica**

Os dados não-clínicos não revelam riscos especiais para o ser humano, segundo estudos de toxicidade de dose repetida em ratos e em macacos cinomolgos com exposições aproximadamente 10 a 80 vezes maiores do que a exposição clínica em doentes tratados com a dose de 240 mg.

Não foram realizados estudos não-clínicos para avaliar o potencial carcinogénico ou mutagénico de galcanezumab. Não existe evidência que sugira que o tratamento crónico com galcanezumab iria aumentar o risco de carcinogénese com base em dados de farmacologia e em estudos de toxicologia crónica com galcanezumab, e ainda numa avaliação da literatura sobre CGRP.

Não se observaram quaisquer efeitos nos parâmetros de fertilidade, nomeadamente no ciclo do cio, na análise do esperma, no acasalamento ou no desempenho reprodutivo em ratos aos quais foi administrado galcanezumab (uma exposição aproximadamente 4 a 20 vezes superior à exposição em seres humanos com a dose de 240 mg). Num estudo de fertilidade nos machos, o peso do testículo direito diminuiu significativamente com uma exposição de 4 vezes a exposição humana de 240 mg.

No dia 20 de Gestação, verificou-se um aumento do número de fetos e ninhadas com costelas pequenas e uma diminuição do número médio de vértebras caudais ossificadas no estudo de desenvolvimento embrionário e fetal em ratos com uma exposição 20 vezes superior à exposição em seres humanos com a dose de 240 mg. No entanto, estas alterações embora relacionadas com o galcanezumab foram consideradas não-adversas, e não tiveram toxicidade materna.

No dia 29 de Gestação, num estudo de desenvolvimento embrio-fetal em coelhos, foi encontrada uma anomalia craniana num feto macho de mãe tratada com galcanezumab numa exposição de cerca 33 vezes a exposição humana de 240 mg.

Num estudo de toxicologia juvenil, em que galcanezumab foi administrado, duas vezes por semana, a ratos desde o dia 21 ao dia 90 pós-natal. Os efeitos sistémicos limitaram-se a diminuições reversíveis,

mínimas e não-adversas do conteúdo mineral ósseo total e da densidade mineral óssea com exposições de aproximadamente 50 vezes a exposição em seres humanos com a dose de 240 mg.

## **6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS**

### **6.1 Lista dos excipientes**

L-histidina  
Monocloridrato de L-histidina  
Polissorbato 80  
Cloreto de sódio  
Água para preparações injetáveis

### **6.2 Incompatibilidades**

Não aplicável.

### **6.3 Prazo de validade**

2 anos

### **6.4 Precauções especiais de conservação**

Conservar no frigorífico (2° C a 8° C).  
Não congelar.  
Manter o frasco dentro da embalagem original para o proteger da luz

Emgality pode ser conservado fora do frigorífico durante um período máximo de 7 dias, se a temperatura não exceder os 30 °C. Caso exceda este limite, a caneta pré-cheia deverá ser descartada.

### **6.5 Natureza e conteúdo do recipiente**

1 ml de solução numa seringa de vidro tipo I, transparente. A seringa está contida numa caneta descartável, de dose única. Embalagens de 1, 2 ou 3 canetas pré-cheias. É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

A agulha incluída na embalagem destina-se apenas a injeção subcutânea.

### **6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento**

#### Instruções de utilização

As instruções de utilização da caneta, incluídas no Folheto Informativo, devem ser cuidadosamente seguidas. A caneta pré-cheia destina-se apenas a uso total.

A caneta pré-cheia deve ser visualmente inspecionada antes da administração. Emgality não deve ser utilizado se a solução estiver turva, com coloração, se contiver partículas ou se qualquer componente do dispositivo parecer deteriorado.

Não agitar.

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

**7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Eli Lilly Nederland B.V., Papendorpseweg 83, 3528BJ Utrecht, Holanda

**8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/18/1330/001

EU/1/18/1330/002

EU/1/18/1330/005

**9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Data da primeira autorização: 14 Novembro 2018

**10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO**

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamento <http://www.ema.europa.eu>.

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas. Para saber como notificar reações adversas, ver secção 4.8.

## **1. NOME DO MEDICAMENTO**

Emgality 120 mg solução injetável em seringa pré-cheia

## **2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA**

Cada seringa pré-cheia contém 120 mg de galcanezumab em 1 ml.

Galcanezumab é um anticorpo monoclonal humanizado produzido em células de ovário de hamster chinês por tecnologia de ADN recombinante.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

## **3. FORMA FARMACÊUTICA**

Solução para injeção (injetável).

A solução é límpida e incolor a ligeiramente amarelada.

## **4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS**

### **4.1 Indicações terapêuticas**

Emgality está indicado na profilaxia da enxaqueca em adultos que têm enxaqueca, pelo menos, 4 dias por mês.

### **4.2 Posologia e modo de administração**

O tratamento deve ser iniciado por médicos com experiência no diagnóstico e tratamento da enxaqueca.

#### Posologia

A dose recomendada é de 120 mg de galcanezumab por injeção subcutânea uma vez por mês, com uma dose de carga inicial de 240 mg.

Os doentes devem ser instruídos para injetarem qualquer dose esquecida logo que possível, retomando depois a administração mensal.

O benefício do tratamento deve ser avaliado até 3 meses após o seu início. A decisão de continuar o tratamento deverá ser tomada individualmente para cada doente. Recomenda-se que daí em diante a necessidade de continuar o tratamento seja regularmente avaliada.

#### *Idosos (> 65 anos)*

Galcanezumab não foi estudado em doentes idosos. Não é necessário ajustar a dose, pois a farmacocinética de galcanezumab não é afetada pela idade.

### *Compromisso renal/Compromisso hepático*

Não é necessário ajustar a dose em doentes com compromisso renal ou hepático ligeiro a moderado (ver secção 5.2).

### *População pediátrica*

A segurança e eficácia de galcanezumab em crianças com idades compreendidas entre os 6 e os 18 anos ainda não foram estabelecidas. Não existem dados disponíveis.

Não existe utilização relevante de galcanezumab em crianças com menos de 6 anos para prevenção da enxaqueca.

### Modo de administração

Via subcutânea.

O doente pode auto-injetar galcanezumab, seguindo as Instruções de Utilização. Galcanezumab é administrado por injeção subcutânea no abdómen, na coxa, na parte de trás do braço ou na região glútea. Depois de terem recebido treino, os doentes podem auto-injetar galcanezumab, se tal for considerado adequado por um profissional de saúde. O Folheto Informativo contém instruções detalhadas quanto à administração.

### **4.3 Contraindicações**

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

### **4.4 Advertências e precauções especiais de utilização**

#### Rastreabilidade

De modo a melhorar a rastreabilidade de medicamentos biológicos deve ser registado claramente o nome e o número de lote do medicamento administrado.

#### Risco cardiovascular

Os doentes com certas doenças cardiovasculares *major* foram excluídos dos estudos clínicos (ver secção 5.1). Não existem dados de segurança disponíveis para estes doentes.

#### Hipersensibilidade grave

Se ocorrer uma reação de hipersensibilidade grave, a administração de galcanezumab deve ser imediatamente interrompida e ser iniciada uma terapêutica adequada.

#### Excipientes

Este medicamento contém menos de 1 mmol de sódio (23 mg) por cada dose de 120 mg, ou seja, é praticamente "isento de sódio".

### **4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação**

Não foram realizados estudos de interação medicamentosa. Com base nas características de galcanezumab, não são de esperar quaisquer interações medicamentosas farmacocinéticas.



## 4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

### Gravidez

Os dados sobre a utilização de galcanezumab em mulheres grávidas são limitados. Os estudos com animais não sugerem quaisquer efeitos nocivos diretos ou indiretos no que respeita à toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3).

Sabe-se que a imunoglobulina humana (IgG) atravessa a barreira placentária. Como medida de precaução, é preferível evitar a utilização de galcanezumab durante a gravidez.

### Amamentação

Desconhece-se se o galcanezumab é excretado no leite materno. Sabe-se que a IgG humana é excretada no leite materno nos primeiros dias após o parto, diminuindo rapidamente para concentrações baixas; consequentemente, não pode excluir-se o risco para recém-nascidos/lactentes durante este pequeno período. Posteriormente, pode considerar-se a utilização de galcanezumab durante a amamentação, mas apenas se necessário do ponto de vista clínico.

### Fertilidade

O efeito de galcanezumab sobre a fertilidade humana não foi avaliado. Estudos de fertilidade em animais não indicam quaisquer efeitos nocivos quer para a fertilidade masculina, quer para a feminina (ver secção 5.3).

## 4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Galcanezumab pode ter uma influência *minor* sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas. Podem ocorrer vertigens após a administração de galcanezumab (ver secção 4.8).

## 4.8 Efeitos indesejáveis

### Resumo do perfil de segurança

Foram expostos a galcanezumab mais de 2.500 doentes em estudos clínicos de profilaxia da enxaqueca. Mais de 1.400 doentes foram expostos a galcanezumab durante a fase de dupla ocultação dos estudos de fase 3 controlados com placebo. 279 doentes foram expostos durante 12 meses.

As reações adversas medicamentosas notificadas com as doses de 120 mg e 240 mg foram dor no local da injeção (10,1%/11,6%), reações no local da injeção (9,9%/14,5%), vertigens (0,7%/1,2%), obstipação (1,0%/1,5%), prurido (0,7%/1,2%) e urticária (0,3%/0,1%). As reações foram, na sua maioria, de gravidade ligeira ou moderada. Menos de 2,5% dos doentes descontinuaram o tratamento devido a acontecimentos adversos.

### Lista tabelada de reações adversas

#### **Tabela 1. Lista de reações adversas em estudos clínicos**

Estimativa da frequência: Muito frequentes ( $\geq 1/10$ ), frequentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), pouco frequentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ).

Classes de sistemas de órgãos	Muito frequentes	Frequentes	Pouco frequentes
Afeções do Ouvido e do Labirinto		Vertigens	
Doenças gastrointestinais		Obstipação	
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos		Prurido	Urticária
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Dor no local da injeção Reações no local da injeção <sup>a</sup>		

<sup>a</sup> Os termos notificados com maior frequência ( $\geq 1\%$ ) foram: reação no local da injeção, eritema no local da injeção, prurido no local da injeção, hematoma no local da injeção, tumefação no local da injeção.

#### Descrição de algumas reações adversas

##### *Dor ou reações no local da injeção*

Os acontecimentos relacionados com o local da injeção foram, na sua maioria, ligeiros a moderados, e a percentagem de doentes expostos a galcanezumab durante os estudos de fase 3 que descontinuaram o tratamento devido a uma reação no local da injeção foi inferior a 0,5%. As reações no local da injeção foram notificadas, na sua maioria, no espaço de 1 dia e, em média, foram resolvidas no espaço de 5 dias. Em 86% dos doentes que notificaram dor no local da injeção, o acontecimento ocorreu até 1 hora após a injeção e resolveu, em média, ao fim de 1 dia. Um por cento dos doentes expostos a galcanezumab durante os estudos de fase 3 tiveram dor intensa no local da injeção.

