VOL. 6/NR 2(21)/2023 ISSN: 2544-9516

Polskie Towarzystwo Bólów Głowy

migrena NEWS

PROGRAM LEKOWY B.133
leczenia migreny przewlekłej – szczegółowe omówienie II linii leczenia

ROLA GEPANTÓW
w leczeniu profilaktycznym migreny epizodycznej

SUMATRYPTAN
w leczeniu napadów migreny

MIGRENA OD DZIECKA DO DOROSŁOŚCI
– opis przypadku klinicznego pacjentki, u której dopiero po 28 latach trwania choroby udało się zastosować skuteczne leczenie

Migtan
sumatryptan

Migreny mgnienie.
Skuteczne
leczenie.[1]

100 mg

Tylko 6,49 zł
za **1 tabletkę!**[2]

PRZYSTĘPNY CENOWO[2]

Informacja o leku znajduje się na s. 64.

BAUSCH+ Health

migrena NEWS

Migrena News
Vol. 6/Nr 2(21)/2023: 37-68
ISSN: 2544-9516

SPIS TREŚCI

39 **Słowo wstępne**

41 **Program lekowy B.133 leczenia migreny przewlekłej – szczegółowe omówienie II linii leczenia**
Patryk Sochań, Patrycja Przybyła, Izabela Domitrz

50 **Rola gepantów w leczeniu profilaktycznym migreny epizodycznej**
Marcin Straburzyński

55 **Sumatryptan w leczeniu napadów migreny**
Ewa K. Czapińska-Ciepiela

59 **Migrena od dziecka do dorosłości – opis przypadku klinicznego pacjentki, u której dopiero po 28 latach trwania choroby udało się zastosować skuteczne leczenie**
Marta Swarowska-Skuza, Michał Michalski

Redaktor naczelna
prof. dr hab. n. med. i n. o zdr. Izabela Domitrz
Klinika Neurologii, Wydział Lekarsko-Stomatologiczny, Warszawski Uniwersytet Medyczny

Rada Naukowa
dr hab. n. med. Maria Łukasik
prof. dr hab. n. med. Krystyna Mitosek-Szewczyk
prof. nadzw. dr hab. n. med. Jacek J. Rożniecki
prof. dr hab. n. med. Adam Stępień
dr n. med. Maria Magdalena Wysocka-Bąkowska

Wydawca
Medical Education Sp. z o.o.
ul. Włodarzewska 30 lok. U2,
02-384 Warszawa
tel.: 502 134 767

Prezes zarządu
Jagoda Kowalczyk

Dyrektor zarządzający
Andrzej Kowalczyk
andrzej.kowalczyk@mededu.pl

Redaktor medyczny
Andrzej Jabłoński
andrzej.jablonski@mededu.pl

Product manager
Barbara Walkusz
barbara.walkusz@mededu.pl

Dział graficzny
Katarzyna Gadamska-Rewucka

Redakcja językowa i korekta
Dominika Zaborowska

Reklama
Anna Bogusz
anna.bogusz@mededu.pl

Wersją pierwotną jest wersja drukowana.

Copyright © Medical Education

Wszelkie prawa zastrzeżone. Redakcja nie ponosi odpowiedzialności za treść reklam i ogłoszeń.

Szanowni Państwo!

Drodzy Czytelnicy!

W aktualnym numerze „Migreny News" przedstawiamy nieco nowości dotyczących leczenia migreny w Polsce. Zwracamy Państwa uwagę na pracę dr. Patryka Sochania i wsp. będącą krótkim i przystępnym omówieniem II linii leczenia w programie terapeutycznym NFZ – B.133 – Profilaktyczne leczenie migreny przewlekłej. To bardzo ważny artykuł, tym bardziej że ośrodki prowadzące program B.133 otrzymują wiele pytań dotyczących realizacji programu i włączania pacjentów do II linii. Warto podkreślić, że w II linii leczenia w ramach programu B.133 znajdują się dwa przeciwciała monoklonalne (mAbs): erenumab – przeciwko receptorowi dla CGRP (CGRP-R) oraz fremanezumab – przeciwko CGRP, jednak to leczenie równorzędne z lekiem podawanym w I linii, a liniowość w refundowanym programie jest podyktowana względami ekonomicznymi. Niemniej Polskie Towarzystwo Bólów Głowy i Sekcja Bólów Głowy Polskiego Towarzystwa Neurologicznego uznają przeciwciała monoklonalne przeciwko CGRP/CGRP-R (podobnie jak eksperci z innych krajów) za leczenie, które nie musi być poprzedzone podawaniem innych leków, gdyż skuteczność mAbs została potwierdzona w wielu randomizowanych kontrolowanych badaniach klinicznych i w badaniach z praktyki codziennej.

Polecamy Państwa uwadze także artykuł napisany przez dr. Marcina Straburzyńskiego dotyczący nowej grupy leków, z której jeden jest dostępny od kilku miesięcy w Polsce: rimegepant – antagonista receptora dla CGRP.

W kolejnej pracy wracamy do złotego standardu leczenia migreny sumatryptanem, koledzy z Krakowa zaś przedstawiają przypadek pacjentki z migreną od wieku dziecięcego.
Zachęcam gorąco do lektury!

prof. dr hab. Izabela Domitrz

AJOVY® ▼
fremanezumab

Mniej dni z migreną to początek aktywnego życia

AJOVY® **w ampułko-strzykawce** jest dostępny w programie lekowym B.133.:

PROFILAKTYCZNE LECZENIE CHORYCH NA MIGRENĘ PRZEWLEKŁĄ (ICD-10: G43)[1]

Przydatne wybrane materiały do realizacji programu

Kwestionariusz jakości życia – skala MIDAS

https://migrena.pl/lekarze/kwestionariusz-midas/

Dzienniczek bólów głowy

https://migrena.pl/lekarze/dzienniczek-pacjenta/

AJOVY® – jedyne[2] przeciwciało monoklonalne anty-CGRP, które może być podawane podskórnie co miesiąc lub co kwartał*#[3]

* Dotyczy dawki kwartalnej.
\# Korzyści wynikające z leczenia należy ocenić po upływie 3 miesięcy od rozpoczęcia leczenia. Wszelkie późniejsze decyzje dotyczące kontynuowania leczenia należy podejmować indywidualnie dla każdego pacjenta. Następnie zaleca się regularne oceny potrzeby kontynuowania leczenia.

AJO-PL-00188-05-23

Informacja o leku znajduje się na s. 63.

teva

Migrena News
Vol. 6/Nr 2(21)/2023: (s. 41-47)

ARTYKUŁ POGLĄDOWY

Program lekowy B.133 leczenia migreny przewlekłej – szczegółowe omówienie II linii leczenia

The National Health Fund's therapy program B.133 for chronic migraine – detailed discussion about the second line of treatment

lek. Patryk Sochań[1], Patrycja Przybyła[2], prof. dr hab. n. med. i n. o zdr. Izabela Domitrz[1]

[1] Klinika Neurologii, Szpital Bielański, Wydział Lekarsko-Stomatologiczny, Warszawski Uniwersytet Medyczny
Kierownik Kliniki: prof. dr hab. n. med. i n. o zdr. Izabela Domitrz

[2] Krakowska Akademia im. Andrzeja Frycza-Modrzewskiego w Krakowie

STRESZCZENIE

Program lekowy B.133 jest szansą na refundowane i efektywne leczenie dla osób chorujących na migrenę przewlekłą, u których terapia profilaktyczna lekami doustnymi jest nieskuteczna. Program B.133 składa się z dwóch linii leczenia – stosowania toksyny botulinowej typu A według protokołu PREEMPT oraz przeciwciał monoklonalnych anty-CGRP. W artykule szczegółowo omówiono II linię leczenia, w której skład wchodzą leki erenumab i fremanezumab.

Słowa kluczowe: migrena przewlekła, program lekowy B.133, przeciwciała monoklonalne anty-CGRP, erenumab, fremanezumab

ABSTRACT

The B.133 therapy program for chronic migraine is an opportunity for reimbursed and efficient treatment for individuals suffering from chronic migraine for whom oral preventive medication is ineffective. The B.133 program consists of two lines of treatment – the use of botulinum toxin type A following the PREEMPT protocol and monoclonal antibodies against CGRP. The article extensively discusses the second treatment approach, which includes the medications erenumab and fremanezumab.

Key words: chronic migraine, the B.133 treatment program, anti-CGRP monoclonal antibodies, erenumab, fremanezumab

Adres do korespondencji:
lek. Patryk Sochań
Klinika Neurologii, Szpital Bielański, Wydział Lekarsko-Stomatologiczny, Warszawski Uniwersytet Medyczny
01-809 Warszawa, ul. Cegłowska 80

Copyright © Medical Education

WSTĘP

Migrena przewlekła jest chorobą istotnie wpływającą na codzienne funkcjonowanie pacjentów. Cierpi na nią wiele osób, również aktywnych zawodowo – według szacunków Państwowego Zakładu Higieny w Polsce w 2017 r. było to ok. 350 tys. ludzi [1]. Od 2022 r. pacjenci ci mają szansę na terapię w ramach programu lekowego B.133 leczenia migreny przewlekłej ogłoszonego przez Narodowy Fundusz Zdrowia [2]. Program ten ma szansę stać się kamieniem milowym w terapii migreny chronicznej. Program lekowy B.133 składa się z dwóch linii leczenia – w I podaje się toksynę botulinową typu A, natomiast w II stosuje się przeciwciała monoklonalne przeciwko peptydowi pochodnemu genowi kalcytoniny [3]. W artykule szczegółowo omówiono II linię leczenia zaproponowaną w programie.

TABELA 1.
Kryteria rozpoznania migreny przewlekłej według ICHD-3 (na podstawie [4]).

	Kryteria rozpoznania migreny przewlekłej według Międzynarodowej Klasyfikacji Bólów Głowy – edycja trzecia
A	Ból głowy (typu napięciowego i/lub migrenowego) występujący przez co najmniej 15 dni w miesiącu przez ponad 3 miesiące i spełniający kryteria B i C.
B	Ból głowy występuje u pacjenta, który przebył co najmniej pięć napadów spełniających kryteria B–D migreny bez aury i/lub kryteria B i C migreny z aurą.
C	Przez co najmniej 8 dni w miesiącu przez ponad 3 kolejne miesiące ból głowy wykazuje jedną z następujących cech: 1. Spełnia kryteria C i D migreny bez aury. 2. Spełnia kryteria B i C migreny z aurą. 3. W ocenie pacjenta ma od początku charakter migreny i ustępuje po zażyciu tryptanu lub alkaloidu sporyszu.
D	Inne rozpoznanie ICHD-3 nie opisuje lepiej stwierdzanych zaburzeń.

KWALIFIKACJA DO PROGRAMU B.133 ORAZ I LINIA LECZENIA

Kryteria kwalifikacji do programu B.133

Program B.133 skierowany jest do pacjentów z migreną przewlekłą. Zgodnie z kryteriami kwalifikacji do programu włączone mogą być tylko osoby pełnoletnie z rozpoznaną migreną przewlekłą. Chorobę rozpoznaje się u pacjentów z co najmniej 15 dniami z bólem głowy w miesiącu, z których co najmniej 8 spełnia kryteria rozpoznania migreny określone w aktualnym wydaniu Międzynarodowej Klasyfikacji Bólów Głowy przez co najmniej 3 kolejne miesiące. Ponadto chorzy, aby zostali włączeni do programu lekowego, muszą mieć udokumentowane co najmniej dwie nieudane próby leczenia profilaktycznego następującymi lekami doustnymi stosowanymi przez co najmniej 3 miesiące: topiramatem w dawce 100–200 mg/24 h, kwasem walproinowym w dawce 500–1500 mg/24 h lub amitryptyliną w dawce 50–150 mg/24 h. Pacjenci z udokumentowanymi przeciwwskazaniami lub nietolerancją wyżej wymienionych leków mogą być zakwalifikowani do leczenia w ramach programu B.133 bez konieczności stwierdzania dwóch nieudanych prób leczenia profilaktycznego lekami doustnymi [3].

Badania wykonywane przy kwalifikacji do programu B.133

Z pacjentami kwalifikowanymi do programu należy przeprowadzić wywiad lekarski, podczas którego konieczne jest potwierdzenie, że chory spełnia kryteria kwalifikacyjne do programu lekowego B.133 leczenia migreny przewlekłej. Ponadto pacjentów należy zbadać neurologicznie. Wymaga się, aby chorzy prowadzili dzienniczek bólów głowy, w którym udokumentowane są napady bólu głowy i bólu migrenowego przez co najmniej 3 ostatnie miesiące. Pacjenci podczas kwalifikacji do programu B.133 mają obowiązek przedstawić prawidłowo prowadzoną historię choroby, w której jednoznacznie opisane są próby leczenia lekami profilaktycznymi w przeszłości zgodnie z wymaganiami stwierdzonymi w kryteriach włączenia lub nietolerancja wyżej wymienionych leków bądź też przeciwwskazania do ich stosowania. Podczas kwalifikacji jakość życia pacjenta jest oceniana w skali MIDAS [3, 5].

I linia leczenia – toksyna botulinowa typu A (ONA-BoNTA)

I linię leczenia w programie B.133 stanowi toksyna botulinowa typu A (ONA-BoNTA). Do terapii kwalifikowani są pacjenci bez przeciwwskazań do leczenia toksyną botulinową typu A, wcześniej nieleczeni toksyną botulinową typu A we wskazaniu *migrena przewlekła* (nie dotyczy to chorych, którzy byli leczeni w ramach innego sposobu finansowania terapii, pod warunkiem spełnienia przez nich kryteriów kwalifikacji do programu w chwili włączenia leczenia). Ponadto konieczne jest, aby pacjenci wyrazili pisemną zgodę na monitorowanie efektów leczenia przez 12 miesięcy po ostatnim podaniu toksyny botulinowej. Toksynę botulinową typu A podaje się w protokole PREEMPT [3, 6].

II LINIA LECZENIA – PRZECIWCIAŁA MONOKLONALNE ANTY-CGRP (M-ABS-CGRP)

II linię leczenia w programie B.133 stanowią przeciwciała monoklonalne przeciw peptydowi pochodnemu genu kalcytoniny (m-Abs-CGRP, *calcitonin gene-related peptide-related monoclonal antibodies*) – fremanezumab i erenumab [3]. CGRP (*calcitonin gene-related peptide*) to neuropeptyd, który bierze udział w patofizjologii migreny. Wytwarzany jest w układzie trójdzielnym, ma działanie wazodylatacyjne i wpływa na nocyceptywny

szlak sygnałowy. Stężenie CGRP zwiększa się podczas napadu migrenowego bólu głowy i następnie obniża się do wartości prawidłowych po ustąpieniu napadu. Dożylne podanie CGRP wywołuje ból głowy przypominający napad migreny. Należy zwrócić uwagę, że inhibicja działania CGRP teoretycznie mogłaby działać niekorzystnie u osób z chorobami niedokrwiennymi, jednakże w badaniu nie stwierdzono pogorszenia niedokrwienia mięśnia sercowego u pacjentów ze stabilną chorobą wieńcową po podaniu erenumabu [7, 8].

Do leczenia profilaktycznego migreny przewlekłej oraz migreny epizodycznej z co najmniej czterema napadami w miesiącu zarówno w Stanach Zjednoczonych, jak i w Europie oraz w Polsce zarejestrowano cztery przeciwciała monoklonalne anty-CGRP: erenumab, fremanezumab, galkanezumab i eptinezumab. Dwa pierwsze są stosowane w ramach II linii leczenia w programie B.133 [3, 9].

Erenumab

Erenumab to przeciwciało monoklonalne, które wiąże się z receptorem peptydu związanego z genem kalcytoniny, konkurując o wiązanie z CGRP i hamując jego działanie. Erenumab według ChPL podaje się podskórnie w dawce 70 mg lub 140 mg raz na 4 tygodnie [8]. W programie B.133 lek ten stosuje się tylko w dawce 140 mg raz na 4 tygodnie [3]. W badaniu stwierdzono, że wśród osób, które nie odpowiedziały na co najmniej jedną terapię profilaktyczną z powodu migreny chronicznej, po podaniu erenumabu więcej chorych uzyskało redukcję o co najmniej 50% liczby dni z migrenowym bólem głowy w miesiącu w porównaniu z chorymi przyjmującymi placebo – 40,8% dla dawki 140 mg, 34,7% dla dawki 70 mg vs 17,3% dla placebo. Po podaniu leku jako działania niepożądane mogą wystąpić m.in.: zaparcia o nasileniu zwykle od łagodnego do umiarkowanego, reakcje nadwrażliwości i reakcje w miejscu wstrzyknięcia. Występują ograniczone dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania leku u osób z ciężkimi chorobami sercowo-naczyniowymi i u kobiet w ciąży. Eliminacja erenumabu zachodzi głównie z udziałem nieswoistej proteolizy. Nie istnieje potrzeba modyfikacji dawkowania u osób z zaburzeniami czynności nerek i wątroby [8, 9].

Fremanezumab

Fremanezumab jest przeciwciałem monoklonalnym, które w przeciwieństwie do erenumabu nie wiąże się z receptorem CGRP, ale z ligandem peptydu związanego z genem kalcytoniny i blokuje jego wiązanie z receptorem. Lek według ChPL może być podawany podskórnie raz na miesiąc w dawce 225 mg lub raz na 3 miesiące w dawce 675 mg. Udowodniono, że oba sposoby dawkowania są skuteczne w leczeniu profilaktycznym migreny chronicznej i stosowane w ramach programu B.133. Nie istnieją dowody na to, aby którykolwiek ze schematów dawkowania był skuteczniejszy. Jako działania niepożądane mogą wystąpić reakcje w miejscu wstrzyknięcia i reakcje alergiczne [9, 10].