##### *Urticária*

Embora a urticária seja pouco frequente, foram notificados casos graves de urticária nos estudos clínicos de galcanezumab.

##### *Imunogenicidade*

Nos estudos clínicos, a incidência de desenvolvimento de anticorpos antifármaco durante a fase de dupla ocultação foi de 4,8% em doentes tratados com galcanezumab uma vez por mês (sendo que apenas um tinha anticorpos neutralizantes *in vitro*). Com 12 meses de tratamento, até 12,5% dos doentes tratados com galcanezumab desenvolveram anticorpos antifármaco, na sua maioria de baixo título e positivos quanto à atividade neutralizadora *in vitro*. No entanto, a presença de anticorpos antifármaco não afetou a farmacocinética, a eficácia ou a segurança de galcanezumab.

#### Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#).

## **4.9 Sobredosagem**

Foram administradas por via subcutânea doses até 600 mg a seres humanos sem toxicidade limitativa da dose. Em caso de sobredosagem, o doente deve ser monitorizado quanto a eventuais sinais ou sintomas de reações adversas, e deve ser imediatamente iniciado tratamento apropriado.

## 5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

### 5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: analgésicos, outros medicamentos antiemigração, código ATC: N02CX08

#### Mecanismo de ação

Galcanezumab é um anticorpo monoclonal IgG4 humanizado que se liga ao peptídeo relacionado com o gene da calcitonina (CGRP) e impede a sua atividade biológica. A presença de concentrações elevadas de CGRP no sangue tem sido associada às crises de enxaqueca. Galcanezumab atua sobre o CGRP, ligando-se com elevada afinidade ( $K_D = 31 \text{ pM}$ ) e elevada especificidade ( $> 10.000$  vezes em comparação com outros peptídeos relacionados, como a adrenomedulina, a amilina, a calcitonina e a intermedina).

#### Eficácia e segurança clínicas

A eficácia e segurança de galcanezumab foram estudadas em 3 estudos de fase 3, aleatorizados, controlados com placebo, com dupla ocultação, em doentes adultos ( $N = 2886$ ). Participaram nos 2 estudos de enxaqueca episódica (EVOLVE-1 e EVOLVE-2) doentes que cumpriam os critérios da *International Classification of Headache Disorders* (ICHD) de diagnóstico de enxaqueca com ou sem aura, com 4 a 14 dias por mês com cefaleias de tipo enxaqueca. No estudo de enxaqueca crónica (REGAIN) participaram doentes que cumpriam os critérios da ICHD de enxaqueca crónica com  $\geq 15$  dias por mês com cefaleias, dos quais pelo menos 8 tinham características de enxaqueca. Foram excluídos dos ensaios clínicos de galcanezumab os doentes com acontecimentos cardiovasculares agudos recentes (incluindo enfarte do miocárdio, angina instável, *bypass* coronário (CABG), acidente vascular cerebral (AVC), trombose venosa profunda (TVP) e/ou doentes considerados como tendo risco cardiovascular grave. Também foram excluídos os doentes com  $> 65$  anos de idade.

Os doentes recebiam placebo, galcanezumab 120 mg/mês (com uma dose de carga inicial de 240 mg no primeiro mês) ou galcanezumab 240 mg/mês e podiam utilizar medicação para o tratamento agudo da enxaqueca. Nos 3 estudos, os doentes eram predominantemente do sexo feminino ( $> 83\%$ ) com uma idade média de 41 anos e com história de enxaqueca de 20 a 21 anos, em média. Aproximadamente um terço dos doentes de todos os estudos tinha tido insucesso com, pelo menos, 1 tratamento anterior de profilaxia da enxaqueca por razões de eficácia, e aproximadamente 16% dos doentes de todos os estudos tinha tido insucesso com, pelo menos, 2 tratamentos anteriores de profilaxia da enxaqueca por razões de eficácia.

Nos 3 estudos, a variação média global do número de dias com cefaleias de tipo enxaqueca (MHDs) por mês relativamente ao início dos estudos foi a principal medida de eficácia. A taxa de resposta é a percentagem média de doentes que atingem um limiar definido na redução do número de MHDs por mês ( $\geq 50\%$ ,  $\geq 75\%$  e  $100\%$ ) ao longo do período de tratamento em dupla ocultação. O impacto funcional da enxaqueca foi avaliado pelo domínio *Role Function-Restrictive do Migraine-Specific Quality of Life Questionnaire* (MSQ) versão 2.1 e pelo *Migraine Disability Assessment (MIDAS) Questionnaire*. O MSQ mede o impacto da enxaqueca no trabalho ou nas atividades diárias, nas relações com a família e os amigos, nos tempos de lazer, na produtividade, na concentração, na energia e no cansaço. As pontuações vão de 0 a 100, com as pontuações mais altas a indicarem um menor impacto, isto é, os doentes têm menos restrições no desempenho das atividades diárias. No MIDAS, as pontuações mais altas indicam maior incapacidade. As pontuações basais do MIDAS refletiram uma incapacidade grave relacionada com a enxaqueca nos doentes dos estudos EVOLVE-1 e EVOLVE-2 (média de 33,1) e uma população muito gravemente incapacitada (média de 67,2) no estudo REGAIN.

#### *Enxaqueca episódica*

Os estudos EVOLVE-1 e EVOLVE-2 tiveram um período de tratamento de 6 meses com dupla ocultação, controlado com placebo. A taxa de conclusão da fase de tratamento em dupla ocultação para os doentes que receberam galcanezumab variou entre 82,8% a 87,7%.

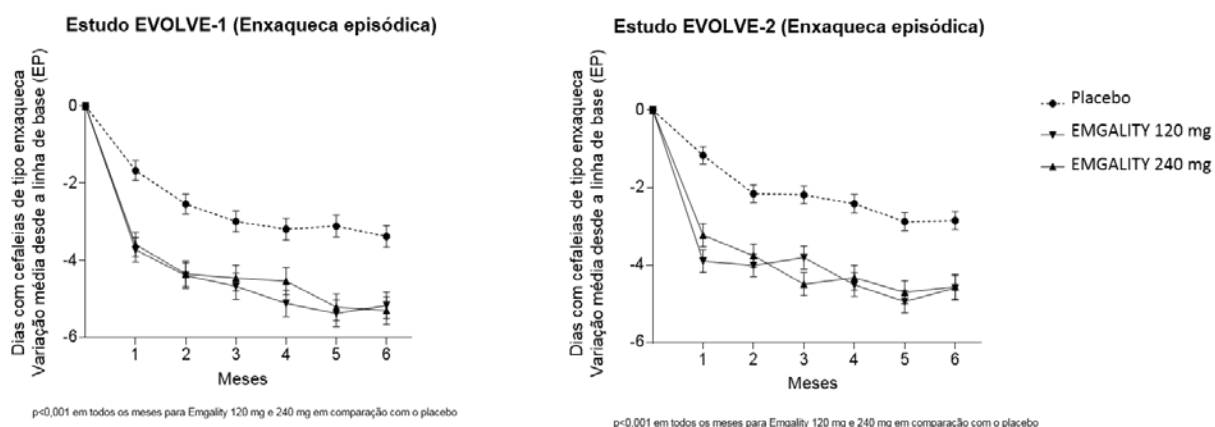
Tanto os grupos de tratamento com galcanezumab 120 mg como 240 mg demonstraram melhorias estatisticamente significativas e clinicamente relevantes da variação média de MHD em relação à linha de base em comparação com o placebo (ver Tabela 2). Os doentes tratados com galcanezumab tiveram maiores taxas de resposta e maiores reduções no número de MHDs por mês, nos meses em que tomaram a medicação, em comparação com os doentes tratados com placebo.

Os doentes tratados com galcanezumab tiveram uma maior melhoria de funcionamento (avaliada pela pontuação do MSQ *Role Function-Restrictive*) em comparação com os doentes tratados com placebo, a partir do mês 1. Mais doentes tratados com galcanezumab atingiram níveis clinicamente significativos de melhoria de funcionamento do que os tratados com placebo (taxa de resposta baseada no MSQ *Role Function-Restrictive*). Galcanezumab foi associado a uma redução estatisticamente significativa de incapacidade, em comparação com o placebo.

Em comparação com os doentes tratados com placebo, os doentes tratados com galcanezumab 120 mg ou 240 mg tiveram uma diminuição média significativamente maior do número de MHDs por mês em relação à linha de base no mês 1 e em todos os meses subsequentes até ao mês 6 (ver Figura 1).

Além disso, no mês 1, os doentes tratados com galcanezumab (dose de carga de 240 mg) apresentaram um número significativamente menor de MHDs por semana em comparação com os doentes tratados com placebo, na semana 1 e em cada uma das semanas subsequentes.

**Figura 1. Redução do número mensal de dias com cefaleias de tipo enxaqueca ao longo do tempo nos estudos EVOLVE-1 e EVOLVE-2.**