TABELA 2.
Sposób podania i dawkowanie m-Abs-CGRP w leczeniu migreny przewlekłej (na podstawie [3]).

Lek	Sposób podania	Dawkowanie
Erenumab	podskórnie	140 mg raz na 4 tygodnie
Fremanezumab	podskórnie	225 mg raz na 4 tygodnie lub 675 mg raz na 12 tygodni

Kryteria kwalifikacji do II linii leczenia w programie B.133

Pacjenci kwalifikowani do II linii leczenia w programie B.133 w pierwszej kolejności muszą spełniać kryteria włączenia do programu, czyli mieć ponad 18 lat, spełniać kryteria rozpoznania migreny przewlekłej zgodnie z aktualnym wydaniem Międzynarodowej Klasyfikacji Bólów Głowy oraz mieć udokumentowaną nieskuteczność leczenia co najmniej dwoma z trzech leków doustnych stosowanych w ramach profilaktyki napadów migreny (tj. topiramatem, kwasem walproinowym lub amitryptyliną) bądź mieć przeciwwskazania do stosowania wyżej wymienionych leków albo nietolerancję wyżej wymienionych leków. Kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.

Oprócz ogólnych kryteriów kwalifikacji do programu pierwsza grupa pacjentów kwalifikowana do II linii leczenia musi mieć udokumentowany brak odpowiedzi na terapię po 3 pierwszych podaniach toksyny botulinowej typu A – także w innym sposobie finansowania. Brak odpowiedzi na leczenie jest zdefiniowany jako redukcja liczby dni z bólem głowy w miesiącu względem wartości w momencie rozpoczęcia terapii ONA-BoNTA o mniej niż 50% po trzech pierwszych podaniach leku. Momentem oceny jest dzień planowanego czwartego podania toksyny botulinowej.

Druga grupa pacjentów kwalifikowanych do II linii leczenia to osoby, u których wystąpił nawrót migreny przewlekłej stwierdzony w wyniku ostatecznej oceny leczenia toksyną botulinową typu A, ale nie później niż do 6 miesięcy. Nawrotem migreny przewlekłej nazywamy zwiększenie o co najmniej ⅓ liczby dni z bólem głowy lub o co najmniej ⅓ liczby dni z migrenowym bólem głowy bądź zwiększenie o ⅓ liczby dni, w których zażywane są leki abortywne – oceny tej dokonuje się po co najmniej 12–16 miesiącach od ostatniego podania toksyny, ale nie później niż pół roku po ostatniej dawce ONA-BoNTA.

TABELA 3.
Definicja nawrotu migreny przewlekłej (na podstawie [3]).

Nawrót migreny przewlekłej (1 z 3 poniższych)
zwiększenie o co najmniej ⅓ liczby dni z bólem głowy w miesiącu
zwiększenie o co najmniej ⅓ liczby dni z migrenowym bólem głowy w miesiącu
zwiększenie o co najmniej ⅓ liczby dni w miesiącu, w których stosowane są leki abortywne

Kolejne grupy pacjentów kwalifikowanych do terapii przeciwciałami m-Abs-CGRP to osoby, u których występują przeciwwskazania do leczenia toksyną botulinową typu A opisane w charakterystyce produktu leczniczego (znana nadwrażliwość na toksynę botulinową typu A lub na którąkolwiek substancję pomocniczą, miastenia lub zespół Lamberta-Eatona, zakażenia w proponowanych miejscach wstrzyknięć), oraz pacjenci, u których wystąpiły działania niepożądane po podaniu ONA-BoNTA.

Ponadto pacjenci kwalifikowani do II linii programu B.133 leczenia migreny przewlekłej nie mogą mieć stwierdzonych przeciwwskazań do leczenia m-Abs-CGRP oraz muszą wyrazić pisemną zgodę na monitorowanie efektów leczenia przez 12 miesięcy. Chorzy przed włączeniem do II linii leczenia nie mogli być leczeni przeciwciałami monoklonalnymi przeciw CGRP – nie dotyczy to pacjentów, którzy byli leczeni w ramach innego sposobu finansowania, jednak pod warunkiem, że spełniali kryteria kwalifikacji do programu lekowego B.133 w momencie rozpoczęcia tego leczenia (w tym z innych środków finansowania).

Do innych sposobów finansowania terapii w odniesieniu do leczenia m-Abs-CGRP zalicza się finansowanie ze środków własnych pacjenta lub w ramach badań klinicznych i naukowych. Te sposoby finansowania terapii wymagają przedstawienia przez pacjenta kompletnej dokumentacji medycznej. Konieczne jest, aby chorzy okazali kopię dokumentacji potwierdzającej stosowanie terapii m-Abs-CGRP o poświadczonej zgodności z oryginałem. Dokumenty powinny zawierać informacje o rodzaju przyjmowanego przeciwciała monoklonalnego anty-CGRP, dawce leku, częstotliwości, z jaką lek był stosowany, oraz o wynikach leczenia, które muszą być ujęte w sposób zrozumiały i jednoznaczny. W dokumentacji muszą zostać ujęte również: dane placówki, w której stosowano terapię u pacjenta, imię i nazwisko, numer prawa wykonywania zawodu i specjalizacja lekarza prowadzącego.

TABELA 4.
Sposoby finansowania terapii anty-CGRP przed włączeniem do programu B.133 i możliwość kwalifikacji do programu (na podstawie [3]).

Sposoby finansowania terapii lekami anty-CGRP przed włączeniem do programu B.133	Możliwość zakwalifikowania pacjenta do programu B.133
w ramach programu lekowego B.133	brak możliwości ponownej kwalifikacji
środki własne pacjenta	możliwa kwalifikacja
badania naukowe i kliniczne	możliwa kwalifikacja

Kryteria kwalifikacji do leczenia muszą być spełnione łącznie [3].

Zasady leczenia przeciwciałami monoklonalnymi przeciw CGRP w programie lekowym B.133

Leczenie m-Abs-CGRP w programie lekowym podlega zasadom zawartym w programie. Chorzy leczeni erenumabem lub fremanezumabem w ramach programu B.133 powinni mieć zaplanowane wizyty w celu podania leku uwzględniające okno czasowe od 3 dni przed terminem do 7 dni po nim. Leki te stosuje się w zgodnie z zapisami zawartymi w ChPL. Erenumab podaje się w dawce 140 mg co 4 tygodnie, natomiast fremanezumab raz na miesiąc w dawce 225 mg lub raz na 3 miesiące w dawce 675 mg. W ramach programu lekowego B.133 przeciwciała monoklonalne anty-CGRP mogą być podawane przez maksymalnie 12 miesięcy. Odpowiedź na leczenie ocenia się po 12 tygodniach stosowania leków i definiowana jest ona jako redukcja liczby dni z bólem głowy w miesiącu względem wartości ocenianej w momencie rozpoczęcia leczenia o co najmniej 50%. Ponadto poprawę jakości życia chorego ocenia się w skali MIDAS. W sytuacji braku odpowiedzi na leczenie po 12 tygodniach pacjent jest wyłączany z programu. Z kolei w przypadku pozytywnej odpowiedzi po zakończeniu terapii przeciwciałem monoklonalnym anty-CGRP, którego stosowanie kontynuowano przez 12 miesięcy, pacjent jest obserwowany co 3 miesiące przez rok pod kątem nawrotu choroby. Jeśli wystąpi nawrót migreny przewlekłej, lekarz może zakwalifikować chorego do ponownego podawania m-Abs-CGRP, natomiast gdy nie stwierdzi się nawrotu choroby, udział pacjenta w programie się kończy. Ponowne włączenie pacjenta do programu jest możliwe tylko raz.

Istnieje możliwość zmiany przeciwciała monoklonalnego anty-CGRP na inne zawarte w programie w przypadku stwierdzenia nietolerancji zastosowanego leku. Zmiana może zostać dokonana tylko w pierwszych 12 tygodniach leczenia przeciwciałem anty-CGRP.

Osobną grupą, o której należy wspomnieć, są kobiety wyłączone z programu z powodu ciąży. W sytuacji gdy w momencie wyłączenia z programu chore te były leczone m-Abs-CGRP i spełniały kryteria leczenia w programie, mogą być ponownie włączone do programu po zakończeniu ciąży. Należy zwrócić uwagę, że w przypadku ponownej kwalifikacji nie mogą wy-

TABELA 5.
Kryteria kwalifikacji do II linii leczenia w programie lekowym B.133 (na podstawie [3]).

	Kryteria kwalifikacji do II linii terapii w programie lekowym B.133 leczenia migreny przewlekłej
1	pacjenci, którzy ukończyli 18. r.ż.
2	chorzy na migrenę przewlekłą, u których występuje 15 lub więcej dni z bólem głowy w miesiącu przez co najmniej 3 kolejne miesiące, z których co najmniej 8 spełnia kryteria rozpoznania migreny określone w aktualnym wydaniu Międzynarodowej Klasyfikacji Bólów Głowy (ICHD, International Classification of Headache Disorder)
3	co najmniej dwie udokumentowane nieskuteczne (brak zmniejszenia liczby dni z bólem głowy o co najmniej 50%) próby leczenia profilaktycznego migreny przewlekłej przez co najmniej 3 miesiące lekami wybranymi spośród trzech poniższych: a) topiramat w dawce 100–200 mg/24 h b) kwas walproinowy lub jego pochodne w dawce 500–1500 mg/24 h c) amitryptylina w dawce 50–150 mg/24 h lub przeciwwskazanie do stosowania wyżej wymienionych leków lub brak tolerancji wyżej wymienionych leków
4	udokumentowany brak odpowiedzi na leczenie (brak zmniejszenia liczby dni z bólem głowy w miesiącu względem wartości początkowej o co najmniej 50%) po trzech pierwszych podaniach toksyny botulinowej (ocena dokonywana w dniu planowanego czwartego podania) albo nawrót migreny przewlekłej stwierdzony w wyniku ostatecznej oceny leczenia toksyną botulinową (ocena dokonywana jest po co najmniej 12–16 tygodniach od ostatniego podania leku, ale nie później niż po 6 miesiącach) albo nietolerancja toksyny botulinowej typu A albo przeciwwskazania do stosowania toksyny botulinowej typu A
5	brak wcześniejszej terapii lekami anty-CGRP (wyjątkiem są pacjenci, którzy stosowali to leczenie w ramach innego sposobu finansowania pod warunkiem, że w momencie rozpoczęcia leczenia spełnione były kryteria włączenia do programu lekowego B.133)
6	wykluczenie przeciwwskazań do stosowania erenumabu lub fremanezumabu
7	wyrażenie przez pacjenta pisemnej zgody na monitorowanie efektów leczenia przez 12 miesięcy po ostatnim podaniu przeciwciała monoklonalnego anty-CGRP
Wszystkie kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.	

stępować przeciwwskazania do leczenia, a pacjentki nie mogą spełniać kryteriów wyłączenia z programu [3, 11].

Monitorowanie leczenia

Wymagane są wizyty kontrolne u lekarza co ok. 12 tygodni od momentu włączenia pacjenta do programu lekowego. Pacjent musi się pojawić na wizycie kontrolnej od 15 dni przed planowaną datą do 15 dni po niej. Wymagane jest prowadzenie przez pacjenta dzienniczka bólów głowy. Na jego podstawie ocenia się skuteczność stosowanych leków. Ponadto efekty leczenia oceniane są poprzez kwestionariusz jakości życia na każdej wizycie kontrolnej – skalę MIDAS (*Migraine Disability Assessment*) [3].

Kwestionariusz MIDAS pozwala ocenić wpływ bólu głowy na codzienne życie. Pytania w nim zawarte dotyczą poprzedzających 3 miesięcy. Pacjent określa, przez ile dni był nieobecny w pracy, przez ile dni miał w niej obniżoną produktywność, przez jak wiele dni nie wykonywał swoich domowych obowiązków, wykonywał je z obniżoną produktywnością oraz zaniedbywał sprawy rodzinne lub wypoczynek z powodu dolegliwości. Ponadto chory określa, ile dni z bólem głowy wystąpiło w ciągu ostatnich 3 miesięcy i jakie było średnie natężenie bólu głowy. Na tej podstawie lekarz ocenia stopień niepełnosprawności w skali MIDAS od I do IV, gdzie stopień I to niewielka lub mała niepełnosprawność, natomiast stopień IV to poważna niepełnosprawność [5, 11].

Kryteria wyłączenia z programu

Pacjenci są wyłączani z programu B.133 leczenia migreny przewlekłej w przypadku niesubordynacji, to jest braku prawidłowego prowadzenia dzienniczka bólów głowy lub niezgłoszenia się na wizytę kontrolną w wyznaczonym terminie. Pozostałymi kryteriami wyłączenia są: brak odpowiedzi na leczenie, pogorszenie w zakresie jakości życia bądź brak zmian w tej kwestii oceniane w skali MIDAS, stwierdzenie nadwrażliwości na leki stosowane w programie uniemożliwiające ich dalsze stosowanie lub wystąpienie ciężkich działań niepożądanych [3].

SYTUACJE KLINICZNE

W *Komentarzu grupy ekspertów Sekcji Bólu Głowy PTN oraz PTBG do programu leczenia migreny przewlekłej (B.133) NFZ* przedstawiono pytania i odpowiedzi dotyczące konkretnych sytuacji klinicznych, w tym II linii terapii w programie B.133 leczenia

migreny przewlekłej. Z wyżej wymienionego artykułu możemy się dowiedzieć, że pacjent, który był leczony toksyną botulinową typu A we wskazaniu *migrena przewlekła* z innego sposobu finansowania terapii niż program lekowy (np. ze środków własnych lub w ramach badań klinicznych), może być włączony od razu do II linii leczenia. Warunkiem jest, aby chory spełniał kryteria kwalifikacji do programu lekowego w momencie rozpoczęcia leczenia ONA-BoNTA. Ponadto konieczne jest, aby pacjent miał udokumentowane, że był leczony według protokołu PREEMPT w cyklach co 12–16 tygodni, oraz wykazanie braku odpowiedzi na leczenie po trzech pierwszych podaniach toksyny botulinowej typu A.

Grupa pacjentów, którzy w ramach innego niż program lekowy finansowania terapii mają udokumentowane trzy cykle leczenia ONA-BoNT-A i niepowodzenie leczenia, a następnie podjęli leczenie przeciwciałami monoklonalnym anty-CGRP w ramach innego finansowania terapii, może być włączona do programu lekowego. Warunkiem kontynuacji leczenia u tych chorych jest to, aby byli w trakcie terapii ciągłej. Oznacza to, że okres od ostatniego podania przeciwciała monoklonalnego nie przekroczył 8 tygodni w przypadku erenumabu i fremanezumabu w dawce 225 mg na miesiąc lub 16 tygodni w przypadku fremanezumabu w dawce 675 mg na 3 miesiące. Ponadto pacjenci ci muszą spełniać kryteria rozpoznania migreny przewlekłej w momencie rozpoczęcia leczenia w ramach innego sposobu finansowania, a nie w chwili włączenia do programu lekowego. Przykład stanowi sytuacja, w której pacjent jest leczony toksyną botulinową typu A we wskazaniu *migrena przewlekła* i finansuje terapię ze środków własnych – w momencie rozpoczęcia leczenia u chorego występowało np. 16 dni z bólem głowy w miesiącu i spełniał wszystkie pozostałe kryteria kwalifikacji do programu B.133. Następnie stwierdza się u pacjenta po trzech cyklach podania ONA-BoNT-A 14 dni z bólem głowy w miesiącu, co oznacza nieskuteczność terapii, ale liczba dni z bólem głowy jest mniejsza niż wymagana przy rozpoznaniu migreny przewlekłej. Leczenie takiego chorego może być kontynuowane w ramach programu lekowego, gdyż spełniał on kryteria kwalifikacji, w tym kryteria rozpoznania migreny przewlekłej w momencie rozpoczęcia terapii.

Innym przypadkiem jest pacjent, który był leczony z innych środków finansowania m-Abs-CGRP, ale nie ma udokumentowanych dwóch niepowodzeń leczenia lekami profilaktycznymi (tj. topiramatem, amitryptyliną lub kwasem walproinowym w odpowiednich dawkach). Taka osoba nie może być włączona do programu lekowego, nawet jeśli spełnia wszystkie pozostałe kryteria włączenia do programu.

Pacjenci, którzy byli leczeni w ramach innych sposobów finansowania w innej kolejności niż ta zalecana w programie lekowym, np. najpierw zostali poddani terapii toksyną botulinową typu A, a następnie dwoma lekami doustnymi profilaktycznymi, mogą zostać włączeni do programu lekowego od razu do II linii leczenia. Warunkiem jest, aby w momencie włączenia do leczenia pacjenci spełniali wszystkie kryteria kwalifikacji włączenia do programu.

Pacjenci, którzy nie wyrażają zgody na leczenie doustne lub toksyną botulinową typu A, nie mogą być włączeni od razu do II linii leczenia. Brak zgody chorego na terapię nie jest przeciwwskazaniem do leczenia [12].