**Tabela 2. Eficácia e medidas de resultados notificados pelo doente**

	EVOLVE 1- Enxaqueca episódica			EVOLVE 2- Enxaqueca episódica		
	Emgality		Placebo	Emgality		Placebo
	120 mg N=210	240 mg N=208		120 mg N=226	240 mg N=220	
<b>Resultados de eficácia<sup>a</sup></b>						
<b>MHD</b>						
Linha de base	9,21	9,14	9,08	9,07	9,06	9,19
Varição média	-4,73	-4,57	-2,81	-4,29	-4,18	-2,28
Diferença de Tratamento	-1,92	-1,76		-2,02	-1,90	
IC <sub>95%</sub>	(-2,48, - 1,37)	(-2,31, - 1,20)		(-2,55, - 1,48)	(-2,44, - 1,36)	
valor-p	<0,001 <sup>d</sup>	<0,001 <sup>d</sup>		<0,001 <sup>d</sup>	<0,001 <sup>d</sup>	
<b>≥50% de resposta MHD</b>						
Percentagem, %	62,3	60,9	38,6	59,3	56,5	36,0
valor-p	<0,001 <sup>d</sup>	<0,001 <sup>d</sup>		<0,001 <sup>d</sup>	<0,001 <sup>d</sup>	
<b>≥75% de resposta MHD</b>						
Percentagem, %	38,8	38,5	19,3	33,5	34,3	17,8
valor-p	<0,001 <sup>d</sup>	<0,001 <sup>d</sup>		<0,001 <sup>d</sup>	<0,001 <sup>d</sup>	
<b>100% de resposta</b>						
Percentagem, %	15,6	14,6	6,2	11,5	13,8	5,7
valor-p	<0,001 <sup>d</sup>	<0,001 <sup>d</sup>		<0,001 <sup>d</sup>	<0,001 <sup>d</sup>	
<b>MHD com uso de medicação aguda</b>						
Linha de base	7,42	7,34	7,38	7,47	7,47	7,62
Varição média	-3,96	-3,76	-2,15	-3,67	-3,63	-1,85
Diferença de Tratamento	-1,81	-1,61		-1,82	-1,78	
IC <sub>95%</sub>	(-2,28, - 1,33)	(-2,09, - 1,14)		(-2,29, - 1,36)	(-2,25, - 1,31)	
valor-p	<0,001 <sup>d</sup>	<0,001 <sup>d</sup>		<0,001 <sup>d</sup>	<0,001 <sup>d</sup>	
<b>Medidas de resultado notificadas pelo doente</b>						
<b>Domínio Role Function- Restrictivo do MSQ<sup>b</sup></b>						
N	189	184	377	213	210	396
Linha de base	51,39	48,76	52,92	52,47	51,71	51,35
Varição média	32,43	32,09	24,69	28,47	27,04	19,65
Diferença de Tratamento	7,74	7,40		8,82	7,39	
IC <sub>95%</sub>	(5,20, 10,28)	(4,83, 9,97)		(6,33, 11,31)	(4,88, 9,90)	
valor-p	<0,001 <sup>d</sup>	<0,001 <sup>d</sup>		<0,001 <sup>d</sup>	<0,001 <sup>d</sup>	
<b>Resposta no domínio Role Function Restrictivo do MSQ<sup>c</sup></b>						
N	189	184	377	213	210	396
Percentagem, %	63,5	69,6	47,2	58,2	60,0	43,4
valor-p	<0,001 <sup>f</sup>	<0,001 <sup>f</sup>		<0,001 <sup>f</sup>	<0,001 <sup>f</sup>	
<b>Pontuação total do MIDAS<sup>e</sup></b>						
N	177	170	345	202	194	374
Linha de base	32,93	36,09	31,84	30,87	32,75	34,25
Varição média	-21,16	-20,06	-14,87	-21,17	-20,24	-12,02
Diferença de Tratamento	-6,29	-5,19		-9,15	-8,22	
IC <sub>95%</sub>	(-9,45, - 3,13)	(-8,39, - 1,98)		(-12,61, - 5,69)	(-11,71, - 4,72)	
valor-p	<0,001 <sup>f</sup>	0,002 <sup>f</sup>		<0,001 <sup>f</sup>	<0,001 <sup>f</sup>	

N = Número de doentes; IC<sub>95%</sub> = Intervalo de Confiança 95%.

<sup>a</sup>Resultados de eficácia foram avaliados entre os meses 1-6.

<sup>b</sup>Avaliação entre os meses 4-6.

<sup>c</sup>Definida como os doentes com uma melhoria  $\geq 25$  pontos na média dos meses 4 a 6 na enxaqueca episódica.

<sup>d</sup>Estatisticamente significativo após ajuste para comparações múltiplas.

<sup>e</sup>Avaliado no mês 6.

<sup>f</sup>Não ajustado para múltiplas comparações.

Nos dados combinados dos estudos EVOLVE-1 e EVOLVE-2, em doentes com insucesso em um ou mais tratamentos profiláticos por razões de eficácia, a diferença entre tratamentos quanto à redução média mensal de MHDs observada entre galcanezumab 120 mg e placebo foi de -2,69 dias ( $p < 0,001$ ) e entre galcanezumab 240 mg e placebo foi de -2,78 dias ( $p < 0,001$ ). Em doentes com insucesso em dois ou mais tratamentos profiláticos, a diferença entre tratamentos foi de -2,64 dias ( $p < 0,001$ ) entre 120 mg e placebo e -3,04 dias ( $p < 0,001$ ) entre 240 mg e placebo.

### Enxaqueca Crónica

O estudo REGAIN teve um período de tratamento de 3 meses, com dupla ocultação, controlado com placebo, seguido de um período de extensão de 9 meses, sem ocultação.

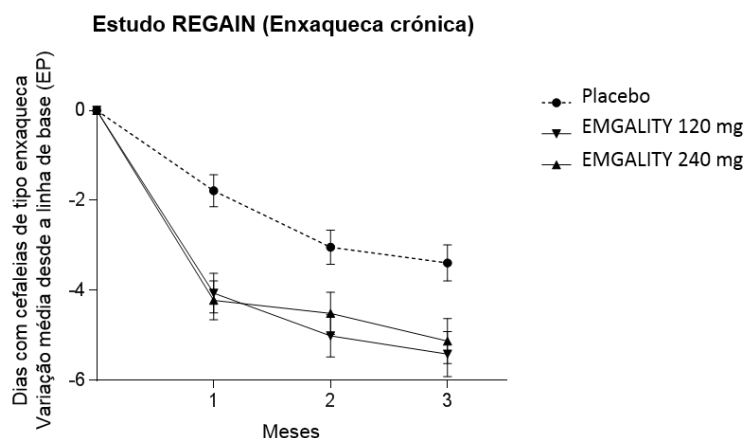
Aproximadamente 15% dos doentes mantiveram o tratamento concomitante com topiramato ou propranolol, permitido pelo protocolo, para profilaxia da enxaqueca. A taxa de conclusão da fase de tratamento em dupla ocultação para os doentes tratados com galcanezumab foi de 95,3%.

Ambos os grupos de tratamento com galcanezumab (120 mg e 240 mg) demonstraram uma melhoria estatisticamente e clinicamente significativa em relação à linha de base, em comparação com o placebo, na variação média da MHD (ver Tabela 3). Os doentes tratados com galcanezumab tiveram maiores taxas de resposta e maiores reduções do número de MHDs por mês, nos meses em que foi tomada medicação aguda, em comparação com os doentes tratados com placebo.

Os doentes tratados com galcanezumab tiveram uma maior melhoria do funcionamento (avaliada pela pontuação do MSQ *Role Function Restrictive*), em comparação com os doentes tratados com placebo, a partir do mês 1. Mais doentes tratados com galcanezumab atingiram níveis clinicamente significativos de melhoria de funcionamento (taxa de resposta baseada no MSQ *Role Function Restrictive*) em comparação com os tratados com placebo. A dose de 120 mg foi associada a uma diminuição estatisticamente significativa de incapacidade, em relação ao placebo.

Em comparação com os doentes tratados com placebo, os doentes tratados com galcanezumab 120 mg ou 240 mg tiveram diminuições médias significativamente maiores em relação à linha de base, no número de MHDs por mês, no mês 1 e em todos os meses subsequentes até ao mês 3 (ver Figura 2). Adicionalmente, no mês 1, os doentes tratados com galcanezumab (dose de carga de 240 mg) demonstraram significativamente menos MHDs por semana em comparação com os doentes tratados com placebo, na semana 1 e em todas as semanas subsequentes.

**Figura 2. Redução do número mensal de dias com cefaleias tipo enxaqueca ao longo do tempo, no estudo REGAIN.**



$p < 0,001$  em todos os meses para Emgality 120 mg e 240 mg em comparação com o placebo exceto  $p = 0,002$  no mês 2 para Emgality 240 mg em comparação com o placebo

**Tabela 3. Eficácia e medidas de resultados notificados pelo doente**

	REGAIN – Enxaqueca Crónica		
	Emgality		Placebo
	120mg N=273	240mg N=274	
<b>Resultados de Eficácia<sup>a</sup></b>			
<b>MHD</b>			
Linha de base	19,36	19,17	19,55
Varição média	-4,83	-4,62	-2,74
Diferença de Tratamento	-2,09	-1,88	
IC <sub>95%</sub>	(-2,92, -1,26)	(-2,71, -1,05)	
valor-p	<0,001 <sup>c</sup>	<0,001 <sup>c</sup>	
<b>≥50% de resposta MHD</b>			
Percentagem, %	27,6	27,5	15,4
valor-p	<0,001 <sup>c</sup>	<0,001 <sup>c</sup>	
<b>≥75% de resposta MHD</b>			
Percentagem, %	7,0	8,8	4,5
valor-p	0,031 <sup>d</sup>	<0,001 <sup>c</sup>	
<b>100% de resposta</b>			
Percentagem, %	0,7	1,3	0,5
valor-p	>0,05 <sup>d</sup>	>0,05 <sup>d</sup>	
<b>MHD com uso de medicação aguda</b>			
Linha de base	15,12	14,49	15,51
Varição média	-4,74	-4,25	-2,23
Diferença de Tratamento	-2,51	-2,01	
IC <sub>95%</sub>	(-3,27, -1,76)	(-2,77, -1,26)	
valor-p	<0,001 <sup>d</sup>	<0,001 <sup>c</sup>	
<b>Medidas de resultado notificadas pelo doente<sup>b</sup></b>			
	-	-	-
<b>Domínio Role Function-Restrictive do MSQ</b>			
N	252	253	494
Linha de base	39,29	38,93	38,37
Varição média	21,81	23,05	16,76
Diferença de Tratamento	5,06	6,29	
IC <sub>95%</sub>	(2,12, 7,99)	(3,03, 9,55)	
valor-p	<0,001 <sup>d</sup>	<0,001 <sup>c</sup>	
<b>Resposta no domínio Role Function Restrictive do MSQ<sup>c</sup></b>			
N	252	253	494
Percentagem, %	64,3	64,8	54,1
valor-p	0,003 <sup>e</sup>	0,002 <sup>e</sup>	
<b>Pontuação total do MIDAS</b>			
N	254	258	504
Linha de base	62,46	69,17	68,66
Varição média	-20,27	-17,02	-11,53
Diferença de Tratamento	-8,74	-5,49	
IC <sub>95%</sub>	(-16,39, -1,08)	(-13,10, 2,12)	
valor-p	0,025 <sup>e</sup>	>0,05 <sup>e</sup>	

N = Número de doentes; IC<sub>95%</sub> = Intervalo de Confiança 95%

<sup>a</sup>Resultados de eficácia foram avaliados entre os meses 1-3.

<sup>b</sup>Resultados notificados pelos doentes foram avaliados no mês 3. Resposta no domínio Role Function-Restrictive do MSQ foi definida como uma melhoria ≥ 17,14 pontos no mês 3 na enxaqueca crónica

<sup>c</sup>Estatisticamente significativo após ajuste para comparações múltiplas.

<sup>d</sup>Não estatisticamente significativo após ajuste para comparações múltiplas.

<sup>e</sup>Não ajustado para múltiplas comparações.



Em doentes com insucesso em um ou mais tratamentos profiláticos por razões de eficácia, a diferença entre tratamentos quanto à redução média mensal de MHDs observada entre galcanezumab 120 mg e placebo foi de -3,54 dias ( $p < 0,001$ ) e entre galcanezumab 240 mg e placebo foi de -1,37 dias ( $p < 0,05$ ). Em doentes com insucesso em dois ou mais tratamentos profiláticos, a diferença entre tratamentos foi de -4,48 dias ( $p < 0,001$ ) entre 120 mg e placebo e -1,86 dias ( $p < 0,01$ ) entre 240 mg e placebo.