PODSUMOWANIE

II linia leczenia w programie B.133 stanowi alternatywę dla toksyny botulinowej typu A u pacjentów chorujących na migrenę przewlekłą. Należy pamiętać, że możliwość podania przeciwciał monoklonalnych anty-CGRP w ramach programu jest ściśle określona i nie zależy od preferencji chorego [3]. Udowodniono skuteczność i bezpieczeństwo stosowania fremanezumabu i erenumabu, w związku z czym stanowią one realną szansę na efektywne i refundowane leczenie profilaktyczne chorych z migreną chroniczną w Polsce [8, 10]. Jest to o tyle ważne, że migrena przewlekła to nie tylko uciążliwe objawy dotykające pacjenta, ale również istotny problem społeczny. Choroba ta powoduje absenteizm i prezenteizm (czyli odpowiednio nieobecność w pracy oraz pracę z obniżoną produktywnością), których konsekwencją są niebagatelne koszty. Średnio w 2017 r. w Polsce jeden pacjent z migreną chroniczną powodował stratę ponad 10 tys. zł rocznie tylko z powodu samego prezenteizmu [1]. Biorąc pod uwagę powyższe, nie ma wątpliwości, że program lekowy B.133 może stać się punktem zwrotnym w zakresie zapobiegania następstwom migreny przewlekłej, patrząc z perspektywy zarówno chorego, jak i całego społeczeństwa.

Piśmiennictwo

1. https://www.pzh.gov.pl/wp-content/uploads/2019/06/RAPORT-MIGRENA-ca%C5%82y.pdf (access: 8.05.2023).
2. https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenia-ministra-zdrowia-lista-lekow-refundowanych (access: 8.05.2023).
3. https://www.gov.pl/attachment/dd91a7eb-efb4-4dff-8241-edf76f6da614 (access: 8.05.2023).
4. https://ichd-3.org/1-migraine/1-3-chronic-migraine/ (access: 8.05.2023).
5. https://headaches.org/wp-content/uploads/2018/02/MIDAS.pdf (access: 8.05.2023).
6. Boczarska-Jedynak M, Sławek J. Praktyczne aspekty leczenia migreny przewlekłej toksyną botulinową typu A. Pol Przegl Neurol. 2017; 13(4): 189-98.
7. Iyengar S, Johnson KW, Ossipov MH et al. CGRP and the Trigeminal System in Migraine. Headache. 2019; 59(5): 659-81. http://doi.org/10.1111/head.13529.
8. https://www.novartis.com/pl-pl/sites/novartis_pl/files/Aimovig_ChPL_2023-02.pdf (access: 8.05.2023).
9. Chądzyński P, Domitrz I. Nowe leki w pierwotnych bólach głowy. Neurologia po Dyplomie. 2020; 15(6): 35-40.
10. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ajovy-epar-product-information_pl.pdf (access: 8.05.2023).
11. Chądzyński P. Program lekowy B.133 leczenia migreny przewlekłej: najważniejsze aspekty. Migrena News. 2022; 4(19): 93-7.
12. Boczarska-Jedynak M, Domitrz I, Kozubski W et al. Komentarz ekspertów Sekcji Bólu Głowy Polskiego Towarzystwa Neurologicznego oraz Polskiego Towarzystwa Bólów Głowy do programu leczenia migreny przewlekłej (B.133) Narodowego Funduszu Zdrowia. Polski Przegląd Neurologiczny. Published online November 25, 2022: 220-30. http://doi.org/10.5603/PPN.a2022.0027.

Vydura® 75 mg

liofilizat doustny

rimegepant

NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO VYDURA® 75 mg liofilizat doustny. **SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY** Każdy liofilizat doustny zawiera siarczan rimegepantu w ilości odpowiadającej 75 mg rimegepantu. **POSTAĆ FARMACEUTYCZNA** Liofilizat doustny. Liofilizat doustny jest biały lub prawie biały, okrągły, o średnicy 14 mm z wytłoczonym symbolem ⓟ. **WSKAZANIA DO STOSOWANIA** Do leczenia doraźnego migreny z aurą lub bez aury u pacjentów dorosłych; w ramach profilaktyki migreny epizodycznej u pacjentów dorosłych, u których występują co najmniej 4 napady migrenowe w miesiącu. **DAWKOWANIE** *Doraźne leczenie migreny* Zalecana dawka to 75 mg rimegepantu, przyjmowane w razie potrzeby, raz na dobę. *Profilaktyka migreny* Zalecana dawka to 75 mg rimegepantu co drugi dzień. Maksymalna dawka na dobę to 75 mg rimegepantu. Produkt leczniczy VYDURA® można przyjmować podczas posiłku lub niezależnie od posiłków. *Podawane jednocześnie produkty lecznicze* Należy unikać przyjmowania w ciągu 48 godzin kolejnej dawki rimegepantu, jeśli jest on stosowany jednocześnie z umiarkowanymi inhibitorami enzymu CYP3A4. Szczególne grupy pacjentów *Osoby w podeszłym wieku (w wieku 65 lat i starsze)* Dane dotyczące stosowania rimegepantu u pacjentów w wieku 65 lat i starszych są ograniczone. Nie jest konieczna modyfikacja dawki, gdyż wiek nie wpływa na parametry farmakokinetyczne rimegepantu. *Zaburzenia czynności nerek* Nie ma konieczności dostosowywania dawki u pacjentów z łagodnymi, umiarkowanymi ani ciężkimi zaburzeniami czynności nerek. Ciężkie zaburzenia czynności nerek skutkowały ponad 2-krotnym zwiększeniem wartości AUC dla rimegepantu w postaci niezwiązanej, ale nieprzekraczającym 50% wzrostem całkowitej wartości AUC. Należy zachować ostrożność w sytuacji częstego stosowania u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek. Stosowania rimegepantu nie oceniano u pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek ani u poddawanych dializie. Rimegepantu nie należy stosować u pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek (CrCl <15 ml/min). *Zaburzenia czynności wątroby* Nie ma konieczności dostosowywania dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby o nasileniu łagodnym (klasa A w skali Childa-Pugha) lub umiarkowanym (klasa B w skali Childa-Pugha). Stężenia rimegepantu w osoczu (wartość AUC dla leku w postaci niezwiązanej) były istotnie wyższe u pacjentów z ciężkimi (klasa C w skali Childa-Pugha) zaburzeniami czynności wątroby. Rimegepantu nie należy stosować u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby. *Dzieci i młodzież* Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego VYDURA® u dzieci i młodzieży w wieku <18 lat. Dane nie są dostępne. Sposób podawania Produkt leczniczy VYDURA® jest przeznaczony do podawania doustnego. Liofilizat doustny należy umieścić na języku lub pod językiem. Ulegnie on rozpuszczeniu w jamie ustnej i można go stosować bez płynu. Pacjentów należy poinstruować, aby otwierali blister suchymi rękoma oraz aby zapoznali się z ulotką dołączoną do opakowania w celu uzyskania pełnych instrukcji. **PRZECIWWSKAZANIA** Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą: żelatyna, mannitol, aromat miętowy, sukraloza. **SPECJALNE OSTRZEŻENIA I ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE STOSOWANIA** U mniej niż 1% pacjentów leczonych rimegepantem w badaniach klinicznych wystąpiły reakcje nadwrażliwości, w tym duszność i wysypka. Reakcje nadwrażliwości, w tym ciężkie reakcje nadwrażliwości, mogą wystąpić po kilku dniach od podania produktu leczniczego. W razie wystąpienia reakcji nadwrażliwości należy przerwać podawanie rimegepantu i wdrożyć odpowiednie leczenie. Stosowanie produktu leczniczego VYDURA® nie jest zalecane: u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby; u pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek (CrCl <15 ml/min); w sytuacji jednoczesnego stosowania silnych inhibitorów enzymu CYP3A4; w sytuacji jednoczesnego stosowania silnych lub umiarkowanych induktorów enzymu CYP3A4. Ból głowy z nadużywania leków (ang. *medication overuse headache* – MOH). Nadużywanie każdego rodzaju produktów leczniczych stosowanych na ból głowy może doprowadzić do jego nasilenia. W razie podejrzenia lub wystąpienia takiej sytuacji należy zasięgnąć porady lekarza, a leczenie powinno zostać przerwane. Należy podejrzewać rozpoznanie MOH w przypadku pacjentów, u których często lub codziennie występują bóle głowy mimo (lub z powodu) regularnego stosowania produktów leczniczych przeznaczonych do leczenia ostrego bólu głowy. **INTERAKCJE Z INNYMI PRODUKTAMI LECZNICZYMI I INNE RODZAJE INTERAKCJI** Rimegepant jest substratem enzymu CYP3A4 oraz transporterów wypływu — glikoproteiny P (P-gp) i białka oporności raka piersi (ang. *breast cancer resistance protein* – BCRP). Inhibitory enzymu CYP3A4 Inhibitory enzymu CYP3A4 powodują zwiększenie stężenia rimegepantu w osoczu. Nie jest zalecane jednoczesne podawanie rimegepantu z silnymi inhibitorami enzymu CYP3A4 (np. klarytromycyną, itrakonazolem, rytonawirem). Jednoczesne podawanie rimegepantu z itrakonazolem skutkowało istotnym zwiększeniem ekspozycji na rimegepant (4-krotnym wzrostem wartości AUC i 1,5-krotnym wzrostem wartości C_{max}). Jednoczesne podawanie rimegepantu z produktami leczniczymi, które w umiarkowanym stopniu hamują aktywność enzymu CYP3A4 (np. diltiazemem, erytromycyną, flukonazolem), może zwiększać ekspozycję na rimegepant. Jednoczesne podawanie rimegepantu z flukonazolem skutkowało zwiększeniem ekspozycji na rimegepant (1,8-krotnym wzrostem wartości AUC) bez istotnego wpływu na wartość C_{max}. Należy unikać przyjmowania w ciągu 48 godzin kolejnej dawki rimegepantu, jeśli jest on stosowany razem z umiarkowanymi inhibitorami enzymu CYP3A4 (np. flukonazolem). Induktory enzymu CYP3A4 Induktory enzymu CYP3A4 powodują zmniejszenie stężenia rimegepantu w osoczu. Nie jest zalecane jednoczesne podawanie produktu leczniczego VYDURA® z silnymi induktorami enzymu CYP3A4 (np. fenobarbitalem, ryfampicyną, zielem dziurawca zwyczajnego [*Hypericum perforatum*]) ani z umiarkowanymi induktorami enzymu CYP3A4 (np. bozentanem, efawirenzem, modafinilem). Efekt indukcji aktywności enzymu CYP3A4 może utrzymywać się przez maksymalnie 2 tygodnie po przerwaniu stosowania silnego lub umiarkowanego induktora enzymu CYP3A4. Jednoczesne podawanie rimegepantu z ryfampicyną skutkowało istotnym zmniejszeniem ekspozycji na rimegepant (zmniejszenie wartości AUC o 80% i wartości C_{max} o 64%), co może prowadzić do utraty skuteczności. Inhibitory glikoproteiny P oraz białka BCRP Inhibitory transporterów wypływu – P-gp i BCRP – mogą prowadzić do zwiększenia stężenia rimegepantu w osoczu. Należy unikać przyjmowania w ciągu 48 godzin kolejnej dawki produktu leczniczego VYDURA®, jeśli jest on jednocześnie stosowany z silnymi inhibitorami P-gp (np. cyklosporyną, werapamilem, chinidyną). Jednoczesne podawanie rimegepantu z cyklosporyną (silnym inhibitorem P-gp i białka BCRP) lub chinidyną (selektywnym inhibitorem P-gp) skutkowało istotnym zwiększeniem, o podobnym nasileniu, ekspozycji na rimegepant (zwiększeniem wartości AUC i C_{max} o >50%, jednak mniejszym niż dwukrotny). **WPŁYW NA PŁODNOŚĆ, CIĄŻĘ I LAKTACJĘ** Ciąża Dane dotyczące stosowania rimegepantu u kobiet w ciąży są ograniczone. W badaniach u zwierząt wykazano, że rimegepant nie powoduje obumarcia zarodka, a dla istotnych klinicznie poziomów ekspozycji nie zaobserwowano wpływu teratogennego. Niepożądany wpływ na rozwój zarodka i płodu (zmniejszenie masy ciała płodu oraz większa częstość występowania zaburzeń budowy układu kostnego u szczurów) po podaniu rimegepantu w okresie ciąży stwierdzono jedynie dla ekspozycji związanych z toksycznym wpływem na matkę (przekraczających około 200-krotnie poziom ekspozycji klinicznej). W celu zachowania ostrożności zaleca się unikanie stosowania produktu leczniczego VYDURA® w okresie ciąży. Karmienie piersią W jednoośrodkowym badaniu z udziałem 12 kobiet karmiących piersią, które otrzymały pojedynczą dawkę 75 mg rimegepantu, w mleku ludzkim stwierdzono minimalne stężenia rimegepantu. Szacuje się, że względny odsetek dawki przyjętej przez matkę, która trafi do niemowlęcia, nie przekracza 1%. Brak danych dotyczących wpływu na produkcję mleka. Należy wziąć pod uwagę i rozważyć korzystny wpływ karmienia piersią na rozwój oraz stan zdrowia dziecka, a także kliniczną potrzebę zastosowania produktu leczniczego VYDURA® u matki wobec wszelkich możliwych działań niepożądanych u karmionego dziecka wynikających ze stosowania rimegepantu przez matkę lub z występującej u niej choroby. Płodność W badaniach u zwierząt nie wykazano istotnego klinicznie wpływu na płodność u samic i samców. **DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE** Podsumowanie profilu bezpieczeństwa Najczęściej występującym działaniem niepożądanym w przypadku leczenia doraźnego oraz profilaktyki migreny były nudności – odpowiednio u 1,2% i 1,4% pacjentów. Większość działań niepożądanych miała nasilenie łagodne lub umiarkowane. Nadwrażliwość, w tym duszność i ciężka wysypka, wystąpiła u mniej niż 1% leczonych pacjentów. Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych W Tabeli 1 przedstawiono działania niepożądane z podziałem według klasyfikacji układów i narządów MedDRA. Poszczególne kategorie częstości dla każdego działania niepożądanego produktu leczniczego opierają się na następującej konwencji (CIOMS III): bardzo często (≥1/10); często (≥1/100 do <1/10), niezbyt często (≥1/1000 do <1/100), rzadko (≥1/10 000 do <1/1000), bardzo rzadko (<1/10 000).

Tabela 1 Lista działań niepożądanych

Klasyfikacja układów i narządów	Działanie niepożądane	Częstość występowania
Leczenie doraźne		
Zaburzenia układu immunologicznego	Nadwrażliwość, w tym duszność i ciężka wysypka	Niezbyt często
Zaburzenia żołądka i jelit	Nudności	Często
Leczenie profilaktyczne		
Zaburzenia żołądka i jelit	Nudności	Często

Długoterminowe bezpieczeństwo stosowania Bezpieczeństwo stosowania rimegepantu w ujęciu długoterminowym oceniono w dwóch trwających jeden rok fazach przedłużenia badań prowadzonych metodą otwartej próby; 1662 pacjentów otrzymywało rimegepant przez co najmniej 6 miesięcy, a 740 przez co najmniej 12 miesięcy w ramach leczenia doraźnego lub profilaktyki. Opis wybranych działań niepożądanych *Reakcje nadwrażliwości* Nadwrażliwość, w tym duszność i ciężka wysypka, wystąpiła u mniej niż 1% pacjentów leczonych w ramach badań klinicznych. Reakcje nadwrażliwości mogą wystąpić po kilku dniach od podania leku. Zaobserwowano późne ciężkie reakcje nadwrażliwości. Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych. Al. Jerozolimskie 181C, PL-02 222 Warszawa, tel.: + 48 22 49 21 301, faks: + 48 22 49 21 309, strona internetowa: **https://smz.ezdrowie.gov.pl**. **PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU** Pfizer Europe MA EEIG, Boulevard de la Plaine 17, 1050 Bruxelles, Belgia. **NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU** EU/1/22/1645/001; EU/1/22/1645/002; EU/1/22/1645/003. **DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA** Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 25 kwietnia 2022. **ORGAN WYDAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU** EMA. **DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO** 20.03.2023. Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków **https://www.ema.europa.eu**.

Lek wydawany na receptę (Rp).

PP-NNT-POL-0157/05/2023

JUŻ DOSTĘPNA

RÓŻNE OBLICZA MIGRENY –

JEDNO PROSTE ROZWIĄZANIE

Vydura® 75 mg
liofilizat doustny
rimegepant

Pierwszy i jedyny lek stosowany w LECZENIU migreny oraz ZAPOBIEGANIU jej napadom[1]

Wskazania dla leku VYDURA®:

- Leczenie doraźne migreny z aurą lub bez aury u osób dorosłych
- Profilaktyczne leczenie migreny epizodycznej u osób dorosłych, u których występują co najmniej 4 napady migreny w miesiącu

Dostępne opakowania 75 mg x 2 tabletki

Profil działań niepożądanych VYDURA® jest podobny do placebo[1,2]

PROSTY SCHEMAT DAWKOWANIA

Leczenie i profilaktyka przy użyciu jednej tabletki, która ulega rozpadowi w jamie ustnej[1]:
- **W leczeniu doraźnym:** 1 tabletka przyjmowana nie częściej niż raz na dobę
- **W ramach profilaktyki:** przyjmować 1 tabletkę co drugi dzień[1]

Nie należy przyjmować więcej niż 1 tabletkę w okresie 24 h.

Piśmiennictwo:
1. Charakterystyka Produktu Leczniczego VYDURA® z dnia 20.03.2023.
2. Croop R, Goadsby PJ, Stock DA, *et al.* Efficacy, safety, and tolerability of rimegepant orally disintegrating tablet for the acute treatment of migraine: a randomised, phase 3, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2019;394(10200):737-745.

Pfizer Polska Sp. z o.o., ul. Żwirki i Wigury 16b, 02-092 Warszawa
TEL.: +48 (22) 335 61 00, FAX: +48 (22) 335 61 11
E-MAIL: warsaw.office@pfizer.com

Pfizer

Migrena News
Vol. 6/Nr 2(21)/2023: (s. 50-54)

ARTYKUŁ POGLĄDOWY

Rola gepantów w leczeniu profilaktycznym migreny epizodycznej

The role of gepants in prophylactic treatment of episodic migraine

dr n. med. Marcin Straburzyński

Katedra Medycyny Rodzinnej i Chorób Zakaźnych, Uniwersytet Warmińsko-Mazurski w Olsztynie

STRESZCZENIE

Gepanty są doustnymi cząsteczkami blokującymi receptor peptydu związanego z genem kalcytoniny. Obecnie jedynym ich przedstawicielem dostępnym dla polskich pacjentów jest rimegepant. Lek ten może być wykorzystywany zarówno do przerywania już rozpoczętego napadu, jak i do zmniejszenia liczby pojawiających się ataków migreny. W badaniach klinicznych rimegepant i atogepant stosowane profilaktycznie osiągnęły pierwszo- i drugorzędowe punkty końcowe, w tym istotną redukcję średniej liczby dni z bólem głowy w miesiącu w porównaniu z placebo. Co warte podkreślenia, wyniki te uzyskiwane są przy zachowaniu korzystnego profilu bezpieczeństwa i tolerancji leku.

Słowa kluczowe: gepanty, CGRP, bóle głowy, migrena

ABSTRACT

Gepants are orally administered medications that block the calcitonin gene-related peptide receptor. Currently, rimegepant is the only representative of this group available to Polish patients. This drug can be used both, to stop an attack that has already started and to reduce number of migraine days. In migraine prevention clinical trials, rimegepant and atogepant met primary and secondary endpoints, including a significant reduction in the mean number of headache days per month compared to placebo. What is worth emphasizing, these results are obtained while maintaining a favorable safety profile and drug tolerance.

Key words: gepants, CGRP, headaches, migraine

Adres do korespondencji:
dr n. med. Marcin Straburzyński
Katedra Medycyny Rodzinnej i Chorób Zakaźnych, Uniwersytet Warmińsko-Mazurski
10-082 Olsztyn, ul. Warszawska 30

Copyright © Medical Education

WSTĘP

Migrena jest chorobą neurologiczną występującą powszechnie. Kryteria jej rozpoznawania zdefiniowano w trzeciej edycji Międzynarodowej Klasyfikacji Bólów Głowy [1], dzieląc migrenę na postać z aurą i bez aury (tab. 1, 2). Dodatkowy istotny podział wynika z częstości napadów i dzieli migrenę na postać epizodyczną i przewlekłą. Pierwsza z nich występuje, gdy bóle pojawiają się rzadziej niż 15 dni w miesiącu. O migrenie przewlekłej mówimy, gdy napady bólu głowy pojawiają się przez 15 lub więcej dni w miesiącu przez co najmniej 3 kolejne miesiące, z czego przez 8 dni w miesiącu ból spełnia kryteria rozpoznania migreny lub ustępuje po tryptanach/ergotaminie.

TABELA 1.
Kryteria rozpoznawania migreny z aurą według trzeciej edycji Międzynarodowej Klasyfikacji Bólów Głowy.

A. Co najmniej dwa epizody bólu głowy spełniające kryteria B i C.
B. Co najmniej jeden z następujących w pełni odwracalnych objawów aury:
   1. wzrokowy
   2. czuciowy
   3. zaburzenia mowy
   4. ruchowy
   5. z pnia mózgu
   6. siatkówkowy.
C. Co najmniej trzy z sześciu następujących cech:
   1. co najmniej jeden objaw aury rozwija się stopniowo w ciągu ≥ 5 min
   2. dwa lub więcej objawów aury występują jeden po drugim
   3. każdy pojedynczy objaw aury trwa od 5 do 60 min
   4. co najmniej jeden objaw aury jest jednostronny
   5. co najmniej jeden objaw aury jest pozytywny
   6. ból głowy towarzyszy aurze lub pojawia się w ciągu 60 min po niej.
D. Objawy nie odpowiadają lepiej innemu rozpoznaniu trzeciej edycji Międzynarodowej Klasyfikacji Bólów Głowy.

TABELA 2.
Kryteria rozpoznawania migreny bez aury według trzeciej edycji Międzynarodowej Klasyfikacji Bólów Głowy.

A. Co najmniej pięć epizodów bólu głowy spełniających kryteria B–D.
B. Napady bólu głowy trwają od 4 do 72 h (nieleczone lub leczone nieskutecznie).
C. Ból głowy wykazuje co najmniej dwie z czterech następujących cech:
   1. jest umiejscowiony jednostronnie
   2. ma pulsujący charakter
   3. ma umiarkowane lub znaczne natężenie
   4. nasila się w czasie zwykłej aktywności fizycznej (np. chodzenia lub wchodzenia po schodach) bądź zmusza do jej unikania.
D. W czasie bólu głowy występuje co najmniej jeden z następujących objawów:
   1. nudności i/lub wymioty
   2. nadwrażliwość na światło i dźwięki.
E. Objawy nie odpowiadają lepiej innemu rozpoznaniu trzeciej edycji Międzynarodowej Klasyfikacji Bólów Głowy.

Jednym z głównych celów leczenia migreny jest redukcja niesprawności powodowanej przez tę chorobę. Migrena bowiem stanowi drugą najczęstszą przyczynę upośledzenia funkcjonowania na świecie, a pierwszą wśród kobiet w wieku produkcyjnym [2]. Osiągnięcie tych celów wymaga wykroczenia poza jedynie leczenie doraźnie zmniejszające ból trwającego już napadu migreny. Wielu chorych powinno otrzymywać leczenie profilaktyczne migreny według wytycznych ekspertów Polskiego Towarzystwa Bólów Głowy [3], jak również konsensusu Europejskiej Federacji Bólów Głowy i Europejskiej Akademii Neurologii [4]. Leczenie zapobiegawcze wskazane jest u chorych spełniających równocześnie następujące kryteria:

- występują co najmniej 2–4 dni z bólem migrenowym w ciągu miesiąca
- napady migreny powodują istotną niesprawność
- zastosowano optymalne leczenie abortywne
- pacjent akceptuje włączenie leczenia profilaktycznego.

METODY LECZENIA PROFILAKTYCZNEGO MIGRENY

Pomimo tak inkluzywnych rekomendacji jedynie niewielki procent wymagających profilaktyki chorych na migrenę w Polsce otrzymuje tę formę terapii [5]. Jedną z przyczyn takiego stanu rzeczy są odczuwane przez pacjentów działania niepożądane i przeciwwskazania do stosowania leków profilaktycznych pierwszego i drugiego rzutu (tab. 1). W efekcie ok. połowy polskich chorych zarzuca leczenie profilaktyczne, często nie informując o tym lekarza prowadzącego [5].

Dostrzegając zapotrzebowanie na szerzej akceptowane przez chorych formy terapii, w ostatnich latach opracowano nową grupę leków. Substancje te mają na celu blokowanie szlaku peptydu związanego z genem kalcytoniny (CGRP, *calcitonin gene-related peptide*). CGPR jest neuroprzekaźnikiem odgrywającym ważną rolę w etiopatogenezie napadu migreny. Obecnie opracowano dwie grupy substancji blokujących szlak CGRP w profilaktyce migreny:

- podawane podskórnie lub dożylnie przeciwciała monoklonalne przeciw CGRP lub jego receptorowi (erenumab, eptinezumab, fremanezumab i galkanezumab)
- podawani doustnie lub donosowo drobnocząsteczkowi antagoniści receptora CGRP, czyli gepanty.

Co ciekawe, gepanty są grupą leków, z których część może być stosowana do zapobiegania napadom migreny (atogepant), a inne do przerywania już trwającego napadu (ubrogepant, zewagepant). Wyjątek stanowi rimegepant, który jest jedynym lekiem zarejestrowanym w Polsce zarówno do zapobiegania napadom migreny, jak i przerywania ich. Ogólnie rzecz biorąc,

TABELA 3.
Metody leczenia profilaktycznego migreny według konsensusu Europejskiej Federacji Bólów Głowy i Europejskiej Akademii Neurologii.

Klasa leku	Lek	Dawka	Główne przeciwwskazania i interakcje
Leczenie pierwszego rzutu			
Antagoniści receptorów β-adrenergicznych	atenolol	25–100 mg 2 razy dzienne	astma, zespół Raynauda, blok przedsionkowo-komorowy, depresja
	bisoprolol	5–10 mg raz dziennie	
	metoprolol	50–100 mg 2 razy dziennie 200 mg raz dziennie (postać SR)	
	propranolol	40–80 mg 2 razy dziennie	
Antagoniści receptora dla angiotensyny	kandesartan	16–32 mg	hipotonia, hiperkaliemia, II i III trymestr ciąży, cholestaza
Leki przeciwpadaczkowe	topiramat	50–100 mg raz dziennie	kamica nerkowa, ciąża, jaskra
Leczenie drugiego rzutu			
Trójcykliczne leki przeciwdepresyjne	amitryptylina	10–100 mg wieczorem	niewydolność serca, inhibitory monoaminooksydazy, selektywne inhibitory zwrotnego wychwytu serotoniny (i noradrenaliny), jaskra
Antagoniści kanałów wapniowych	flunaryzyna	5–10 mg dziennie	parkinsonizm, depresja
Leki przeciwpadaczkowe	kwas walproinowy	600–1500 mg raz dziennie	niewydolność wątroby, kobiety w wieku rozrodczym
Leczenie trzeciego rzutu			
	toksyna botulinowa*		
	przeciwciała monoklonalne blokujące szlak CGRP		

* Wyłącznie w migrenie przewlekłej.
CGRP (*calcitonin gene-related peptide*) – peptyd związany z genem kalcytoniny.

leki anty-CGRP wykazały w licznych wysokiej jakości badaniach skuteczność w leczeniu profilaktycznym migreny [6].

Dowody naukowe na skuteczność gepantów w zapobieganiu napadom migreny epizodycznej

W niedawno przeprowadzonej metaanalizie oceniano wyniki leczenia profilaktycznego migreny przy użyciu m.in. atogepantu i rimegepantu. Oba te leki doustne w różnych dawkach skutecznie zmniejszały liczbę dni z migreną w miesiącu (MMD, *monthly migraine days*) w porównaniu z placebo:

- atogepant w dawce 120 mg – średnia różnica w MMD: -1,40 (95% CI [*confidence interval*]: -2,22, -0,58)
- atogepant 60 mg – średnia różnica w MMD: -1,35 (95% CI: -1,85, -0,85)
- rimegepant 75 mg – średnia różnica w MMD: -0,80 (95% CI: -1,56, -0,04).

Leki te okazały się również skuteczne w osiąganiu drugorzędowych punktów końcowych – np. we wszystkich dawkach powodowały zmniejszenie liczby dni, w które pacjenci stosowali leki abortywne w porównaniu z placebo (ok. -1,00 [rimegepant 75 mg] i -1,40 [atogepant 30 mg]).

W przypadku rimegepantu jedno wieloośrodkowe badanie fazy II/III, randomizowane, podwójnie zaślepione, kontrolowane placebo było prowadzone w 92 ośrodkach ze Stanów Zjednoczonych [7]. Do badania włączano dorosłych z napadami migreny od co najmniej roku. W grupie badanej chorzy otrzymywali co drugi dzień doustną dawkę rimegepantu (75 mg) przez 12 tygodni. Pierwszorzędowym punktem końcowym skuteczności była zmiana w stosunku do 4-tygodniowego okresu obserwacji średniej liczby dni z migreną w miesiącu w 9.–12. tygodniu badania. Do badania ostatecznie włączono 747 osób (83% kobiet), które losowo przydzielono do grupy otrzymującej rimegepant (n = 373) lub placebo (n = 374). Rimegepant był lepszy od placebo w osiąganiu pierwszorzędowego punktu końcowego – redukcja MMD w tygodniach 9.–12. Zmiana MMD w stosunku do okresu obserwacji wyniosła -4,3 dnia (95% CI -4,8 do -3,9) w przypadku rimegepantu i -3,5 dnia (95% CI -4,0 do -3,0) w grupie placebo (średnia różnica -0,8 dnia, 95% CI -1,46 do -0,20; p = 0,0099). Rimegepant był także skuteczniejszy niż placebo w ocenie drugorzędowych punktów końcowych: wyższy odsetek uczestników uzyskał co najmniej 50-procentową redukcję średniej miesięcznej liczby dni z umiarkowaną lub ciężką migreną w ostatnim miesiącu leczenia (49% [95% CI 44 do 54] wobec 41% [36 do 47] w gru-

pie placebo; p = 0,044), i to niezależnie od tego, czy u chorego w przeszłości występowały epizody migreny przewlekłej; ponadto pacjenci leczeni rimegepantem mieli korzystniejszą średnią zmianę w MMD w ciągu 3 miesięcy (-3,6 [95-procentowy przedział ufności -4,0 do -3,2] wobec -2,7 [-3,1 do -2,3] w grupie placebo; p = 0,0017).

Dla atogepantu przeprowadzono dwa podwójnie zaślepione randomizowane badania kontrolowane placebo. W pierwszym z nich [8] dorośli z 4–14 MMD zostali losowo przydzieleni do grup otrzymujących różne dawki produktu badanego (od 10 mg raz na dobę do 60 mg 2 razy na dobę) lub placebo. Badanie przeprowadzono w 78 placówkach akademickich i prywatnych gabinetach w Stanach Zjednoczonych. Pierwszorzędowym punktem końcowym była zmiana liczby MMD w stosunku do wartości początkowej w ciągu 12 tygodni. W badaniu tym wzięło udział 825 osób (714 [87%] stanowiły kobiety): 186 otrzymało placebo, 93 – atogepant 10 mg raz dziennie, 183 – atogepant 30 mg raz dziennie, 186 – atogepant 60 mg raz na dobę, 86 – atogepant 30 mg 2 razy na dobę i 91 – atogepant 60 mg 2 razy na dobę. W ciągu 12-tygodniowego okresu leczenia we wszystkich pięciu grupach otrzymujących atogepant wykazano istotną zmianę MMD w stosunku do wartości początkowej w porównaniu z placebo: atogepant 10 mg raz na dobę -4,0 (0,3; p = 0,024), 30 mg raz na dobę -3,8 (0,2; p = 0,039), 60 mg raz na dobę -3,6 (0,2; p = 0,039), 30 mg 2 razy na dobę -4,2 (0,4; p = 0,0034) i 60 mg 2 razy na dobę -4,1 (0,3; p = 0,0031); placebo -2,9 (0,2).

W drugim badaniu z atogepantem [9] analizowano dawki 10 mg, 30 mg lub 60 mg podawane raz dziennie. Podobnie jak w przypadku wyżej opisanych badań była to próba podwójnie zaślepiona, randomizowana, kontrolowana placebo, do której włączano pacjentów dorosłych. Czas obserwacji wynosił 12 tygodni. Pierwszorzędowym punktem końcowym była zmiana MMD w porównaniu z wartością wyjściową. Drugorzędowe punkty końcowe obejmowały liczbę dni z bólem głowy w miesiącu, zmniejszenie o co najmniej 50% średniej liczby dni z migreną w ciągu 3 miesięcy w porównaniu z wartością wyjściową, jakość życia oraz zmniejszenie upośledzenia aktywności związanego z migreną. Łącznie 873 osoby włączono do analizy skuteczności: 214 zostało przydzielonych do grupy 10 mg atogepantu, 223 do grupy 30 mg atogepantu, 222 do grupy 60 mg atogepantu i 214 do grupy placebo. Średnia liczba MMD na początku badania wahała się od 7,5 do 7,9 w czterech grupach. Zmiany w stosunku do wartości początkowej w ciągu 12 tygodni wyniosły -3,7 dnia przy dawce 10 mg atogepantu, -3,9 dnia przy dawce 30 mg atogepantu, -4,2 dnia przy dawce 60 mg atogepantu i -2,5 dnia przy placebo. Średnie różnice w porównaniu z placebo dotyczące zmiany w stosunku do wartości wyjściowych wyniosły -1,2 dnia w przypadku atogepantu w dawce 10 mg (przedział ufności 95% [CI], -1,8 do -0,6), -1,4 dnia w przypadku atogepantu w dawce 30 mg (95% CI -1,9 do -0,8) i -1,7 dnia z 60 mg atogepantu (95% CI -2,3 do -1,2) (p < 0,001 dla wszystkich porównań z placebo). Także wyniki dla drugorzędowych punktów końcowych wskazywały na przewagę atogepantu nad placebo, z wyjątkiem niektórych parametrów upośledzenia funkcjonowania dla dawki 10 mg.