Dos doentes, 64% faziam um uso excessivo de medicação aguda para as cefaleias na linha de base. Nestes doentes, a diferença entre tratamentos observada entre galcanezumab 120 mg e placebo e entre galcanezumab 240 mg e placebo quanto à redução de MHDs foi respetivamente de -2,53 dias ( $p < 0,001$ ) e -2,26 dias ( $p < 0,001$ ).

#### *Eficácia a longo prazo*

A eficácia foi mantida por um período de até 1 ano num estudo sem ocultação em doentes com enxaqueca episódica ou crónica (com um número médio mensal de MHDs de 10,6 na linha de base) tratados com galcanezumab 120 mg/mês (com uma dose de carga inicial de 240 mg no primeiro mês) ou galcanezumab 240 mg/mês. O período de tratamento foi completado por 77,8% dos doentes. A redução média global em relação à linha de base da média do número mensal de MHDs durante o período de tratamento foi de 5,6 dias no grupo da dose de 120 mg e 6,5 dias no grupo da dose de 240 mg. Mais de 72% dos doentes que completaram o estudo referiam uma redução de 50% nos MHDs no mês 12. Nos dados combinados dos estudos EVOLVE-1 e EVOLVE-2, mais de 19% dos doentes tratados com galcanezumab mantiveram uma resposta  $\geq 50\%$  desde o mês 1 ao mês 6 em comparação com 8% dos doentes tratados com placebo ( $p < 0,001$ ).

#### População pediátrica

A Agência Europeia de Medicamentos dispensou a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com galcanezumab em um ou mais subgrupos da população pediátrica com enxaqueca (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

## **5.2 Propriedades farmacocinéticas**

### Absorção

Com base nos resultados da análise da farmacocinética (PK) da população, após uma dose de carga de 240 mg a concentração sérica máxima ( $C_{max}$ ) de galcanezumab foi aproximadamente de 30  $\mu\text{g/ml}$  (coeficiente de variação (CV) de 27%), e o tempo até à  $C_{max}$  foi de 5 dias após a administração da dose.

As doses mensais de 120 mg ou 240 mg atingiram um estado estacionário  $C_{max}$  ( $C_{max, ss}$ ) de aproximadamente 28  $\mu\text{g/ml}$  (CV de 35%) ou 54  $\mu\text{g/ml}$  (CV de 31%), respetivamente. A  $C_{max, ss}$  de galcanezumab com doses mensais de 120 mg é atingida após a dose de carga de 240 mg.

O local da injeção (abdómen, coxas, nádegas e braço) não influenciou de forma significativa a absorção de galcanezumab.

### Distribuição

Com base nos resultados da análise PK da população, o volume de distribuição aparente de galcanezumab foi de 7,3 l.

### Biotransformação

Sendo um anticorpo monoclonal IgG4 humanizado, espera-se que galcanezumab se degrade em pequenos peptídeos e aminoácidos através de catabolismo da mesma forma que a IgG endógena.



## Eliminação

Com base nos resultados da análise PK da população, a depuração aparente de galcanezumab foi aproximadamente de 0,008 l/hora, e a semivida de galcanezumab foi de 27 dias.

## Linearidade/não-linearidade

A exposição ao galcanezumab aumenta de forma proporcional à dose.

Com base na análise PK da população, que incluiu doses que variaram entre 5 e 300 mg, a taxa de absorção, a depuração aparente e o volume de distribuição aparente foram independentes da dose.

## Idade, sexo, peso, raça, etnia

Não é necessário qualquer ajuste da dose com base na idade (18 a 65 anos), no sexo, peso, raça ou etnia, pois não se verificou nenhum efeito clinicamente relevante destes fatores na depuração aparente nem no volume de distribuição aparente de galcanezumab.

## Compromisso renal ou hepático

Não foram realizados estudos específicos para avaliar o efeito do compromisso renal e do compromisso hepático na PK de galcanezumab. A eliminação renal do anticorpo monoclonal IgG é baixa. Da mesma forma, os anticorpos monoclonais IgG são eliminados principalmente através de catabolismo intracelular, pelo que não se espera que qualquer compromisso hepático influencie a depuração de galcanezumab. Com base numa análise PK da população, nem a concentração de bilirrubina nem a depuração da creatinina calculada pela equação de Cockcroft-Gault (intervalo: 24 a 308 ml/min) influenciaram significativamente a depuração aparente de galcanezumab.

## **5.3 Dados de segurança pré-clínica**

Os dados não-clínicos não revelam riscos especiais para o ser humano, segundo estudos de toxicidade de dose repetida em ratos e em macacos cinomolgos com exposições aproximadamente 10 a 80 vezes maiores do que a exposição clínica em doentes tratados com a dose de 240 mg.

Não foram realizados estudos não-clínicos para avaliar o potencial carcinogénico ou mutagénico de galcanezumab. Não existe evidência que sugira que o tratamento crónico com galcanezumab iria aumentar o risco de carcinogénese com base em dados de farmacologia e em estudos de toxicologia crónica com galcanezumab, e ainda numa avaliação da literatura sobre CGRP.

Não se observaram quaisquer efeitos nos parâmetros de fertilidade, nomeadamente no ciclo do cio, na análise do esperma, no acasalamento ou no desempenho reprodutivo em ratos aos quais foi administrado galcanezumab (uma exposição aproximadamente 4 a 20 vezes superior à exposição em seres humanos com a dose de 240 mg). Num estudo de fertilidade nos machos, o peso do testículo direito diminuiu significativamente com uma exposição de 4 vezes a exposição humana de 240 mg.

No dia 20 de Gestação, verificou-se um aumento do número de fetos e ninhadas com costelas pequenas e uma diminuição do número médio de vértebras caudais ossificadas no estudo de desenvolvimento embrionário e fetal em ratos com uma exposição 20 vezes superior à exposição em seres humanos com a dose de 240 mg. No entanto, estas alterações embora relacionadas com o galcanezumab foram consideradas não-adversas, e não tiveram toxicidade materna.

No dia 29 de Gestação, num estudo de desenvolvimento embrio-fetal em coelhos, foi encontrada uma anomalia craniana num feto macho de mãe tratada com galcanezumab numa exposição de cerca 33 vezes a exposição humana de 240 mg.

Num estudo de toxicologia juvenil, em que galcanezumab foi administrado, duas vezes por semana, a ratos desde o dia 21 ao dia 90 pós-natal. Os efeitos sistémicos limitaram-se a diminuições reversíveis,

mínimas e não-adversas do conteúdo mineral ósseo total e da densidade mineral óssea com exposições de aproximadamente 50 vezes a exposição em seres humanos com a dose de 240 mg.

## **6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS**

### **6.1 Lista dos excipientes**

L-histidina  
Monocloridrato de L-histidina  
Polissorbato 80  
Cloreto de sódio  
Água para preparações injetáveis

### **6.2 Incompatibilidades**

Não aplicável.

### **6.3 Prazo de validade**

2 anos

### **6.4 Precauções especiais de conservação**

Conservar no frigorífico (2° C a 8° C).  
Não congelar.  
Manter o frasco dentro da embalagem original para o proteger da luz

Emgality pode ser conservado fora do frigorífico durante um período máximo de 7 dias, se a temperatura não exceder os 30 °C. Caso exceda este limite, a seringa pré-cheia deverá ser descartada.

### **6.5 Natureza e conteúdo do recipiente**

1 ml de solução numa seringa de vidro tipo I, transparente, de dose única. Embalagens de 1, 2 ou 3 seringas pré-cheias. É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

A agulha incluída na embalagem destina-se apenas a injeção subcutânea.

### **6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento**

#### Instruções de utilização

As instruções de utilização da seringa, incluídas no Folheto Informativo, devem ser cuidadosamente observadas. A seringa pré-cheia destina-se apenas a uso total.

A seringa pré-cheia deve ser visualmente inspecionada antes da administração. Emgality não deve ser utilizado se a solução estiver turva, com coloração, se contiver partículas ou se qualquer componente do dispositivo parecer deteriorado.

Não agitar.

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

**7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Eli Lilly Nederland B.V., Papendorpseweg 83, 3528BJ Utrecht, Holanda

**8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/18/1330/003

EU/1/18/1330/004

EU/1/18/1330/006

**9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Data da primeira autorização: 14 Novembro 2018

**10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO**

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamento <http://www.ema.europa.eu>.

## **ANEXO II**

- A. FABRICANTE(S) DA SUBSTÂNCIA ATIVA DE ORIGEM BIOLÓGICA E FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

**A. FABRICANTE(S) DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S) DE ORIGEM BIOLÓGICA E FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**

Nome e endereço do(s) fabricante(s) da(s) substância(s) ativa(s) de origem biológica

ImClone Systems LLC  
33 ImClone Drive,  
Branchburg  
New Jersey  
NJ 08876  
Estados Unidos

Nome e endereço do(s) fabricante(s) responsável(veis) pela libertação do lote

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

**B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**

Medicamento sujeito a receita médica restrita, de utilização reservada a certos meios especializados (ver anexo I: Resumo das Características do Medicamento, secção 4.2).

**C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

• **Relatórios periódicos de segurança**

Os requisitos para a apresentação de relatórios periódicos de segurança para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

O Titular da Autorização de Introdução no Mercado deverá apresentar o primeiro relatório periódico de segurança para este medicamento no prazo de 6 meses após a concessão da autorização.

**D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

• **Plano de Gestão do Risco (PGR)**

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da Autorização de Introdução no Mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR que sejam acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

**ANEXO III**  
**ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO**

## **A. ROTULAGEM**

## **INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**

### **CARTONAGEM – SERINGA PRÉ-CHEIA**

#### **1. NOME DO MEDICAMENTO**

Emgality 120 mg solução injetável em seringa pré-cheia  
galcanezumab

#### **2. DESCRIÇÃO DAS SUBSTÂNCIAS ACTIVAS**

Cada seringa pré-cheia contém 120 mg de galcanezumab

#### **3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

Excipientes: L-histidina, monoclóridrato de L-histidina, cloreto de sódio, polisorbato 80, água para preparações injetáveis. Consultar o folheto informativo para mais informações.

#### **4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Solução para injeção.

1 seringa pré-cheia

3 seringas pré-cheias

2 seringas pré-cheias

#### **5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Via subcutânea.

Para uma única utilização.

Não agitar.

#### **6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

#### **7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**

#### **8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

#### **9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**



Conservar no frigorífico.

Não congelar.

Manter o frasco na embalagem original para o proteger da luz.

Emgality pode ser conservado fora do frigorífico durante um período único, máximo de 7 dias, se a temperatura não exceder 30 °C.

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**

**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Eli Lilly Nederland B.V.  
Papendorpseweg 83, 3528 BJ Utrecht  
Holanda

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/18/1330/003 (1 seringa pré-cheia)  
EU/1/18/1330/004 (3 seringas pré-cheias)  
EU/1/18/1330/006 (2 seringas pré-cheias)

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lote

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Emgality

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Código de barras 2D com identificador único incluído.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA**

PC:  
SN:  
NN:

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE  
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

**RÓTULO DA SERINGA PRÉ-CHEIA**

**1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Emgality 120 mg injetável  
galcanezumab  
Via subcutânea

**2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO**

**3. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**4. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE**

1 ml

**6. OUTROS**

## **INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**

### **CARTONAGEM – CANETA PRÉ-CHEIA**

#### **1. NOME DO MEDICAMENTO**

Emgality 120 mg solução injetável em caneta pré-cheia  
galcanezumab

#### **2. DESCRIÇÃO DAS SUBSTÂNCIAS ACTIVAS**

Cada caneta pré-cheia contém 120 mg de galcanezumab

#### **3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

Excipientes: L-histidina, monoclóridrato de L-histidina, cloreto de sódio, polisorbato 80, água para preparações injetáveis. Consultar o folheto informativo para mais informações.

#### **4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Solução para injeção.

1 caneta pré-cheia

3 canetas pré-cheias

2 canetas pré-cheias

#### **5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Via subcutânea.

Para uma única utilização.

Não agitar.

#### **6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

#### **7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**

#### **8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

#### **9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

Conservar no frigorífico.

Não congelar.

Manter o frasco na embalagem original para o proteger da luz.

Emgality pode ser conservado fora do frigorífico durante um período único, máximo de 7 dias, se a temperatura não exceder 30 °C.

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**

**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Eli Lilly Nederland B.V.  
Papendorpseweg 83, 3528 BJ Utrecht  
Holanda

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/18/1330/001 (1 caneta pré-cheia)  
EU/1/18/1330/002 (3 canetas pré-cheias)  
EU/1/18/1330/005 (2 canetas pré-cheias)

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lote

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Emgality

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Código de barras 2D com identificador único incluído.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA**

PC:  
SN:  
NN:

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE  
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

**RÓTULO DA CANETA PRÉ-CHEIA**

**1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Emgality 120 mg injetável  
galcanezumab  
Via subcutânea

**2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO**

**3. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**4. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE**

1 ml

**6. OUTROS**

## **B. FOLHETO INFORMATIVO**

## Folheto informativo: Informação para o doente

### Emgality 120 mg solução injetável em caneta pré-cheia

galcanezumab

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Poderá ajudar, comunicando quaisquer efeitos secundários que tenha. Para saber como comunicar efeitos secundários, veja o final da secção 4.

**Leia com atenção todo este folheto antes de começar a utilizar este medicamento, pois contém informação importante para si.**

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Ver secção 4.

#### **O que contém este folheto:**

1. O que é Emgality e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de utilizar Emgality
3. Como utilizar Emgality
4. Efeitos secundários possíveis
5. Como conservar Emgality
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

#### **1. O que é Emgality e para que é utilizado**

Emgality contém galcanezumab, um medicamento que inibe a atividade de uma substância que ocorre naturalmente no organismo chamada peptídeo relacionado com o gene da calcitonina (CGRP). As pessoas com enxaqueca podem ter níveis mais elevados de CGRP.

Emgality é utilizado para prevenir a enxaqueca em adultos com, pelo menos, 4 dias por mês com enxaqueca.

Emgality pode diminuir a frequência da cefaleia (dor de cabeça) de tipo enxaqueca e melhorar a sua qualidade de vida. Começa a fazer efeito ao fim de cerca de uma semana.

#### **2. O que precisa de saber antes de utilizar Emgality**

##### **Não utilize Emgality:**

- se tem alergia ao galcanezumab ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicado na secção 6).

##### **Advertências e precauções**

Fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro antes ou durante o tratamento com Emgality se:

- Tiver uma doença cardiovascular grave. Emgality não foi estudado em doentes com doenças cardiovasculares graves.

### **Preste atenção a eventuais reações alérgicas**

Emgality pode causar reações alérgicas graves. Deve prestar atenção a eventuais sinais de tais reações enquanto estiver a utilizar Emgality. Esses sinais estão indicados na secção 4 “Efeitos secundários possíveis”.

### **Crianças e adolescentes**

Este medicamento não deve ser administrado a crianças e adolescentes com menos de 18 anos de idade, uma vez que não foi estudado neste grupo etário.

### **Outros medicamentos e Emgality**

Informe o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro se estiver a utilizar, tiver utilizado recentemente, ou se vier a utilizar outros medicamentos.

### **Gravidez e amamentação**

Se for uma mulher em idade fértil, recomenda-se que evite engravidar durante o tratamento com Emgality.

Se está grávida, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico antes de tomar este medicamento. É preferível evitar utilizar Emgality durante a gravidez, uma vez que se desconhecem os seus efeitos em mulheres grávidas.

Se estiver a amamentar ou planeia amamentar, consulte o seu médico antes de tomar este medicamento. Juntamente com o seu médico irá decidir se deverá amamentar e tomar Emgality.

### **Condução de veículos e utilização de máquinas**

É possível que galcanezumab afete ligeiramente a sua capacidade de conduzir e utilizar máquinas. Alguns doentes tiveram vertigens durante o tratamento com Emgality.

### **Emgality contém sódio**

Este medicamento contém menos de 1 mmol de sódio (23 mg) por cada dose de 120 mg, ou seja, é essencialmente "livre de sódio".

## **3. Como utilizar Emgality**

Utilize sempre este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro, se tiver dúvidas.

Emgality caneta pré-cheia destina-se a uma única utilização e contém uma dose de Emgality (120 mg).

- Na primeira vez que administrar Emgality, o seu médico ou enfermeiro injetar-lhe-ão duas canetas (total 240 mg).
- Depois da primeira dose, utilizará uma caneta (120 mg) por mês.

O seu médico decidirá durante quanto tempo deve utilizar Emgality.

Emgality é administrado por injeção sob a pele (injeção subcutânea). Deverá decidir com o seu médico ou enfermeiro se pode auto-injetar Emgality.

É importante que não tente auto-injetar-se enquanto não for treinado pelo seu médico ou enfermeiro. Um cuidador também poderá administrar-lhe a injeção de Emgality, depois de receber treino adequado.

A caneta não deve ser agitada.

Leia atentamente as “Instruções de Utilização” da caneta antes de utilizar Emgality.

### **Se utilizar mais Emgality do que devia**



Se injetar mais Emgality do que devia, ou seja, se depois da primeira dose de 240 mg, injetar duas vezes o medicamento no mesmo mês, ou se alguém tiver utilizado Emgality acidentalmente, fale imediatamente com o seu médico.

### **Se se esquecer de administrar Emgality**

Não administre uma dose a dobrar para compensar a injeção de que se esqueceu.

Se se esquecer de administrar uma dose de Emgality, injete-a o mais rapidamente possível e depois injete a dose seguinte um mês depois dessa data.

### **Se parar de utilizar Emgality**

Não deve parar de utilizar Emgality sem falar primeiro com o seu médico.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.

## **4. Efeitos secundários possíveis**

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos secundários, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

As reações alérgicas a Emgality são geralmente ligeiras a moderadas (como erupção na pele ou comichão), mas é possível que ocorram reações mais graves.

Os sinais de uma reação alérgica grave podem incluir:

- dificuldade em respirar ou engolir,
- pressão arterial baixa, que pode causar tonturas ou vertigens,
- inchaço da cara, lábios, língua ou garganta,
- comichão grave na pele, com uma erupção vermelha ou a formação de bolhas.

Se notar algum destes sinais, fale imediatamente com o seu médico ou recorra a serviços médicos de urgência.

### **Efeitos secundários que foram comunicados:**

**Efeitos secundários muito frequentes** (podem afetar mais de 1 em 10 pessoas):

- dor no local da injeção
- reações no local da injeção (por exemplo, pele vermelha, comichão, nódos negros, inchaço)

**Efeitos secundários frequentes** (podem afetar até 1 em 10 pessoas):

- Vertigens (sensação de tontura ou de “ver tudo andar à roda”)
- Obstipação (prisão de ventre)
- Comichão

**Efeitos secundários pouco frequentes** (podem afetar até 1 em 100 pessoas):

- Urticária (zonas da pele com erupção e comichão)

### **Comunicação de efeitos secundários**

Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Também poderá comunicar efeitos secundários diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos secundários, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

## **5. Como conservar Emgality**

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso no rótulo e na embalagem original, após “EXP”. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Conservar no frigorífico (2 °C to 8 °C). Não congelar.

Manter na embalagem original para proteger da luz.

Emgality pode ser conservado fora do frigorífico durante um período único, máximo de 7 dias, se a temperatura não exceder 30 °C. Caso exceda esta temperatura ou este período de tempo, a caneta deverá ser descartada.

Não utilize este medicamento se verificar que a caneta está deteriorada, ou se o medicamento estiver turvo ou contiver partículas visíveis.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu médico, enfermeiro ou farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

## **6. Conteúdo da embalagem e outras informações**

### **Qual a composição de Emgality**

A substância ativa é galcanezumab. Cada caneta pré-cheia contém 120 mg de galcanezumab em 1 ml de solução.

Os outros componentes são L-histidina, monoclóridrato de L-histidina, polisorbato 80, cloreto de sódio e água para preparações injetáveis.

### **Qual o aspeto de Emgality e conteúdo da embalagem**

Emgality é uma solução injetável numa seringa de vidro transparente. A sua cor pode variar de incolor a ligeiramente amarelado.

A seringa encontra-se dentro de uma caneta descartável, de dose única. Embalagens de 1, 2 ou 3 canetas pré-cheias.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

### **Titular da Autorização de Introdução no Mercado**

Eli Lilly Nederland B. V., Papendorpseweg 83, 3528 BJ Utrecht, Holanda.

### **Fabricante:**

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

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

#### **Belgique/België/Belgien**

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

#### **Lietuva**

Eli Lilly Holdings Limited atstovybė  
Tel. +370 (5) 2649600

#### **България**

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

#### **Luxembourg/Luxemburg**

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

**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

**Deutschland**

Lilly Deutschland GmbH  
Tel. + 49-(0) 6172 273 2222

**Eesti**

Tel: +372 6 817 280

**Ελλάδα**

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

**España**

Lilly S.A.  
Tel: + 34-91 663 50 00

**France**

Lilly France  
Tél: +33-(0) 1 55 49 34 34

**Hrvatska**

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

**Ireland**

Eli Lilly e 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 Holdings Limited pārstāvniecība  
Latvijā  
Tel: +371 67364000

**Magyarország**

Lilly Hungária Kft.  
Tel: + 36 1 328 5100

**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

**United Kingdom**

Eli Lilly e Company Limited  
Tel: + 44-(0) 1256 315000

**Este folheto foi revisto pela última vez em**

**Outras fontes de informação**

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>

## Folheto informativo: Informação para o doente

### Emgality 120 mg solução injetável em seringa pré-cheia

galcanezumab

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Poderá ajudar, comunicando quaisquer efeitos secundários que tenha. Para saber como comunicar efeitos secundários, veja o final da secção 4.