Bezpieczeństwo stosowania gepantów w leczeniu profilaktycznym

W wielu badaniach weryfikowano bezpieczeństwo profilaktycznego stosowania gepantów, a niedawno przeprowadzona metaanaliza podkreśla wysokie bezpieczeństwo stosowania tych leków [10]. W przypadku rimegepantu 741 uczestników zostało włączonych do analizy bezpieczeństwa [7]. Zdarzenie niepożądane zgłosiło 133 (36%) z 370 pacjentów, którzy otrzymywali rimegepant, w porównaniu z 133 (36%) z 371 pacjentów, którzy otrzymywali placebo. A zatem częstość występowania działań niepożądanych osób leczonych nie była istotnie większa od występującej u chorych otrzymujących placebo. Siedmiu (2%) uczestników, którzy otrzymali lek, i czterech (1%), którzy otrzymali placebo, przerwało badanie z powodu zdarzenia niepożądanego.

W przypadku atogepantu najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi związanymi z leczeniem były nudności (zakres od 5% dla dawki 10 mg raz na dobę do 12% dla dawki 60 mg raz na dobę w porównaniu z 5% dla placebo) i zmęczenie (1% dla dawki 10 mg raz na dobę do 10% dla dawki 60 mg 2 razy na dobę w porównaniu z 3% dla placebo) [8]. Działania niepożądane prowadzące do przerwania leczenia zgłoszono u 33 (5%) z 639 uczestników stosujących atogepant i u 5 (3%) ze 186 osób losowo przydzielonych do grupy otrzymującej placebo. Wszystkie poważne działania niepożądane nie miały związku z leczeniem.

Omawiając bezpieczeństwo doustnych antagonistów receptora dla CGRP, należy podkreślić, że gepanty są przeciwwskazane u kobiet w ciąży. W tym kontekście leki te jednak mogą mieć pewną przewagę nad przeciwciałami monoklonalnymi anty-CGRP. Wyższość ta może wynikać z krótszego czasu półtrwania gepantów. W przypadku zajścia w ciążę przez pacjentkę otrzymującą terapię pozwala to na skrócenie potencjalnej ekspozycji płodu na lek w porównaniu z przeciwciałami, które mogą się utrzymywać w organizmie przez kilka miesięcy po odstawieniu.

Zasady stosowania gepantów w leczeniu profilaktycznym migreny epizodycznej

Gepanty stanowią nową grupę leków w prewencji migreny. W efekcie, choć istnieją dowody na ich skuteczność w reduko-

waniu liczby dni z bólem migrenowym, to nie trafiły one jeszcze do najnowszych wytycznych – obecnie obowiązujące rekomendacje ukazały się przed rejestracją tych leków przez Europejską Agencję Leków. Obecnie w Polsce dostępny jest jedynie rimegepant, którego charakterystyka produktu leczniczego dopuszcza jego preskrypcję w celu zapobiegania napadom migreny epizodycznej u chorych doświadczających od 4 do 14 MMD. W tym wskazaniu lek w dawce 75 mg powinien być stosowany co drugi dzień. Jak jednak wspomniano wyżej, lek ten dopuszczony jest także do przerywania napadu migreny. W tym drugim wskazaniu zaleca się podanie jednorazowej dobowej dawki 75 mg w postaci liofilizatu rozpuszczalnego w jamie ustnej. Ta dawka jest równocześnie maksymalną dawką dobową. W praktyce oznacza to, że chory leczony rimegepantem profilaktycznie może przyjąć dawkę przerywającą napad migreny, ale jedynie wówczas, gdy danego dnia nie przyjął już dawki zapisanej do zapobiegania napadom. Niemniej dualizm wskazań do zastosowania rimegepantu otwiera nowe obszary możliwości terapeutycznych, takich jak profilaktyka krótkoterminowa u chorych doświadczających przewidywalnych, ograniczonych w czasie napadów (np. w napadach związanych z miesiączką), albo gdy pojawienie się napadu może być wysoce niepożądane (np. przed egzaminem). Kolejne badania powinny wskazać, czy takie zastosowanie tego leku jest efektywne.

PODSUMOWANIE

Gepanty stanowią nową, skuteczną i bezpieczną opcję terapeutyczną w zapobieganiu napadom migreny, co zostało potwierdzone przez szereg wysokiej jakości badań klinicznych i metaanaliz. Dzięki blokowaniu receptora CGRP leki te pozwalają na zmniejszenie liczby dni z bólem głowy w przebiegu migreny, a także na redukcję niesprawności powodowanej przez tę chorobę. Równocześnie gepanty mają korzystny profil bezpieczeństwa w porównaniu z lekami obecnie rekomendowanymi w I i II linii profilaktyki migreny.

Piśmiennictwo

1. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) The International Classification of Headache Disorders, 3rd ed. Cephalalgia. 2018; 38(1): 1-211.
2. Steiner TJ, Stovner LJ, Jensen R et al. Migraine remains second among the world's causes of disability, and first among young women: findings from GBD2019. J Headache Pain. 2020; 21(1): 137, s10194-020-01208–0.
3. Domitrz I, Kozubski W. Rekomendacje diagnostyczno-terapeutyczne postępowania w migrenie. Pol Prz Neurol. 2019; 15(suppl B): 1-18.
4. Eigenbrodt AK, Ashina H, Khan S et al. Diagnosis and management of migraine in ten steps. Nat Rev Neurol. 2021; 17(8): 501-14.
5. Waliszewska-Prosół M, Straburzyński M, Czapińska-Ciepiela EK et al. Migraine symptoms, healthcare resources utilization and disease burden in a large Polish migraine cohort: Results from 'Migraine in Poland' – a nationwide cross-sectional survey. J Headache Pain. 2023; 24(1): 40.
6. Haghdoost F, Puledda F, Garcia-Azorin D et al. Evaluating the efficacy of CGRP mAbs and gepants for the preventive treatment of migraine: A systematic review and network meta-analysis of phase 3 randomised controlled trials. Cephalalgia. 2023; 43(4): 033310242311593.
7. Croop R, Lipton RB, Kudrow D et al. Oral rimegepant for preventive treatment of migraine: a phase 2/3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet. 2021; 397(10268): 51-60.
8. Goadsby PJ, Dodick DW, Ailani J et al. Safety, tolerability, and efficacy of orally administered atogepant for the prevention of episodic migraine in adults: a double-blind, randomised phase 2b/3 trial. Lancet Neurol. 2020; 19(9): 727-37.
9. Ailani J, Lipton RB, Goadsby PJ et al. Atogepant for the Preventive Treatment of Migraine. N Engl J Med. 2021; 385(8): 695-706.
10. Messina R, Huessler EM, Puledda F et al. Safety and tolerability of monoclonal antibodies targeting the CGRP pathway and gepants in migraine prevention: A systematic review and network meta-analysis. Cephalalgia. 2023; 43(3): 033310242311521.

Migrena News
Vol. 6/Nr 2(21)/2023: (s. 55-58)

OPIS PRZYPADKU

Sumatryptan w leczeniu napadów migreny

Sumatriptan in the treatment of migraine attacks

dr n. med. Ewa K. Czapińska-Ciepiela

Centrum Leczenia Padaczki i Migreny w Krakowie
Kierownik Centrum: dr n. med. Piotr Czapiński

STRESZCZENIE

Sumatryptan jest lekiem przerywającym napady migreny i napady klasterowego bólu głowy, którego mechanizm działania polega na aktywacji receptorów serotoninowych 5-HT_{1B}, 5-HT_{1D} i prawdopodobnie 5-HT_{1F}. Ma dobry profil bezpieczeństwa i powoduje głównie łagodne działania niepożądane. Prawdopodobnie nie zwiększa istotnie ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych, jednak z uwagi na potencjalny efekt naczynioskurczowy przeciwwskazany jest u pacjentów z chorobą niedokrwienną serca lub po udarze mózgu. Badania obserwacyjne wskazują na bezpieczeństwo okazjonalnego stosowania sumatryptanu u kobiet w ciąży i w okresie laktacji, a także w przerywaniu migrenowego i ponapadowego bólu głowy u chorych z padaczką, jednak w trakcie leczenia tych grup pacjentów powinno się zachować szczególną ostrożność i rozważyć, czy korzyści z jego stosowania przeważają nad potencjalnym ryzykiem. Podczas jednoczesnego stosowania sumatryptanu i leków przeciwdepresyjnych należy mieć na uwadze potencjalne interakcje i ryzyko wystąpienia zespołu serotoninowego. Tryptany, rzadziej niż leki przeciwbólowe i opioidy, są przyczyną polekowego bólu głowy, jednak nie powinny być przyjmowane częściej niż przez 9 dni w miesiącu. Pacjentów, u których występuje aura migrenowa, należy poinformować o konieczności przyjęcia leku dopiero po zakończeniu aury, na początku bólu głowy.

Słowa kluczowe: sumatryptan, migrena, migrena z aurą, klasterowy ból głowy, ciąża, laktacja, karmienie piersią, padaczka, ryzyko sercowo-naczyniowe, zespół serotoninowy, polekowy ból głowy

ABSTRACT

Sumatriptan is a drug used in acute treatment of migraine and cluster headache. Its mechanism of action consist in activation of serotoninergic receptors 5-HT_{1B}, 5-HT_{1D} and probably 5-HT_{1F}. Sumatriptan is

Adres do korespondencji:
dr n. med. Ewa K. Czapińska-Ciepiela
Centrum Leczenia Padaczki i Migreny w Krakowie
31-209 Kraków, ul. Fieldorfa Nila 14/JU-4

Copyright © Medical Education

a drug of a good safety profile and causes mainly mild side effects. Its use does not seem to significantly elevate the cardiovascular risk, however, it is contraindicated in patients with coronary artery disease or after a stroke. A substantial number of observational studies point to the fact that it can be safely used in pregnant and breastfeeding women, in the treatment of migraine and postictal headache in patients with epilepsy, however in these groups of patients sumatriptan should be used with caution and risk-benefit radio should be taken into consideration. It is advised to use triptans cautiously in patients who are taking antidepressants due to the risk of interactions resulting in serotonin syndrome. Triptans are less often a cause of medication overuse headache than analgesics and opioids, although they should be not used more often than for 9 days per month. Patients who suffer from migraine aura should be advised to take sumatriptan after the cessation of aura and at the beginning of headache.

Key words: sumatriptan, migraine, migraine with aura, cluster headache, pregnancy, lactation, breastfeeding, epilepsy, cardiovascular risk, serotonin syndrome, medication overuse headache

WSTĘP

Sumatryptan jest pierwszym lekiem z grupy tryptanów i pozostaje złotym standardem w leczeniu napadów migreny, a jego skuteczność potwierdzono w badaniach klinicznych [1]. W ciągu maksymalnie 2 h zmniejsza lub przerywa objawy migreny, takie jak: ból głowy, foto- i fonofobia, nudności, wymioty [2]. Wskazania pozarejestracyjne do stosowania sumatryptanu obejmują także napady klasterowego bólu głowy [3] oraz doraźne leczenie napadów migreny u dzieci i nastolatków [4, 5]. Sumatryptan jest dostępny w Polsce w postaci doustnej, podskórnej i donosowej.

MECHANIZM DZIAŁANIA

Sumatryptan jest agonistą serotoninergicznym; mechanizm jego działania polega na aktywacji receptorów serotoninowych 5-HT_{1B} (5-hydroksytryptaminowych 1B) i 5-HT_{1D} (5-hydroksytryptaminowych 1D) oraz prawdopodobnie receptorów 5-HT_{1F} (5-hydroksytryptaminowych 1F). Skutkiem jego działania jest zmniejszenie wydzielania serotoniny z zakończeń presynaptycznych oraz hamowanie uwalniania peptydów wazoaktywnych przez zakończenia nerwu trójdzielnego, w tym peptydu związanego z genem kalcytoniny (CGRP, *calcitonin gene-related peptide*), wazoaktywnego peptydu jelitowego (VIP, *vasoactive intestinal peptide*) i substancji P. Mechanizm ten prowadzi do zmniejszenia stanu zapalnego w naczyniach oponowych i ich obkurczenia. Sumatryptan prawdopodobnie działa też hamująco na centralne ośrodki przewodzenia bólu w jądrze nerwu trójdzielnego [6].

SPOSÓB STOSOWANIA

Sumatryptan działa najskuteczniej, kiedy zostanie przyjęty na początku napadu migreny. Jeśli aura migrenowa poprzedza migrenowy ból głowy, sumatryptan stosuje się dopiero, gdy rozpocznie się ból. Jeżeli pierwsza dawka leku okaże się nieskuteczna lub tylko częściowo złagodzi objawy migreny, rekomenduje się przyjęcie drugiej dawki po 2 h [7]. Stosowanie sumatryptanu, tak jak innych tryptanów, powinno być ograniczone do maksymalnie 9 dni w miesiącu, ponieważ częstsze jego przyjmowanie może prowadzić do sensytyzacji układu nerwowego i rozwinięcia się bólu głowy spowodowanego nadużywaniem leków doraźnych, a co za tym idzie – do transformacji migreny epizodycznej w postać przewlekłą [8, 9]. Jak jednak pokazują badania, ryzyko nadużywania tryptanów jest istotnie mniejsze niż ryzyko nadużywania leków przeciwbólowych dostępnych bez recepty, takich jak niesteroidowe leki przeciwzapalne, paracetamol czy leki zawierające kodeinę [10].

DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE, INTERAKCJE I RYZYKO SERCOWO-NACZYNIOWE

Sumatryptan jest zazwyczaj dobrze tolerowany, jednak u części pacjentów występują łagodne działania niepożądane leczenia. Do najczęstszych należą: nudności i wymioty, senność, zmęczenie, zaburzenia koncentracji, zawroty głowy, parestezje i zaburzenia odczuwania temperatury [11]. Ucisk w klatce piersiowej pojawia się u 3–5% pacjentów leczonych sumatryptanem i bywa dla chorych niepokojącym działaniem niepożądanym, najprawdopodobniej jednak stanowi wynik skurczu mięśni przełyku i nie jest związany ze skurczem naczyń wieńcowych [11, 12]. Mimo że efekt obkurczający naczynia obwodowe, w tym naczynia wieńcowe, jest minimalny [13, 14], sumatryptan jest przeciwwskazany u pacjentów, którzy przebyli zawał serca lub udar mózgu, u których zdiagnozowano chorobę niedokrwienną serca bądź którzy chorują na niekontrolo-

wane nadciśnienie tętnicze [12, 14]. Należy również zachować ostrożność w czasie stosowania sumatryptanu w trakcie terapii lekami przeciwdepresyjnymi z grup inhibitorów zwrotnego wychwytu serotoniny (SSRI, *selective serotonin reuptake inhibitor*) oraz inhibitorów zwrotnego wychwytu serotoniny i noradrenaliny (SNRI, *serotonin norepinephrine reuptake inhibitor*), ponieważ istnieje potencjalne ryzyko wywołania interakcji lekowych i wystąpienia zespołu serotoninowego. Powikłanie to zdarza się jednak niezwykle rzadko [15–17].

STOSOWANIE SUMATRYPTANU W RÓŻNYCH GRUPACH PACJENTÓW

Kobiety w ciąży i okresie laktacji

Rejestry ciążowe i badania obserwacyjne prowadzone wśród kobiet leczonych sumatryptanem w ciąży nie wskazują na to, by powikłania ciążowe występowały w tej grupie częściej niż u kobiet z migreną, które nie stosowały tryptanów [18, 19]. Ponadto sumatryptan, jako najbardziej lipofilny z tryptanów, przenika przez łożysko jedynie w 15% [19]. Dlatego, zdaniem ekspertów, okazjonalne przyjmowanie sumatryptanu w ciąży można uznać za stosunkowo bezpieczne [18]. Sumatryptan jest też najlepiej zbadanym lekiem z grupy tryptanów u kobiet w okresie laktacji. Jedynie w niewielkim stopniu przenika do mleka, a bezpieczeństwo jego okazjonalnego stosowania przez kobiety karmiące piersią potwierdzają wyniki badań obserwacyjnych [19–21]. Według zaleceń ekspertów po zażyciu sumatryptanu nie ma potrzeby odciągania mleka ani robienia przerwy w karmieniu piersią, ponieważ korzyści płynące z naturalnego karmienia przewyższają ewentualne ryzyko ekspozycji dziecka na lek [18, 22, 23]. Zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego sumatryptan można stosować u kobiet ciężarnych jedynie wtedy, gdy korzyści dla matki przeważają nad potencjalnymi zagrożeniami dla płodu. W okresie laktacji natomiast ChPL zaleca unikanie karmienia piersią przez 12 h od przyjęcia leku [24].

Pacjenci z padaczką

Ponapadowy ból głowy dotyczy ok. 40–50% chorych na epilepsję [25, 26] i często ma cechy migreny [27]. Szacuje się, że tylko ok. połowy pacjentów z padaczką otrzymuje doraźne leczenie przerywające ponapadowy ból głowy [28]. Sumatryptan jest w tym wypadku skuteczną i bezpieczną opcją terapeutyczną [25, 29]. Wykazano, że jego stosowanie nie wpływa na zapis elektroencefalograficzny (EEG) ani nie powoduje nasilenia napadów padaczkowych u chorych na epilepsję [30]. Zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego należy jednak zachować ostrożność w trakcie stosowania sumatryptanu u chorych na padaczkę [24].