**Leia com atenção todo este folheto antes de começar a utilizar este medicamento, pois contém informação importante para si.**

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Ver secção 4.

#### O que contém este folheto:

7. O que é Emgality e para que é utilizado
8. O que precisa de saber antes de utilizar Emgality
9. Como utilizar Emgality
10. Efeitos secundários possíveis
11. Como conservar Emgality
12. Conteúdo da embalagem e outras informações

#### 1. O que é Emgality e para que é utilizado

Emgality contém galcanezumab, um medicamento que inibe a atividade de uma substância que ocorre naturalmente no organismo chamada peptídeo relacionado com o gene da calcitonina (CGRP). As pessoas com enxaqueca podem ter níveis mais elevados de CGRP.

Emgality é utilizado para prevenir a enxaqueca em adultos com, pelo menos, 4 dias por mês com enxaqueca.

Emgality pode diminuir a frequência da cefaleia (dor de cabeça) de tipo enxaqueca e melhorar a sua qualidade de vida. Começa a fazer efeito ao fim de cerca de uma semana.

#### 2. O que precisa de saber antes de utilizar Emgality

##### Não utilize Emgality:

- se tem alergia ao galcanezumab ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicado na secção 6).

##### Advertências e precauções

Fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro antes ou durante o tratamento com Emgality se:

- Tiver uma doença cardiovascular grave. Emgality não foi estudado em doentes com doenças cardiovasculares graves.

### **Preste atenção a eventuais reações alérgicas**

Emgality pode causar reações alérgicas graves. Deve prestar atenção a eventuais sinais de tais reações enquanto estiver a utilizar Emgality. Esses sinais estão indicados na secção 4 “Efeitos secundários possíveis”.

### **Crianças e adolescentes**

Este medicamento não deve ser administrado a crianças e adolescentes com menos de 18 anos de idade, uma vez que não foi estudado neste grupo etário.

### **Outros medicamentos e Emgality**

Informe o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro se estiver a utilizar, tiver utilizado recentemente, ou se vier a utilizar outros medicamentos.

### **Gravidez e amamentação**

Se for uma mulher em idade fértil, recomenda-se que evite engravidar durante o tratamento com Emgality.

Se está grávida, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico antes de tomar este medicamento. É preferível evitar utilizar Emgality durante a gravidez, uma vez que se desconhecem os seus efeitos em mulheres grávidas.

Se estiver a amamentar ou planeia amamentar, consulte o seu médico antes de tomar este medicamento. Juntamente com o seu médico irá decidir se deverá amamentar e tomar Emgality.

### **Condução de veículos e utilização de máquinas**

É possível que galcanezumab afete ligeiramente a sua capacidade de conduzir e utilizar máquinas. Alguns doentes tiveram vertigens durante o tratamento com Emgality.

### **Emgality contém sódio**

Este medicamento contém menos de 1 mmol de sódio (23 mg) por cada dose de 120 mg, ou seja, é essencialmente "livre de sódio".

## **3. Como utilizar Emgality**

Utilize sempre este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro, se tiver dúvidas.

Emgality seringa pré-cheia destina-se a uma única utilização e contém uma dose de Emgality (120 mg).

- Na primeira vez que administrar Emgality, o seu médico ou enfermeiro injetar-lhe-ão duas seringas (total 240 mg).
- Depois da primeira dose, utilizará uma seringa (120 mg) por mês.

O seu médico decidirá durante quanto tempo deve utilizar Emgality.

Emgality é administrado por injeção sob a pele (injeção subcutânea). Deverá decidir com o seu médico ou enfermeiro se pode auto-injetar Emgality.

É importante que não tente auto-injetar-se enquanto não for treinado pelo seu médico ou enfermeiro. Um cuidador também poderá administrar-lhe a injeção de Emgality, depois de receber treino adequado.

A seringa não deve ser agitada.

Leia atentamente as “Instruções de Utilização” da seringa antes de utilizar Emgality.

**Se utilizar mais Emgality do que devia**

Se injetar mais Emgality do que devia, ou seja, se depois da primeira dose de 240 mg, injetar duas vezes o medicamento no mesmo mês, ou se alguém tiver utilizado Emgality acidentalmente, fale imediatamente com o seu médico.

**Se se esquecer de administrar Emgality**

Não administre uma dose a dobrar para compensar a injeção de que se esqueceu.

Se se esquecer de administrar uma dose de Emgality, injete-a o mais rapidamente possível e depois injete a dose seguinte um mês depois dessa data.

**Se parar de utilizar Emgality**

Não deve parar de utilizar Emgality sem falar primeiro com o seu médico.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.

**4. Efeitos secundários possíveis**

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos secundários, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

As reações alérgicas a Emgality são geralmente ligeiras a moderadas (como erupção na pele ou comichão), mas é possível que ocorram reações mais graves.

Os sinais de uma reação alérgica grave podem incluir:

- dificuldade em respirar ou engolir,
- pressão arterial baixa, que pode causar tonturas ou vertigens,
- inchaço da cara, lábios, língua ou garganta,
- comichão grave na pele, com uma erupção vermelha ou a formação de bolhas.

Se notar algum destes sinais, fale imediatamente com o seu médico ou recorra a serviços médicos de urgência.

**Efeitos secundários que foram comunicados:****Efeitos secundários muito frequentes** (podem afetar mais de 1 em 10 pessoas):

- dor no local da injeção
- reações no local da injeção (por exemplo, pele vermelha, comichão, nódos negros, inchaço)

**Efeitos secundários frequentes** (podem afetar até 1 em 10 pessoas):

- Vertigens (sensação de tontura ou de “ver tudo andar à roda”)
- Obstipação (prisão de ventre)
- Comichão

**Efeitos secundários pouco frequentes** (podem afetar até 1 em 100 pessoas):

- Urticária (zonas da pele com erupção e comichão)

**Comunicação de efeitos secundários**

Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Também poderá comunicar efeitos secundários diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos secundários, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

**5. Como conservar Emgality**

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso no rótulo e na embalagem original, após "EXP". O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Conservar no frigorífico (2 °C to 8 °C). Não congelar.

Manter na embalagem original para proteger da luz.

Emgality pode ser conservado fora do frigorífico durante um período único, máximo de 7 dias, se a temperatura não exceder 30 °C. Caso exceda esta temperatura ou este período de tempo, a seringa deverá ser descartada.

Não utilize este medicamento se verificar que a seringa está deteriorada, ou se o medicamento estiver turvo ou contiver partículas visíveis.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu médico, enfermeiro ou farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

## **6. Conteúdo da embalagem e outras informações**

### **Qual a composição de Emgality**

A substância ativa é galcanezumab. Cada seringa pré-cheia contém 120 mg de galcanezumab em 1 ml de solução.

Os outros componentes são L-histidina, monoclóridrato de L-histidina, polisorbato 80, cloreto de sódio e água para preparações injetáveis.

### **Qual o aspeto de Emgality e conteúdo da embalagem**

Emgality é uma solução injetável numa seringa de vidro transparente. A sua cor pode variar de incolor a ligeiramente amarelado. Embalagens de 1, 2 ou 3 seringas pré-cheias.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

### **Titular da Autorização de Introdução no Mercado**

Eli Lilly Nederland B. V., Papendorpseweg 83, 3528 BJ Utrecht, Holanda.

### **Fabricante:**

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

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

#### **Belgique/België/Belgien**

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

#### **Lietuva**

Eli Lilly Holdings Limited atstovybė  
Tel. +370 (5) 2649600

#### **България**

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

#### **Luxembourg/Luxemburg**

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

#### **Česká republika**

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

#### **Magyarország**

Lilly Hungária Kft.  
Tel: + 36 1 328 5100



**Danmark**

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

**Deutschland**

Lilly Deutschland GmbH  
Tel. + 49-(0) 6172 273 2222

**Eesti**

Tel: +372 6 817 280

**Ελλάδα**

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

**España**

Lilly S.A.  
Tel: + 34-91 663 50 00

**France**

Lilly France  
Tél: +33-(0) 1 55 49 34 34

**Hrvatska**

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

**Ireland**

Eli Lilly e 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 Holdings Limited 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

**United Kingdom**

Eli Lilly e Company Limited  
Tel: + 44-(0) 1256 315000

**Este folheto foi revisto pela última vez em**

**Outras fontes de informação**

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>

## Instruções de utilização

### Emgality 120 mg solução injetável em caneta pré-cheia

Galcanezumab

Via subcutânea



Antes de utilizar a sua caneta pré-cheia (caneta):

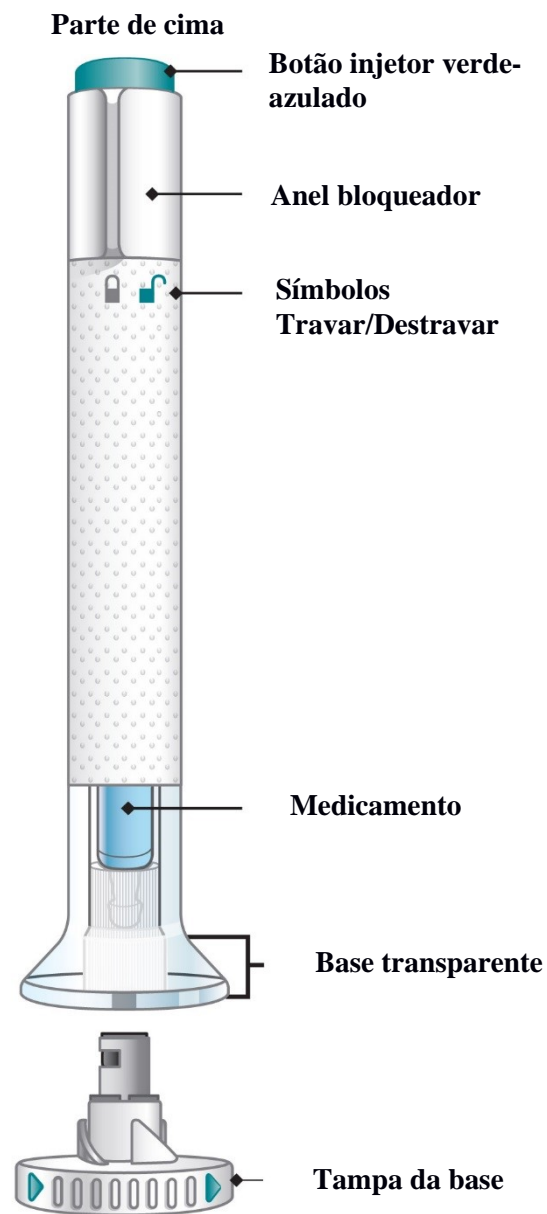
#### Informação importante

- O seu médico ou enfermeiro irão mostrar-lhe como preparar e injetar Emgality com a caneta. Não se auto-injete nem injete outra pessoa enquanto não lhe tiver sido demonstrado como injetar Emgality.
- Guarde estas instruções e consulte-as sempre que necessário.
- Cada caneta destina-se a **UMA ÚNICA UTILIZAÇÃO**. Não partilhe a sua caneta nem volte a utilizá-la. Se o fizer, poderá transmitir ou receber alguma infeção.
- A caneta contém partes de vidro. Deverá manuseá-la com cuidado. Se a deixar cair sobre uma superfície dura, não a utilize. Utilize uma nova caneta para a sua injeção.
- O seu médico, farmacêutico ou enfermeiro podem ajudá-lo a decidir em que zona do corpo irá injetar a sua dose. Também pode consultar a secção “**Escolha o local de injeção**” destas instruções para o ajudar a escolher a zona a que melhor se adapta.
- Se tiver problemas de visão ou audição, **não** utilize a caneta sem a ajuda de um prestador de cuidados.