Chorzy na migrenę z aurą

Wbrew utartym opiniom migrena z aurą wzrokową, czuciową i afatyczną nie stanowi przeciwwskazania do leczenia tryptanami, w tym także sumatryptanem, pod warunkiem przyjęcia leku po zakończeniu aury migrenowej. Zgodnie z rejestracją stosowanie sumatryptanu jest jednak przeciwwskazane u osób cierpiących na migrenę z aurą z pnia mózgu i migrenę hemiplegiczną [24]. Ograniczenia te wynikają z badań rejestracyjnych, z których wykluczono pacjentów z tym rodzajem migreny. Takie postępowanie opierało się na nieaktualnej już teorii, według której objawy aury z pnia mózgu i aury porażennej miały być skutkiem zwężenia naczyń należących do koła tętniczego Willisa w mózgu powodującym niedokrwienie odpowiednich obszarów tkanki mózgowej [14]. Badania profilu bezpieczeństwa sumatryptanu nie potwierdzają jednak zasadności tych rekomendacji. Nie wykazano, by sumatryptan powodował zwężenie tętnic mózgowych ani by zdarzenia niepożądane po zastosowaniu leku występowały częściej u chorych na migrenę z aurą w porównaniu z innymi grupami chorych na migrenę [31, 32].

OPIS PRZYPADKU

Pacjent, lat 39, z zawodu lekarz, specjalista w dziedzinie medycyny zabiegowej, zgłosił się do Centrum Leczenia Padaczki i Migreny z powodu występujących od kilku lat napadów ciężkiego bólu głowy, w trakcie których nie mógł wykonywać swojej pracy ani podejmować opieki nad dziećmi. Ból głowy trwał od kilku do kilkunastu godzin, był silny, pulsujący i jednostronny, nasilał go wysiłek fizyczny. W czasie napadu pacjent odczuwał nudności, foto- i fonofobię, musiał się położyć w ciemnym i cichym pomieszczeniu. Napady występowały z częstotliwością średnio 2 dni w miesiącu, nierzadko po intensywnym dniu pracy połączonej z nocnym dyżurem, w którego trakcie lekarz jest narażony na duży stres. W leczeniu doraźnym bólu głowy stosował bez efektu ibuprofen lub ketoprofen oraz tramadol w połączeniu z paracetamolem, który przynosił niewielką poprawę, ale powodował działania niepożądane uniemożliwiające aktywność zawodową pacjenta i/lub opiekę nad dziećmi.

W wywiadzie rodzinnym: bóle głowy o podobnym charakterze występowały u ojca pacjenta. W badaniu neurologicznym, badaniach laboratoryjnych i wykonanym badaniu MRI głowy nie stwierdzono nieprawidłowości.

Postawiono diagnozę migreny epizodycznej bez aury. W napadach migreny zalecono jak najszybsze przyjęcie sumatryptanu 100 mg w postaci doustnej. Sumatryptan okazał się lekiem skutecznie i szybko przerywającym ból migrenowy oraz inne objawy towarzyszące migrenie, nie powodując przy tym istot-

nych działań ubocznych, co umożliwiło choremu powrót do zadań zawodowych i rodzicielskich po wystąpieniu napadu migreny.

PODSUMOWANIE

Sumatryptan jest skutecznym i dobrze tolerowanym lekiem stosowanym doraźnie w leczeniu napadów migreny z aurą i migreny bez aury oraz klasterowego bólu głowy. Ze względu na profil działania leku istnieją przeciwwskazania do jego stosowania w grupie pacjentów z chorobami sercowo-naczyniowymi. Eksperci dopuszczają jego okazjonalne stosowanie u kobiet w okresie ciąży i laktacji. Sumatryptan jest skuteczną i bezpieczną opcją terapeutyczną w przerywaniu ponapadowego bólu głowy o cechach migreny u chorych na padaczkę. Należy zachować ostrożność w trakcie jednoczesnego stosowania sumatryptanu i leków przeciwdepresyjnych. Trzeba informować chorych o tym, że tryptany nie powinny być stosowane częściej niż przez 9 dni w miesiącu, ponieważ ich nadużywanie może być powodem rozwinięcia się polekowego bólu głowy. Pacjenci, u których występuje aura migrenowa, powinni przyjmować sumatryptan dopiero po jej zakończeniu.

Piśmiennictwo

1. Evers S, Afra J, Frese A et al. EFNS guideline on the drug treatment of migraine – revised report of an EFNS task force. Eur J Neurol. 2009; 16: 968-81.
2. Xu H, Han W, Wang J et al. Network meta-analysis of migraine disorder treatment by NSAIDs and triptans. J Headache Pain. 2016; 17: 113.
3. Goadsby PJ. The clinical profile of sumatriptan: cluster headache. Eur Neurol. 1994; 34 Suppl 2: 35-9.
4. Barbanti P, Grazzi L, Egeo G. Pharmacotherapy for acute migraines in children and adolescents. Expert Opin Pharmacother. 2019; 20: 455-63.
5. Oskoui M, Pringsheim T, Holler-Managan Y et al. Practice guideline update summary: Acute treatment of migraine in children and adolescents: Report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Headache Society. Neurology. 2019; 93: 487-99.
6. Macone AE, Perloff MD. Triptans and migraine: advances in use, administration, formulation, and development. Expert Opin Pharmacother. 2017; 18: 387-97.
7. Stępień A, Kozubski W, Rożniecki JJ et al. Migraine treatment recommendations developed by an Expert Group of the Polish Headache Society, the Headache Section of the Polish Neurological Society, and the Polish Pain Society. Neurol Neurochir Pol. 2021; 55: 33-51.
8. Diener H-C, Dodick D, Evers S et al. Pathophysiology, prevention, and treatment of medication overuse headache. Lancet Neurol. 2019; 18: 891--902.
9. De Felice M, Ossipov MH, Wang R et al. Triptan-induced latent sensitization: a possible basis for medication overuse headache. Ann Neurol. 2010; 67: 325-37.
10. Thorlund K, Sun-Edelstein C, Druyts E et al. Risk of medication overuse headache across classes of treatments for acute migraine. J Headache Pain. 2016; 17: 107.
11. Plosker GL, McTavish D. Sumatriptan. A reappraisal of its pharmacology and therapeutic efficacy in the acute treatment of migraine and cluster headache. Drugs. 1994; 47: 622-51.
12. Dodick D, Lipton RB, Martin V et al. Consensus statement: cardiovascular safety profile of triptans (5-HT agonists) in the acute treatment of migraine. Headache. 2004; 44: 414-25.
13. Chan KY, Labruijere S, Ramírez Rosas MB et al. Cranioselectivity of sumatriptan revisited: pronounced contractions to sumatriptan in small human isolated coronary artery. CNS Drugs. 2014; 28: 273-8.
14. Mathew PG, Klein BC. Getting to the Heart of the Matter: Migraine, Triptans, DHE, Ditans, CGRP Antibodies, First/Second-Generation Gepants, and Cardiovascular Risk. Headache. 2019; 59: 1421-6.
15. Orlova Y, Rizzoli P, Loder E. Association of Coprescription of Triptan Antimigraine Drugs and Selective Serotonin Reuptake Inhibitor or Selective Norepinephrine Reuptake Inhibitor Antidepressants With Serotonin Syndrome. JAMA Neurol. 2018; 75: 566-72.
16. Evans RW. The FDA alert on serotonin syndrome with combined use of SSRIs or SNRIs and Triptans: an analysis of the 29 case reports. MedGenMed. 2007; 9: 48.
17. Foong A-L, Grindrod KA, Patel T, Kellar J. Demystifying serotonin syndrome (or serotonin toxicity). Can Fam Physician. 2018; 64: 720-7.
18. Amundsen S, Nordeng H, Nezvalová-Henriksen K et al. Pharmacological treatment of migraine during pregnancy and breastfeeding. Nat Rev Neurol. 2015; 11: 209-19.
19. Calhoun AH. Migraine Treatment in Pregnancy and Lactation. Curr Pain Headache Rep. 2017; 21: 46.
20. Davanzo R, Bua J, Paloni G et al. Breastfeeding and migraine drugs. Eur J Clin Pharmacol. 2014; 70: 1313-24.
21. Amundsen S, Nordeng H, Fuskevåg O-M et al. Transfer of triptans into human breast milk and estimation of infant drug exposure through breastfeeding. Basic Clin Pharmacol Toxicol. 2021; 128: 795-804.
22. Tepper D. Pregnancy and lactation – migraine management. Headache. 2015; 55: 607-8.
23. Anderson PO. Migraine Drug Therapy During Breastfeeding. Breastfeed Med. 2019; 14: 445-7.
24. Charakterystyka produktu leczniczego Sumamigren 100 mg tabletki. Polpharma; 2023.
25. Shahisavandi M, Zeraatpisheh Z, Rostaminejad M et al. Treatment of postictal headache: a systematic review and future directions. Epilepsy Behav. 2021; 119: 107971.
26. Czapińska-Ciepiela EK. Bóle głowy w padaczce. Migrena News. 2019; 3(6): 88-92.
27. Ito M, Adachi N, Nakamura F et al. Characteristics of postictal headache in patients with partial epilepsy. Cephalalgia. 2004; 24: 23-8.
28. Czapińska-Ciepiela E. Treatment of migraine in a patient with epilepsy. Wiad Lek. 2018; 71: 1793-802.
29. Jacob J, Goadsby PJ, Duncan JS. Use of sumatriptan in post-ictal migraine headache. Neurology. 1996; 47: 1104.
30. Czapinski P, Terczynski A. The use of sumatriptan in patients with concomitant epilepsy and migraine. Cephalalgia. 1997; 17: 430.
31. Klapper J, Mathew N, Nett R. Triptans in the treatment of basilar migraine and migraine with prolonged aura. Headache. 2001; 41: 981-4.
32. Waliszewska-Prosół M. Tryptany w leczeniu migreny z aurą. Migrena News. 2021; 2(13): 49-54.

Migrena News
Vol. 6/Nr 2(21)/2023: (s. 59-62)

OPIS PRZYPADKU

Migrena od dziecka do dorosłości – opis przypadku klinicznego pacjentki, u której dopiero po 28 latach trwania choroby udało się zastosować skuteczne leczenie

Migraine from childhood to adulthood – a clinical case report of a patient who was successfully treated after 28 years of the disease

dr n. med. Marta Swarowska-Skuza, lek. Michał Michalski

Oddział Neurologiczny z Pododdziałem Udarowym i z Pododdziałem Rehabilitacji Neurologicznej, Krakowski Szpital Specjalistyczny im. Jana Pawła II w Krakowie

STRESZCZENIE

Migrena to przewlekła choroba neurologiczna objawiająca się nawracającym bólem głowy. Ma ona wysoce negatywny wpływ na jakość życia oraz upośledza codzienne funkcjonowanie chorego. Historie niektórych pacjentów są dowodem na to, jak poważny jest to problem zdrowotny. W poniższym artykule opisano przypadek kliniczny chorej, u której przebieg migreny był wyjątkowo dramatyczny. Choroba zmusiła ją do wielu wyrzeczeń, zmiany planów życiowych. Dopiero po 28 latach utrzymywania się migreny udało się zastosować skuteczne leczenie. Lekiem, który uwolnił chorą od codziennego bólu głowy, był fremanezumab, przeciwciało monoklonalne anty-CGRP.

Słowa kluczowe: migrena, przewlekła migrena, fremanezumab, przeciwciało monoklonalne anty-CGRP

ABSTRACT

Migraine is a chronic neurological disease characterized by recurrent headaches. This disease has a highly negative impact on the quality of life and impairs the daily functioning of the patient. The stories of some patients are proof of how serious this health problem is. The following article describes a clinical case of a patient with an exceptionally dramatic course of migraine. The disease forced her

Adres do korespondencji:
dr n. med. Marta Swarowska-Skuza
Oddział Neurologiczny z Pododdziałem Udarowym i z Pododdziałem Rehabilitacji Neurologicznej, Krakowski Szpital Specjalistyczny im. Jana Pawła II w Krakowie; 31-202 Kraków, ul. Prądnicka 80
e-mail: m.swarowska@szpitaljp2.krakow.pl

Copyright © Medical Education

to make many sacrifices and change her life plans. After 28 years of the disease, effective treatment was applied. The drug that freed the patient from everyday headaches was fremanezumab, a monoclonal anti-CGRP antibody.

Key words: migraine, chronic migraine, fremanezumab, CGRP – monoclonal antibody

WSTĘP

Migrena charakteryzuje się nawracającym bólem głowy przejawiającym się napadami trwającymi 4–72 h. Typowe cechy bólu migrenowego to: umiejscowienie po jednej stronie, pulsujący charakter, umiarkowane lub ciężkie natężenie, nasilanie się w czasie zwykłej aktywności fizycznej oraz nudności i/lub nadwrażliwość na światło i dźwięki [1, 2].

Nieleczona lub nieskutecznie leczona migrena epizodyczna ewoluuje do migreny przewlekłej. Migrena przewlekła to choroba, w której ból głowy występuje co najmniej w 15 dniach w miesiącu, z których co najmniej w 8 dniach ma on cechy bólu migrenowego, a objawy utrzymują się przez ponad 3 miesiące [3, 4].

Migrena przewlekła często skłania chorych do nadużywania leków przeciwbólowych, przez co dodatkowo obciąża kolejnym schorzeniem, jakim jest ból głowy z nadużywania leków. Ból głowy spowodowany nadużywaniem leków występuje co najmniej w 15 dniach w miesiącu, rozwija się w następstwie regularnego stosowania doraźnego lub objawowego leku przeciw bólowi głowy (przez co najmniej 10 dni w miesiącu: tryptany, ergotamina, opioidy lub co najmniej 15 dni w miesiącu: proste leki przeciwbólowe, NLPZ) i trwa to dłużej niż 3 miesiące [1].

Poniżej przedstawiono opis przypadku klinicznego chorej, u której migrena ujawniła się już w dzieciństwie. Mimo leczenia choroba ewoluowała z postaci sporadycznej w postać przewlekłą, a ostatecznie do codziennego bólu głowy.

OPIS PRZYPADKU

W styczniu 2021 r. do poradni neurologicznej w Krakowie zgłosiła się 36-letnia pacjentka z rozpoznaną w dzieciństwie migreną z aurą i migreną bez aury. Przyczyną wizyty był ból głowy, który występował codziennie od wielu miesięcy. Uniemożliwiał pracę zawodową, chora od 6 miesięcy przebywała na zwolnieniu lekarskim.

Pacjentka nie leczyła się przewlekle z żadnego powodu. W wywiadzie rodzinnym: babcia od strony matki, matka i siostra chorowały na migrenę bez aury.

Pierwszy w życiu napad migreny z aurą wystąpił u pacjentki w 8. r.ż., był to maj 1992 r. – chora dokładnie pamiętała datę, ponieważ tego dnia przystąpiła do Pierwszej Komunii Świętej. Po ceremonii w kościele, w trakcie obiadu z rodziną, u pacjentki wystąpiła aura wzrokowa pod postacią migoczącego, jaskrawego mroczka w lewej połowie pola widzenia. Zaburzenia widzenia ustąpiły po blisko 20 min, a po nich pojawił się silny, pulsujący, rozpierający ból głowy zlokalizowany w obrębie lewej gałki ocznej. Po blisko godzinie dołączyły się: nudności, wymioty, nadwrażliwość na dźwięki i światło. Dolegliwości utrzymywały się do końca dnia, wieczorem chora zasnęła i kolejnego dnia obudziła się bez bólu głowy.

Od tego czasu napady migreny pojawiały się sporadycznie, prawie zawsze „po jakimś stresującym wydarzeniu". Chora uczęszczała do szkoły muzycznej, jednak gdy była w piątej klasie, rodzice zdecydowali się przepisać ją do szkoły publicznej, ponieważ po każdym koncercie, w którym prezentowała swoje umiejętności, następował atak migreny.

Pacjentka jako dziecko z powodu bólu głowy była hospitalizowana na oddziale pediatrii. Wykonano tomografię komputerową głowy oraz badanie elektroencefalograficzne, wyniki były w normie. Ponieważ ból zawsze występował w obrębie lewej gałki ocznej, chorą konsultowano okulistycznie, jednak badanie nie wykazało nieprawidłowości.

Pacjentka zaczęła miesiączkować w 15. r.ż., od tego czasu ataki migreny pojawiały się regularnie co miesiąc w czasie krwawienia miesiączkowego i trwały ok. 2–3 dni. W tym czasie chora zaczęła przyjmować złożony lek przeciwbólowy (paracetamol z kofeiną i kodeiną). Stosowała go 2 razy dziennie przez 3 dni w miesiącu, podczas trwania miesiączki. Jej zdaniem takie postępowanie nie powodowało ustąpienia bólu głowy, ale pozwalało wstać z łóżka i funkcjonować. W kolejnych latach życia ból głowy pojawiał się coraz częściej.

W 18. r.ż. chora zgłosiła się do poradni neurologicznej, gdzie zaproponowano leczenie profilaktyczne flunaryzyną w dawce 10 mg raz dziennie na wieczór przez 3 miesiące oraz doraźnie leczenie sumatryptanem. Napady migreny pojawiały się tak

samo często, ale przyjęcie sumatryptanu przerywało atak bólu. Od tego czasu lek ten w dawce 100 mg pacjentka stosowała kilka razy w miesiącu.

Chora skończyła liceum, zdała maturę, dostała się na studia medyczne. Do kolejnego nasilenia bólu głowy doszło już podczas pierwszego roku studiów, pacjentka wielokrotnie z powodu migreny nie była w stanie stawić się na kolokwia w wyznaczonych terminach. Dwa razy z tej przyczyny nie pojawiła się na egzaminach w ostatnich terminach, dlatego jej studia wydłużyły się o 2 lata.