#### Instruções de utilização

**Antes de utilizar a caneta EMGALITY, leia e siga cuidadosamente todos os passos destas instruções.**

## Componentes da caneta Emgality



**Parte de baixo/Ponta da agulha**

## Antes de começar

### Tire a caneta do frigorífico

Volte a pôr a embalagem original com canetas ainda por utilizar no frigorífico.

**Não tire a tampa da base enquanto não estiver pronto para injetar.**

**Não agite.**

Para que a injeção seja mais confortável, deixe a caneta à temperatura ambiente durante 30 minutos antes da injeção.

**Não** ponha a caneta no micro-ondas, não a molhe com água quente nem a deixe sob exposição direta ao sol.

### Inspecione a caneta e o medicamento

Certifique-se de que é o medicamento certo. O medicamento no interior da caneta deve ser transparente. Pode ser incolor a ligeiramente amarelado.

**Não** utilize a caneta, e descarte-a de acordo com as instruções do seu médico, farmacêutico ou enfermeiro se:

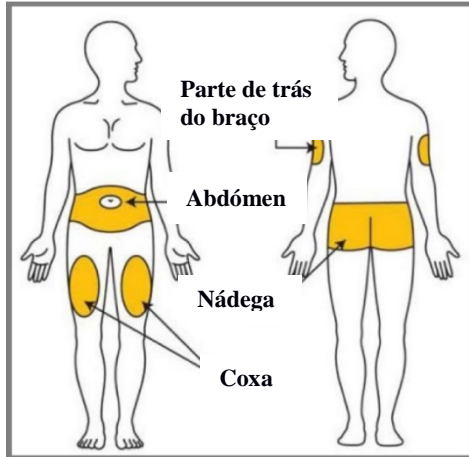
- parecer danificada
- o medicamento estiver turvo ou com coloração, ou se tiver pequenas partículas
- a data de validade impressa no rótulo já tiver sido ultrapassada
- o medicamento estiver congelado



## Prepare-se para a injeção

Lave as mãos com água e sabão antes de injetar Emgality. Certifique-se de que tem perto de si um recipiente para material cortante.


## Escolha o local da injeção



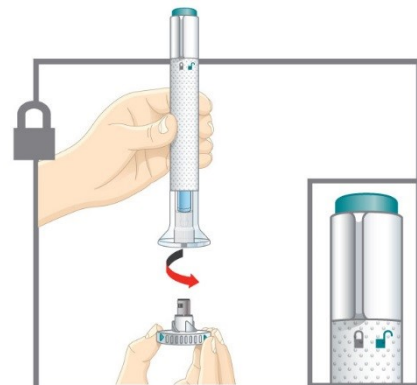
O seu médico, farmacêutico ou enfermeiro podem ajudá-lo a escolher o melhor local de injeção para si.

- **Pode** injetar o medicamento na zona do estômago (abdómen) ou na coxa. Não injete a menos de 5 centímetros do umbigo.
- Pode ser **outra pessoa** a dar-lhe a injeção na parte de trás do braço ou na nádega.
- **Não** dê a injeção no mesmo local onde a deu anteriormente. Por exemplo, se a primeira injeção foi no abdómen, a injeção seguinte pode ser noutra zona do abdómen.
- **Limpe e seque o local da injeção antes de injetar.**

## 1 Tire a tampa da caneta

 Certifique-se de que a caneta está travada. Deixe ficar a tampa da base até estar pronto para dar a injeção.

- Quando estiver pronto para dar a injeção, desenrosque a tampa da base e deite-a fora.
- **Não** volte a pôr a tampa da base, pois isso poderia danificar a agulha.
- **Não** toque na agulha.

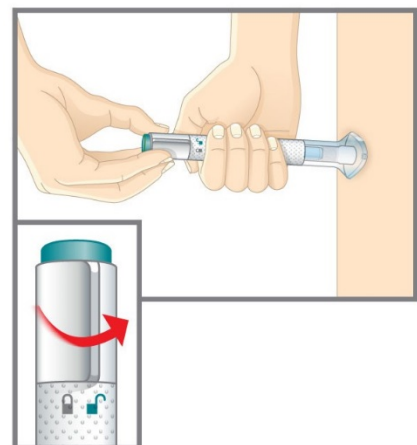


## 2 Coloque e destrave

- Coloque e mantenha a base transparente totalmente encostada e com firmeza sobre a pele.

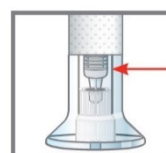
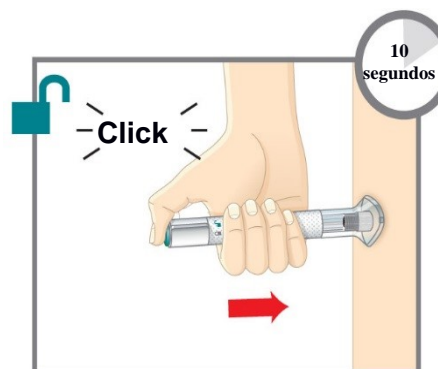


Volte o anel de bloqueio para a posição **destravado**.



### 3 Empurre e segure

- Pressione o botão injetor verde-azulado sem o soltar; vai ouvir um clique sonoro.
- **Continue a apoiar a base transparente contra a sua pele com firmeza.** Vai ouvir um segundo clique 5 a 10 segundos depois do primeiro. O segundo clique indica que a injeção está concluída.
- Retire a caneta da pele.



Vai saber que a sua injeção está completa quando vir o êmbolo cinzento.

### Depois de injetar o medicamento

#### Deite fora a caneta

NÃO torne a pôr a tampa na base. Coloque a caneta num recipiente para material cortante, ou de acordo com as instruções do seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.



#### Quando deitar fora a caneta e o recipiente para material cortante:

- Não recicle o recipiente para material cortante quando estiver cheio.
- Pergunte ao seu médico, farmacêutico ou enfermeiro o que fazer aos medicamentos que já não utiliza.

### Perguntas frequentes

**P. O que devo fazer se vir bolhas de ar na caneta?**

**R.** É normal haver bolhas de ar na caneta. Emgality é injetado sob a pele (injeção subcutânea).

**P. O que devo fazer se houver uma gota de líquido na ponta da agulha quando tirar a tampa da base?**

**R.** Não faz mal ver uma gota de líquido na ponta da agulha.

**P. O que devo fazer se destravar a caneta e pressionar o botão injetor antes de desenroscar a tampa da base?**

**R.** Não retire a tampa da base. Deite fora a caneta e utilize uma nova.

- P. Tenho de pressionar o botão injetor até a injeção estar concluída?**
- R.** Não é necessário, mas pode ajudá-lo a manter a caneta estável e firme contra a pele.
- P. E se a agulha não recolher depois da injeção?**
- R.** Não toque na agulha nem volte a pôr a tampa na base. Guarde num local seguro para evitar qualquer picadela accidental. Contacte o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro para saber como devolver a caneta.
- P. E se houver uma gota de líquido ou sangue na minha pele depois da injeção?**
- R.** É normal. Faça pressão com um disco de algodão ou uma compressa sobre o local da injeção. Não esfregue o local da injeção.
- P. O que devo fazer se ouvir mais do que 2 cliques durante a injeção – 2 cliques sonoros e um mais suave? Será que a minha injeção ficou completa?**
- R.** Alguns doentes podem ouvir um clique suave imediatamente antes do segundo clique sonoro. É o funcionamento normal da caneta. Não retire a caneta da pele enquanto não ouvir o segundo clique sonoro.
- P. Como é que eu sei se a injeção está completa?**
- R.** Depois de pressionar o botão injetor, vai ouvir 2 cliques sonoros. O segundo clique indica-lhe que a injeção está completa. Além disso, verá o êmbolo cinzento na parte de cima da base transparente.

**Leia o Folheto Informativo de Emgality que se encontra dentro da embalagem para mais informações sobre o seu medicamento.**

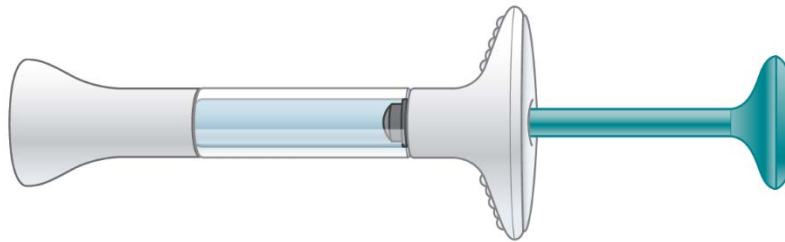


## Instruções de utilização

### Emgality 120 mg solução injetável em seringa pré-cheia

Galcanezumab

Via subcutânea



Antes de utilizar a seringa pré-cheia:

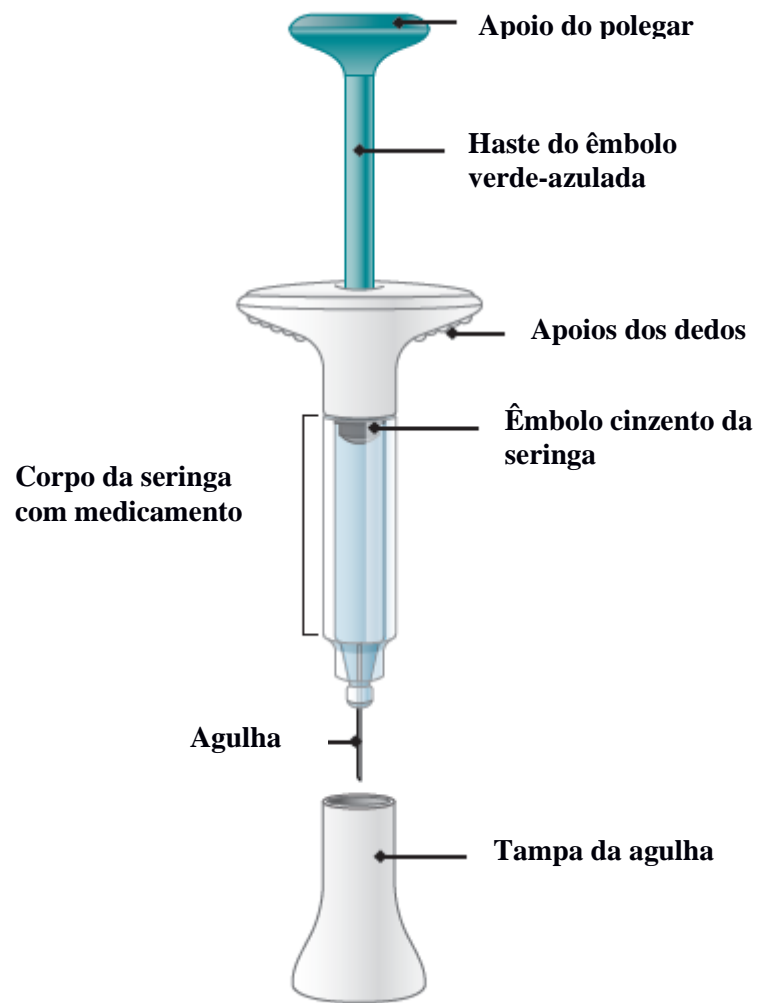
#### Informação importante

- O seu médico ou enfermeiro irão mostrar-lhe como preparar e injetar Emgality com a seringa. Não se auto-injete nem injete outra pessoa enquanto não lhe tiver sido demonstrado como injetar Emgality.
- Guarde estas instruções e consulte-as sempre que necessário.
- Cada seringa destina-se a **UMA ÚNICA UTILIZAÇÃO**. Não partilhe a sua seringa nem volte a utilizá-la. Se o fizer, poderá transmitir ou receber alguma infeção.
- O seu médico, farmacêutico ou enfermeiro podem ajudá-lo a decidir em que zona do corpo irá injetar a sua dose. Também pode consultar a secção “**Escolha o local de injeção**” destas instruções para o ajudar a escolher a zona a que melhor se adapta.
- Se tiver problemas de visão, **não** utilize a seringa sem a ajuda de um prestador de cuidados.

#### Instruções de utilização

**Antes de utilizar a seringa EMGALITY, leia e siga cuidadosamente todos os passos destas instruções.**

## Componentes da Seringa Emgality



## Antes de começar

### Tire a seringa do frigorífico

Volte a pôr a embalagem original com seringas ainda por utilizar no frigorífico.

**Não tire a tampa da agulha enquanto não estiver pronto para injetar.**

**Não** agite.

Para que a injeção seja mais confortável, deixe a seringa à temperatura ambiente durante 30 minutos antes da injeção.

**Não** ponha a caneta no micro-ondas, não a molhe com água quente nem a deixe sob exposição direta ao sol.

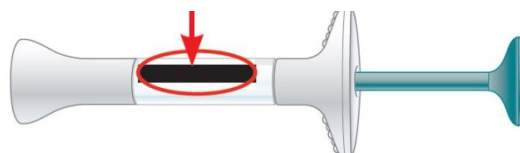
### Inspeccione a seringa e o medicamento

Certifique-se de que é o medicamento certo. O medicamento no interior da seringa deve ser transparente. Pode ser incolor a ligeiramente amarelado.

**Não** utilize a seringa, e descarte-a de acordo com as instruções do seu médico, farmacêutico ou enfermeiro se:

- parecer danificada
- o medicamento estiver turvo ou com coloração, ou se tiver pequenas partículas
- a data de validade impressa no rótulo já tiver sido ultrapassada
- o medicamento estiver congelado

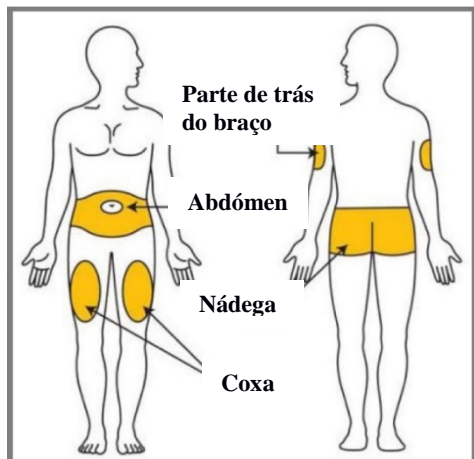
#### Prazo de validade



## Prepare-se para a injeção

Lave as mãos com água e sabão antes de injetar Emgality. Certifique-se de que tem perto de si um recipiente para material cortante.

## Escolha o local da injeção

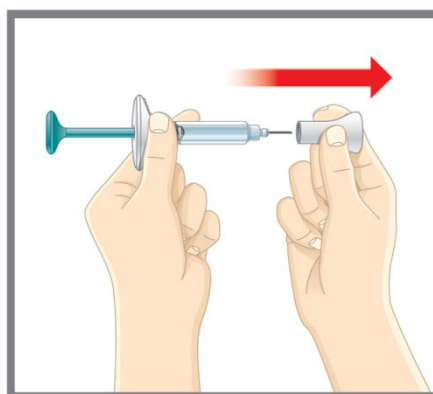


O seu médico, farmacêutico ou enfermeiro podem ajudá-lo a escolher o melhor local de injeção para si.

- **Pode** injetar o medicamento na zona do estômago (abdómen) ou na coxa. Não injete a menos de 5 centímetros do umbigo.
- Pode ser **outra pessoa** a dar-lhe a injeção na parte de trás do braço ou na nádega.
- **Não** dê a injeção no mesmo local onde a deu anteriormente. Por exemplo, se a primeira injeção foi no abdómen, a injeção seguinte pode ser noutra zona do abdómen.
- **Limpe e seque o local da injeção antes de injetar.**

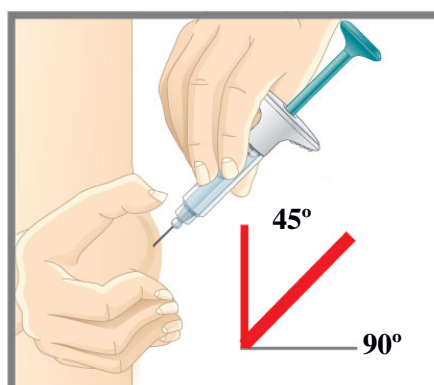
## 1 Tirar a tampa

- Deixe ficar a tampa da agulha até estar pronto para dar a injeção.
- Quando estiver pronto para dar a injeção, tire a tampa na agulha e deite-a fora.
- **Não** volte a pôr a tampa da agulha, pois isso poderia danificar a agulha ou poderia ferir-se acidentalmente.
- **Não** toque na agulha.



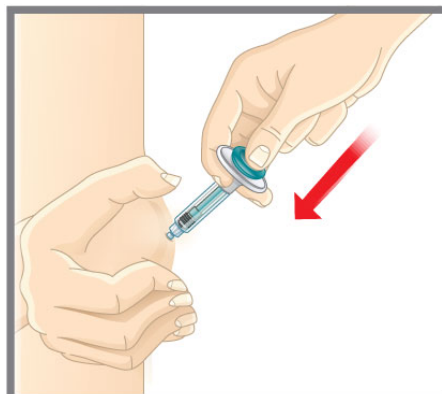
## 2 Inserir

- Faça uma prega na pele, no sítio onde vai injetar.
- Insira a agulha num ângulo de 45 graus.

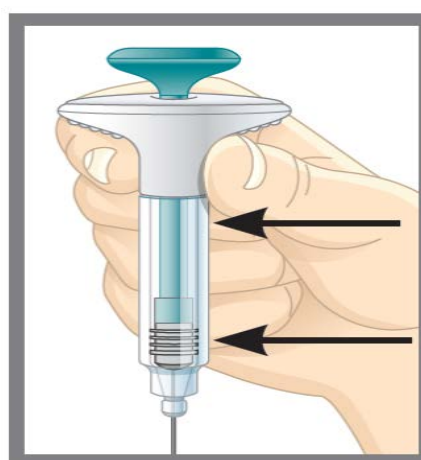


### 3 Injetar

- Pressione lentamente o apoio do polegar para empurrar o êmbolo até ao fim de modo a injetar todo o medicamento.
- O êmbolo cinzento da seringa deve ser empurrado até chegar ao fundo da seringa.



- Deverá visualizar a haste verde-azulada do êmbolo no corpo da seringa quando a injeção estiver completa, como demonstra a figura.
- Retire a agulha da pele e solte a prega da pele com cuidado.
- **Não** torne a pôr a tampa da agulha na seringa



Haste do êmbolo verde-azulada

Êmbolo cinzento da seringa

## Depois de injetar o medicamento

### Deite fora a seringa

NÃO torne a pôr a tampa.

Coloque a seringa num recipiente para material cortante, ou de acordo com as instruções do seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.



### Quando deitar fora a seringa e o recipiente para material cortante:

- Não recicle o recipiente para material cortante quando estiver cheio.
- Pergunte ao seu médico, farmacêutico ou enfermeiro o que fazer aos medicamentos que já não utiliza.

## Perguntas frequentes

**P. O que devo fazer se vir bolhas de ar na seringa Emgality?**

**R.** É normal haver bolhas de ar na seringa. Emgality é injetado sob a pele (injeção subcutânea).

**P. O que devo fazer se houver uma gota de líquido na ponta da seringa quando tirar a tampa da agulha?**

**R.** Não faz mal ver uma gota de líquido na ponta da seringa.

**P. E se não conseguir empurrar o êmbolo?**

**R.** Se o êmbolo estiver preso ou danificado:

- Não continue a utilizar a seringa
- Retire a agulha da pele
- Deite fora a seringa e utilize uma nova

**P. E se houver uma gota de líquido ou sangue na minha pele depois da injeção?**

**R.** É normal. Faça pressão com um disco de algodão ou uma compressa sobre o local da injeção. Não esfregue o local da injeção.

**P. Como é que eu sei se a injeção está completa?**

**R.** Quando a sua injeção estiver concluída:

- A haste verde-azulada do êmbolo vai aparecer dentro do corpo da seringa.
- O êmbolo cinzento da seringa deverá estar empurrado até ao fundo da seringa.

**Leia o Folheto Informativo de Emgality que se encontra dentro da embalagem para mais informações sobre o seu medicamento.**