W tym czasie chora była pod kontrolą poradni neurologicznej. Podjęto próbę leczenia topiramatem, który przyjmowała w dawce 100 mg/24 h w 2 dawkach podzielonych. Nastąpiła redukcja dni z bólem głowy, jednak po 3 miesiącach lek odstawiono ze względu na działania niepożądane, tj.: senność, zaburzenia koncentracji, obniżenie nastroju, jadłowstręt, spadek masy ciała. Kolejnym wprowadzonym lekiem był propranolol, który odstawiono po kilku tygodniach stosowania z powodu bradykardii i zasłabnięć. Z powodu lęku przed napadem migreny pacjentka zaczęła przyjmować sumatryptan „na wszelki wypadek".

Ból głowy zaczął się pojawiać codziennie, chora budziła się i kładła spać z bólem głowy. Wtedy ponownie zgłosiła się do neurologa. Kolejnym wprowadzonym lekiem była amitryptylina – 150 mg/24 h w 2 dawkach podzielonych. Wprowadzenie amitryptyliny przyniosło częściową poprawę, ból głowy pojawiał się rzadziej, ok. 10–12 razy w miesiącu, chora ograniczyła przyjmowanie sumatryptanu. Amitryptylinę odstawiła po 7 latach leczenia z powodu działań niepożądanych pod postacią zaburzeń hematologicznych, wystąpiły: agranulocytoza, leukopenia, małopłytkowość.

Chora wspominała, że przez całe studia nie napiła się „ani grama alkoholu" z lęku przed wystąpieniem migreny, nigdy nie wychodziła na wieczorne spotkania ze znajomymi, bo gdy kładła się spać później niż zwykle, kolejnego dnia miała bardzo silny atak bólu głowy. Pacjentka w ramach wymiany studenckiej pojechała do Francji w celu odbycia miesięcznych wakacyjnych praktyk zawodowych. Tam po raz pierwszy doświadczyła stanu migrenowego. Po tygodniu pobytu, podczas którego przez cały czas odczuwała silny ból głowy z nudnościami i wymiotami, wróciła do domu.

Migrena wpłynęła również na dalsze decyzje zawodowe chorej. Zrezygnowała z wymarzonej specjalizacji i wybrała taką, która nie wymagała pracy w ramach nocnych dyżurów. Z powodu bólu głowy była wielokrotnie hospitalizowana na szpitalnych oddziałach ratunkowych oraz oddziałach neurologii. Miała kilkukrotnie wykonane badania rezonansu magnetycznego głowy, badania angio rezonansu i angio tomografii głowy, a nawet punkcję lędźwiową.

11 stycznia 2021 r. 36-letnia chora zgłosiła się do gabinetu neurologicznego. Miała ze sobą kalendarz bólu głowy prowadzony przez ostatnie 10 lat. Z notatek wynikało, że w ostatnich 3 miesiącach ból głowy występował każdego dnia. Przez ok. 20 dni w miesiącu był to silny ból migrenowy, w pozostałe dni ból o umiarkowanym nasileniu. Pacjentka przyjmowała w miesiącu ok. 40 tabletek sumatryptanu (100 mg), 20 tabletek leku złożonego przeciwbólowego (paracetamol z kofeiną i kodeiną), 20 tabletek ibuprofenu (400 mg).

Rozpoznano migrenę przewlekłą oraz ból głowy z nadużywania leków. Przedstawiono chorej najnowsze możliwości leczenia. Zdecydowała się na terapię przeciwciałem monoklonalnym fremanezumabem w dawce 225 mg podawanej raz w miesiącu. Dodatkowo otrzymała zalecenie ograniczenia przyjmowania sumatryptanu i zaprzestania stosowania doraźnych leków przeciwbólowych.

W kolejnym dniu po przyjęciu pierwszej dawki leku pacjentka po raz pierwszy od wielu miesięcy obudziła się bez bólu głowy. W pierwszym miesiącu leczenia nastąpiła istotna redukcja dni z bólem głowy z 30 do 8, chora ograniczyła przyjmowanie sumatryptanu i zaprzestała stosowania złożonego leku przeciwbólowego. W drugim miesiącu leczenia wystąpiły tylko 3 dni z bólem głowy. W kolejnych miesiącach następowała dalsza poprawa, ból pojawiał się raz na 3 miesiące.

Z lęku przed nawrotem migreny pacjentka nie zdecydowała się na odstawienie leku po 12 miesiącach leczenia. Ostatecznie zaprzestała przyjmowania leku we wrześniu 2022 r., czyli po 20 miesiącach terapii. Do dzisiaj ból występuje sporadycznie, 1–2 razy na 3 miesiące. Po zastosowaniu fremanezumabu chora nie doświadczyła żadnych działań niepożądanych leczenia. Miesiąc po wprowadzeniu leku wróciła do pracy zawodowej. Na ostatniej wizycie kontrolnej pacjentka powiedziała: „Dwadzieścia osiem lat czekałam na ten lek, cieszę się, że w końcu udało się mi pomóc, jednak na zawsze pozostanie we mnie smutek, że migrena zmarnowała mi najlepsze lata życia".

DYSKUSJA

Według Światowej Organizacji Zdrowia migrena występuje u ok. 324 mln osób na całym świecie. W Polsce cierpi na nią ok. 3,5 mln osób. 2% chorych doświadcza migreny przewlekłej [3].

Migrena ma negatywny wpływ nie tylko na samego chorego, jest również problemem rodzinnym i społecznym. Ból głowy powoduje bezpośrednio cierpienie pacjenta, utrudnia jego codzienne funkcjonowanie. Pośrednio wpływa na rodzinę i najbliższych, jest przyczyną absencji w pracy, co z kolei pociąga za sobą skutki ekonomiczne i obciąża całe społeczeństwo [5].

Przedstawiony przypadek kliniczny doskonale obrazuje, jak istotnym problemem zdrowotnym jest migrena. Dopiero wprowadzenie leczenia fremanezumabem uwolniło chorą od codziennego bólu głowy, a tym samym pozwoliło na prawidłowe funkcjonowanie w życiu osobistym, rodzinnym i społecznym.

Fremanezumab jest humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym wytwarzanym metodą rekombinacji DNA w komórkach jajnika chomika chińskiego [6]. Lek łączy się selektywnie z ligandem białka związanego z genem kalcytoniny (CGRP, *calcitonin gene-related peptide*) i blokuje połączenie obu jego izoform (CGRP α oraz β) z receptorem CGRP. Preparat wykazuje wysoką swoistość wobec CGRP i nie wiąże się z innymi białkami o podobnej budowie [6, 7]. Lek sprzedawany jest w postaci ampułkostrzykawki, która zawiera 225 mg fremanezumabu. Dostępne są dwie opcje dawkowania leku: 225 mg raz na miesiąc lub 675 mg co 3 miesiące. Fremanezumab jest wskazany do stosowania w profilaktyce migreny u osób dorosłych, u których występują co najmniej 4 dni z migreną w miesiącu [8].

PODSUMOWANIE

Migrena to choroba przewlekła charakteryzująca się nawracającym, silnym, pulsującym bólem głowy, któremu towarzyszą: nudności, wymioty, nadwrażliwość na dźwięki i światło.

Powikłaniem migreny sporadycznej jest migrena przewlekła, czyli choroba, w której ból głowy występuje w co najmniej 15 dniach w miesiącu, z których w co najmniej 8 dniach ma on cechy bólu migrenowego, a objawy utrzymują się przez ponad 3 miesiące.

Do niedawna leczenie profilaktyczne migreny opierało się na doustnej farmakoterapii, która u większości chorych miała niską skuteczność lub wywoływała istotne działania niepożądane, uniemożliwiające jej stosowanie. Pojawienie się przeciwciał monoklonalnych w leczeniu migreny jest wielkim przełomem. Są one odwrotnością wcześniej stosowanych terapii, to leki o wysokiej skuteczności, dobrze tolerowane przez pacjentów.

Piśmiennictwo

1. The International Classification of Headache Disorders. 3rd ed. Cephalalgia. 2018; 38(1): 1-211.
2. American Headache Society. The American Headache Society position statement on integrating new migraine treatments into clinical practice. Headache. 2019; 59(1): 1-18.
3. Stępień A, Kozubski W, Rożniecki JJ et al. Migraine treatment recommendations developed by an Expert Group of the Polish Headache Society, the Headache Section of the Polish Neurological Society, and the Polish Pain Society. Neurol Neurochir Pol. 2021; 55(1): 33-51.
4. Lipton RB. Tracing transformation: chronic migraine classification, progression and epidemiology. Neurology. 2009; 72: 3-7.
5. Domitrz I, Kozubski W. Rekomendacje diagnostyczno-terapeutyczne postępowania w migrenie. PPN. 2019; suppl B (15): 1-20.
6. Silberstein SD, Dodick DW, Bigal ME et al. Fremanezumab for the Preventive Treatment of Chronic Migraine. N Engl J Med. 2017; 377(22): 2113-22.
7. Kopka M. Przeciwciała monoklonalne przeciw CGRP w leczeniu prewencyjnym migreny. Farmakoterapia w Psychiatrii i Neurologii. 2018; 34(3): 221-9.
8. Charakterystyka produktu leczniczego AJOVY.

AJOVY® fremanezumab

Mniej dni z migreną to początek aktywnego życia

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane – patrz punkt 4.8 ChPL.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO: AJOVY 225 mg, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce; AJOVY 225 mg, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu. **2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY:** Każda ampułko-strzykawka zawiera 225 mg fremanezumabu. Każdy wstrzykiwacz półautomatyczny napełniony zawiera 225 mg fremanezumabu. Fremanezumab jest humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym wytwarzanym metodą rekombinacji DNA w komórkach jajnika chomika chińskiego (ang. *Chinese hamster ovary*, CHO). Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1 ChPL. **3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA:** Roztwór do wstrzykiwań (wstrzyknięcie). Przejrzysty do opalizującego, bezbarwny do lekko żółtego roztwór o pH 5,5 i osmolalności 300-450 mOsm/kg. **4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE: 4.1 Wskazania do stosowania:** Produkt leczniczy AJOVY jest wskazany do stosowania w profilaktyce migreny u osób dorosłych, u których występują co najmniej 4 dni z migreną w miesiącu. **4.2 Dawkowanie i sposób podawania:** Leczenie powinien rozpocząć lekarz z doświadczeniem w rozpoznawaniu i leczeniu migreny. Dawkowanie: Leczenie jest przeznaczone dla pacjentów, u których w momencie rozpoczynania leczenia fremanezumabem występują co najmniej 4 dni z migreną w miesiącu. Dostępne są dwie opcje dawkowania: • 225 mg raz na miesiąc (dawkowanie co miesiąc) lub • 675 mg co trzy miesiące (dawkowanie co kwartał). W przypadku zmiany schematu dawkowania pierwszą dawkę w ramach nowego schematu należy podać w następnym zaplanowanym terminie dawkowania według poprzedniego schematu. Po rozpoczęciu leczenia fremanezumabem można kontynuować jednocześnie stosowane profilaktyczne leczenie migreny, jeśli lekarz przepisujący uzna to za konieczne (patrz punkt 5.1 ChPL). Korzyści wynikające z leczenia należy ocenić po upływie 3 miesięcy od rozpoczęcia leczenia. Wszelkie późniejsze decyzje dotyczące kontynuowania leczenia należy podejmować indywidualnie dla każdego pacjenta. Następnie zaleca się regularne oceny potrzeby kontynuowania leczenia. *Pominięcie dawki:* W razie pominięcia wstrzyknięcia fremanezumabu w planowanym terminie dawkowanie należy wznowić możliwie jak najszybciej, stosując zaleconą dawkę i schemat. Nie należy podawać dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki. *Szczególne grupy pacjentów: Osoby w podeszłym wieku:* Dostępne są ograniczone dane na temat stosowania fremanezumabu u pacjentów w wieku ≥ 65 lat. Zgodnie z wynikami analizy farmakokinetyki populacyjnej modyfikacja dawki nie jest wymagana (patrz punkt 5.2 ChPL). *Zaburzenia czynności nerek lub wątroby:* U pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności nerek lub wątroby modyfikacja dawki nie jest konieczna (patrz punkt 5.2 ChPL). *Dzieci i młodzież:* Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego AJOVY u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. Dane nie są dostępne. Sposób podawania: Podanie podskórne. Produkt leczniczy AJOVY jest przeznaczony wyłącznie do wstrzyknięć podskórnych. Nie należy go podawać drogą dożylną ani domięśniową. Produkt leczniczy AJOVY może być wstrzykiwany w okolice brzucha, ud lub górne części ramion, w miejsce gdzie skóra nie jest tkliwa, zasiniona, zaczerwieniona ani stwardniała. W przypadku wielokrotnych wstrzyknięć należy zmieniać miejsca wstrzyknięć. Pacjenci poinstruowani przez fachowy personel medyczny w zakresie techniki samodzielnego wstrzykiwania podskórnego mogą sami wstrzykiwać sobie produkt leczniczy. Szczegółowe instrukcje dotyczące podawania, patrz punkt 6.6 ChPL. **4.3 Przeciwwskazania:** Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1 ChPL. **4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania:** Identyfikowalność: W celu poprawienia identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zapisać nazwę i numer serii podawanego produktu. Ciężkie reakcje nadwrażliwości: Reakcje anafilaktyczne zgłaszano rzadko w związku ze stosowaniem fremanezumabu (patrz punkt 4.8 ChPL). Większość reakcji wystąpiła w ciągu 24 godzin od podania, chociaż niektóre reakcje były opóźnione. Należy ostrzec pacjentów o objawach związanych z reakcjami nadwrażliwości. Jeśli wystąpi ciężka reakcja nadwrażliwości, należy wdrożyć odpowiednie leczenie i przerwać podawanie fremanezumabu (patrz punkt 4.3 ChPL). Ciężkie choroby układu sercowo-naczyniowego: Pacjenci z niektórymi ciężkimi chorobami układu sercowo-naczyniowego byli wykluczeni z badań klinicznych (patrz punkt 5.1 ChPL). Dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania u tych pacjentów nie są dostępne. Substancje pomocnicze: Produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na dawkę, to znaczy produkt leczniczy uznaje się za „wolny od sodu". **4.8 Działania niepożądane:** Podsumowanie profilu bezpieczeństwa: W badaniach rejestracyjnych produkt leczniczy AJOVY stosowało łącznie ponad 2500 pacjentów (ponad 1900 pacjento-lat). Ponad 1400 pacjentów leczono przez co najmniej 12 miesięcy. Do często zgłaszanych działań niepożądanych produktu leczniczego należały miejscowe reakcje w miejscu wstrzyknięcia [ból (24%), stwardnienie (17%), rumień (16%) i świąd (2%)]. Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych: Działania niepożądane produktu leczniczego obserwowane w badaniach klinicznych oraz zgłaszane po wprowadzeniu produktu do obrotu przedstawiono zgodnie z klasyfikacją układów i narządów MedDRA. W obrębie każdej kategorii częstości występowania, działania niepożądane produktu leczniczego zestawiono w kolejności malejącej ciężkości. Kategorie częstości występowania oparto na następującej konwencji: bardzo często (≥ 1/10); często (≥ 1/100 do < 1/10); niezbyt często (≥ 1/1000 do < 1/100); rzadko (≥ 1/10 000 do < 1/1000); bardzo rzadko (< 1/10 000). W obrębie każdej klasy układów i narządów działania niepożądane produktu leczniczego zostały uporządkowane według częstości występowania, przy czym jako pierwsze wymieniono najczęstsze działania niepożądane. Zidentyfikowano następujące działania niepożądane dotyczące produktu leczniczego AJOVY (patrz tabela 1).

Tabela 1: Działania niepożądane

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Częstość występowania	Działanie niepożądane
Zaburzenia układu immunologicznego	Niezbyt często	Reakcje nadwrażliwości, takie jak wysypka, świąd, pokrzywka i obrzęk
	Rzadko	Reakcja anafilaktyczna
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Bardzo często	Ból w miejscu wstrzyknięcia
		Stwardnienie w miejscu wstrzyknięcia
		Rumień w miejscu wstrzyknięcia
	Często	Świąd w miejscu wstrzyknięcia
	Niezbyt często	Wysypka w miejscu wstrzyknięcia

Opis wybranych działań niepożądanych: *Reakcje w miejscu wstrzyknięcia:* Najczęściej obserwowanymi miejscowymi reakcjami w miejscu wstrzyknięcia był ból, stwardnienie i rumień. Wszystkie miejscowe reakcje w miejscu wstrzyknięcia miały charakter przemijający, a ich nasilenie było przeważnie łagodne do umiarkowanego. Ból, stwardnienie i rumień zazwyczaj obserwowano bezpośrednio po wstrzyknięciu, podczas gdy świąd i wysypka pojawiały się w ciągu mediany czasu wynoszącej, odpowiednio, 24 i 48 godzin. Wszystkie reakcje w miejscu wstrzyknięcia ustępowały najczęściej w ciągu kilku godzin lub dni. Reakcje w miejscu wstrzyknięcia zasadniczo nie wymagały odstawienia produktu leczniczego. *Ciężkie reakcje nadwrażliwości:* Reakcje anafilaktyczne zgłaszano rzadko. Reakcje występowały w większości w ciągu 24 godzin od podania, chociaż niektóre były opóźnione. *Immunogenność:* W badaniach kontrolowanych placebo u 0,4% pacjentów (6 z 1701) leczonych fremanezumabem wykształciły się przeciwciała przeciwlekowe. Miano tych przeciwciał było niskie. U jednego z tych 6 pacjentów wykształciły się przeciwciała neutralizujące. W trakcie 12-miesięcznego leczenia przeciwciała przeciwlekowe wykryto u 2,3% pacjentów (43 z 1888), a u 0,95% pacjentów wykształciły się przeciwciała neutralizujące. Wykształcenie przeciwciał przeciwlekowych nie wpływało na bezpieczeństwo stosowania ani skuteczność fremanezumabu. Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych: Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych: Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa, tel.: +48 22 49 21 301, faks: +48 22 49 21 309, strona internetowa: https://smz.ezdrowie.gov.pl. **7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU:** TEVA GmbH, Graf-Arco-Str. 3, 89079 Ulm, Niemcy. **8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU:** *Ampułko-strzykawka:* EU/1/19/1358/001 – 1 ampułko-strzykawka; EU/1/19/1358/002 – 3 ampułko-strzykawki. *Wstrzykiwacz:* EU/1/19/1358/003 – 1 wstrzykiwacz półautomatyczny napełniony; EU/1/19/1358/004 – 3 wstrzykiwacze półautomatyczne napełnione. Wydane przez Komisję Europejską. **10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO:** Maj 2022. Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków, http://www.ema.europa.eu. **Kategoria dostępności:** Rpz – produkt wydawany z przepisu lekarza do zastrzeżonego stosowania. **Informacji udziela:** Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o., ul. Osmańska 12, 02-823 Warszawa, tel.: +48 22 345 93 00, www.teva.pl. Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków, http://www.ema.europa.eu. **Odpłatność dla pacjenta:** w ramach programu lekowego produkt leczniczy AJOVY 225 mg, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce bezpłatny dla pacjenta. Na podstawie Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 20 kwietnia 2023 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 maja 2023 r. Charakterystyka Produktu Leczniczego dostępna na stronie www.tevamed.pl.

1. Aktualna treść programu lekowego B.133. PROFILAKTYCZNE LECZENIE CHORYCH NA MIGRENĘ PRZEWLEKŁĄ (ICD-10: G43) zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 20 kwietnia 2023 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 maja 2023 r., dostępnym pod linkiem: https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenia-ministra-zdrowia-lista-lekow-refundowanych.
2. https://www.ema.europa.eu/en/medicines, dostęp z dnia 30 maja 2023 r.
3. Charakterystyka Produktu Leczniczego AJOVY® 225 mg z maja 2022 r.

AJO-PL-00188-05-23

teva

Migtan
sumatryptan

Nazwa produktu leczniczego. MIGTAN, 50 mg, tabletki powlekane, MIGTAN, 100 mg, tabletki powlekane. **Skład jakościowy i ilościowy.** Jedna tabletka powlekana zawiera 50 mg sumatryptanu *(Sumatriptanum)* w postaci sumatryptanu bursztynianu. Substancja pomocnicza o znanym działaniu: jedna tabletka powlekana zawiera 22,5 mg laktozy jednowodnej. Jedna tabletka powlekana zawiera 100 mg sumatryptanu *(Sumatriptanum)* w postaci sumatryptanu bursztynianu. Substancja pomocnicza o znanym działaniu: jedna tabletka powlekana zawiera 45 mg laktozy jednowodnej. **Postać farmaceutyczna.** Tabletka powlekana. Tabletki 50 mg: obustronnie wypukłe tabletki powlekane w kształcie kapsułek barwy brzoskwiniowej. Tabletki 100 mg: białe, obustronnie wypukłe tabletki powlekane w kształcie kapsułek. **Wskazania do stosowania.** Lek MIGTAN jest wskazany w doraźnym leczeniu napadów migreny z aurą lub bez aury. **Dawkowanie i sposób użycia.** Ogólne zalecenia dotyczące stosowania i podawania. Produktu leczniczego MIGTAN nie należy stosować zapobiegawczo. Sumatryptan stosuje się w monoterapii w doraźnym leczeniu napadów migreny i nie powinien być podawany jednocześnie z ergotaminą lub pochodnymi ergotaminy (w tym z metyzergidem). Produkt MIGTAN należy przyjąć możliwe jak najszybciej po wystąpieniu pierwszych objawów napadu migreny, lecz produkt ten podany w dowolnym stadium napadu jest równie skuteczny. *Dorośli*: Zalecana dawka produktu leczniczego MIGTAN to jedna tabletka 50 mg. U niektórych pacjentów może być konieczne zastosowanie dawki 100 mg. Jeśli pacjent nie reaguje na leczenie po zastosowaniu pierwszej dawki produktu leczniczego MIGTAN, nie należy przyjmować drugiej dawki podczas tego samego napadu. Produkt MIGTAN może być przyjęty w trakcie kolejnych napadów. Jeśli pacjent zareaguje na pierwszą dawkę, lecz objawy nawracają, druga dawka może być podana w ciągu następnych 24 godzin pod warunkiem, że minimalny odstęp pomiędzy dwiema kolejnymi dawkami wynosi 2 godziny i nie zostanie przyjęte więcej niż 300 mg w ciągu 24 godzin. *Dzieci i młodzież:* Dzieci (w wieku poniżej 12 lat). Nie należy stosować sumatryptanu w postaci tabletek powlekanych u dzieci w wieku poniżej 12 lat, ponieważ nie przeprowadzono badań dotyczących jego stosowania w tej grupie wiekowej. *Młodzież* (w wieku od 12 do 17 lat). W badaniach klinicznych przeprowadzonych u młodzieży nie można było wykazać skuteczności sumatryptanu w postaci tabletek powlekanych w tej grupie wiekowej. Dlatego nie zaleca się stosowania produktu MIGTAN u młodzieży. *Osoby w podeszłym wieku (w wieku powyżej 65 lat)*. Doświadczenie w stosowaniu sumatryptanu w postaci tabletek powlekanych u pacjentów w podeszłym wieku jest ograniczone. Chociaż farmakokinetyka w tej populacji pacjentów nie różni się znacząco od farmakokinetyki w populacji osób młodszych, to nie zaleca się stosowania sumatryptanu u pacjentów w wieku powyżej 65 lat dopóki nie będą dostępne dalsze dane kliniczne. Zaburzenia czynności wątroby.U pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby należy rozważyć stosowanie małych dawek w zakresie od 25 mg do 50 mg. Zaburzenia czynności nerek. Stosując produkt MIGTAN u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek należy zachować ostrożność. Sposób podawania: podanie doustne. Tabletki powlekane należy połykać w całości, popijając szklanką wody. **Przeciwwskazania.** Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą. Nie należy stosować produktu MIGTAN u pacjentów po przebytym zawale serca lub u pacjentów z chorobą niedokrwienną serca, dławicą Prinzmetala, chorobą naczyń obwodowych oraz u pacjentów, u których występują objawy wskazujące chorobę niedokrwienną serca. Nie należy stosować produktu MIGTAN u pacjentów z udarem naczyniowym mózgu *(ang. CVA, cerebrovascular accident)* lub przemijającym napadem niedokrwienia mózgu *(ang. TIA, transient ischaemic attack)* w wywiadzie. Nie należy stosować produktu MIGTAN u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby. Stosowanie produktu MIGTAN u pacjentów z umiarkowanym lub ciężkim nadciśnieniem tętniczym oraz łagodnym niekontrolowanym nadciśnieniem tętniczym jest przeciwwskazane. Jednoczesne stosowanie sumatryptanu z ergotaminą lub pochodnymi ergotaminy (w tym metyzergidem) lub jakimkolwiek tryptanem/agonistą receptora 5-hydroksytryptaminy typu 1 (5HT1) jest przeciwwskazane. Równoczesne podawanie sumatryptanu i odwracalnych inhibitorów monoaminooksydazy (np. moklobemidu) lub nieodwracalnych inhibitorów monoaminooksydazy (np. selegiliny) jest przeciwwskazane. Produktu MIGTAN nie należy stosować w ciągu dwóch tygodni od zaprzestania leczenia inhibitorami monoaminooksydazy. **Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**. Produkt MIGTAN zawiera laktozę jednowodną. Nie należy podawać tego produktu pacjentom z rzadko występującymi zaburzeniami dziedzicznymi w postaci nietolerancji galaktozy, niedoborem laktazy typu Lapp lub zespołem złego wchłaniania glukozy i galaktozy. Produkt MIGTAN należy stosować wyłącznie u pacjentów z prawidłowo rozpoznaną migreną. Produkt MIGTAN nie jest wskazany w leczeniu migreny hemiplegicznej, podstawnej lub okoporaźnej. Nie należy stosować dawek większych niż zalecane. Tak jak w przypadku innych terapii migreny, przed rozpoczęciem leczenia bólu głowy u pacjentów bez uprzedniego rozpoznania migreny oraz u pacjentów z migreną, u których występują nietypowe objawy, należy wykluczyć inne potencjalnie ciężkie choroby neurologiczne. Należy pamiętać, że u pacjentów z migreną może nasilić się ryzyko niektórych zdarzeń naczyniowo-mózgowych (np. udar mózgu, przemijający napad niedokrwienia). Po podaniu sumatryptanu może wystąpić przemijający ból oraz uczucie ucisku w klatce piersiowej i gardle, czasami o znacznym nasileniu. Objawy te mogą sugerować chorobę niedokrwienną serca. Nie zaleca się wtedy podawać kolejnych dawek sumatryptanu i należy przeprowadzić właściwą diagnozę stanu klinicznego pacjenta. Produktu MIGTAN nie należy stosować u pacjentów z czynnikami ryzyka choroby niedokrwiennej serca, w tym u pacjentów z cukrzycą, u nałogowych palaczy tytoniu oraz stosujących nikotynową terapię zastępczą bez oceny układu sercowo-naczyniowego. Szczególną ostrożność należy zachować u kobiet po menopauzie i mężczyzn w wieku powyżej 40 lat z czynnikami ryzyka rozwoju choroby niedokrwiennej serca. Należy jednak brać pod uwagę, że przeprowadzone badania nie w każdym przypadku pozwalają prawidłowo zdiagnozować istniejącą chorobę serca oraz to, że bardzo rzadko ciężkie objawy kardiologiczne mogą występować u pacjentów bez współistniejącego schorzenia układu sercowo-naczyniowego. Produkt MIGTAN należy stosować ostrożnie u pacjentów z kontrolowanym nadciśnieniem tętniczym, gdyż u niektórych pacjentów obserwowano przemijający wzrost ciśnienia tętniczego i obwodowego oporu naczyniowego. Po dopuszczeniu sumatryptanu w postaci tabletek powlekanych do obrotu rzadko zgłaszano występowanie zespołu serotoninowego (obejmującego zmiany stanu psychicznego, zaburzenia wegetatywne i zaburzenia nerwowo-mięśniowe) podczas jednoczesnego stosowania sumatryptanu i selektywnych inhibitorów wychwytu zwrotnego serotoniny *(ang. SSRI, selective serotonin reuptake inhibitors)*. Wystąpienie zespołu serotoninowego zgłaszano po jednoczesnym stosowaniu leków z grupy tryptanów i inhibitorów wychwytu zwrotnego serotoniny i noradrenaliny (ang. SNRI, serotonin noradrenaline reuptake inhibitors). Jeśli jednoczesne leczenie produktem MIGTAN oraz lekami z grupy SSRI/SNRI jest klinicznie uzasadnione, zaleca się odpowiednią obserwację pacjenta. Produkt MIGTAN należy stosować z ostrożnością u pacjentów ze schorzeniami, które mogą istotnie zaburzać wchłanianie, metabolizm lub wydalanie leków, np. zaburzenia czynności wątroby lub nerek. Należy zachować ostrożność stosując produkt MIGTAN u pacjentów z napadami drgawek lub z innymi czynnikami ryzyka obniżającymi próg drgawkowy, ponieważ zgłaszano występowanie drgawek po zastosowaniu sumatryptanu. Po podaniu produktu MIGTAN pacjentom ze stwierdzoną nadwrażliwością na sulfonamidy mogą wystąpić reakcje alergiczne. Mogą mieć one różne nasilenie, od zmian skórnych do wstrząsu anafilaktycznego. Dane dotyczące występowania nadwrażliwości krzyżowej są ograniczone, jednak u tych pacjentów produkt MIGTAN należy stosować z ostrożnością. Działania niepożądane mogą występować częściej podczas jednoczesnego stosowania tryptanów i produktów roślinnych zawierających ziele dziurawca *(Hypericum perforatum)*. Długotrwałe stosowanie jakiegokolwiek leku przeciwbólowego w leczeniu bólu głowy może spowodować nasilenie bólu. Jeśli taka sytuacja wystąpi lub podejrzewa się jej wystąpienie, pacjenta należy poinformować, aby przerwał leczenie i niezwłocznie zasięgnął porady lekarza. U pacjentów, którzy mają częste lub codziennie występujące bóle głowy spowodowane regularnym stosowaniem leków przeciwbólowych lub występujące niezależnie od leczenia należy podejrzewać rozpoznanie bólu głowy spowodowanego nadużywaniem tych leków *(ang. MOH, medication overuse headache)*. Po wprowadzeniu do obrotu sumatryptanu w postaci tabletek powlekanych rzadko opisywano występowanie osłabienia, wzmożenia odruchów i braku koordynacji u pacjentów przyjmujących jednocześnie inhibitor wychwytu zwrotnego serotoniny (SSRI) i sumatryptan. **Działania niepożądane.** Poniżej wymieniono zdarzenia niepożądane z podziałem na poszczególne grupy układowo-narządowe oraz częstość występowania. Częstość występowania określono w następujący sposób: Bardzo często (≥ 10); Często (≥ 1/100 do < 1/10); Niezbyt często (≥ 1/1 000 do < 1/100); Rzadko (≥ 1/10 000 do < 1/1 000); Bardzo rzadko (< 1/10 000). Nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). Niektóre objawy zgłaszane jako działania niepożądane mogą mieć związek z objawami migreny. **Zaburzenia układu nerwowego.** Często: zawroty głowy, senność, zaburzenia czucia, w tym parestezje i niedoczulica. Częstość nieznana: napady drgawek – chociaż niektóre występowały u pacjentów z napadami drgawek stwierdzanymi w wywiadzie lub współistniejącymi czynnikami predysponującymi do ich wystąpienia, oraz u osób bez czynników ryzyka. Drżenie, dystonia, oczopląs, mroczki. **Zaburzenia naczyniowe.** Często: przemijające zwiększenie ciśnienia tętniczego krwi wkrótce po przyjęciu produktu leczniczego. Nagłe zaczerwienienie twarzy. Częstość nieznana: niedociśnienie, zespół Raynauda. **Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia.** Często: duszność. **Zaburzenia żołądka i jelit.** Często: u niektórych pacjentów występowały nudności i wymioty, jednak nie wiadomo, czy miały one związek z zastosowaniem sumatryptanu czy z podstawową chorobą (migreną). Częstość nieznana: niedokrwienne zapalenie okrężnicy, biegunka. Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej Często: uczucie ciężkości (objaw zazwyczaj przemijający, może być silny i występować w różnych częściach ciała, w tym w klatce piersiowej i gardle). Bóle mięśniowe. Częstość nieznana: sztywność karku, bóle stawów. **Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania.** Często: ból, uczucie gorąca, ucisku lub napięcia (objawy zazwyczaj przemijające, mogą być silne i występować w różnych częściach ciała, w tym w klatce piersiowej i gardle). Osłabienie, zmęczenie (objawy te najczęściej mają nasilenie łagodne do umiarkowanego i są przemijające). Badania diagnostyczne. Bardzo rzadko: obserwuje się niewielkie zmiany wartości parametrów czynności wątroby. **Zaburzenia psychiczne.** Częstość nieznana: lęk. Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej. Częstość nieznana: nadmierne pocenie. **Zaburzenia układu immunologicznego.** Częstość nieznana: objawy nadwrażliwości od zmian skórnych (takich jak pokrzywka) do rzadko występującego wstrząsu anafilaktycznego. Zaburzenia oka. Częstość nieznana: migotanie światła, podwójne widzenie, zmiany w polu widzenia. Utrata widzenia, w tym stałe ubytki widzenia. Zaburzenia widzenia mogą być składową napadu migreny. **Zaburzenia serca.** Częstość nieznana: bradykardia, tachykardia, kołatanie serca, zaburzenia rytmu serca, przemijające zmiany niedokrwienne w zapisie EKG, skurcz tętnic wieńcowych, zawał mięśnia sercowego. Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. **Podmiot odpowiedzialny.** Bausch Health Ireland Limited, 3013 Lake Drive, Citywest Business Campus, Dublin 24, D24PPT3, Irlandia. **Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu.** MIGTAN, 50 mg: 20727, MIGTAN, 100 mg: 20728. **Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu i data przedłużenia pozwolenia.** MIGTAN, 50 mg. Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 07.11.2012. Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 09.11.2017. MIGTAN, 100 mg. Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 07.11.2012. Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 09.11.2017. Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany tekstu charakterystyki produktu leczniczego 19.01.2022. **Dystrybucja i marketing.** Bausch Health Poland Sp. z o.o., ul. Przemysłowa 2, 35-959 Rzeszów, tel. 22 627 28 88.

1. Kacprzak A., Domitrz I., Sumatryptan w leczeniu napadu migreny – przegląd piśmiennictwa; Migrena news 2020; 3 (4): 65-70;
2. Dane IQVIA 04/2023.

Na łamach kwartalnika „Migrena News" zamieszczone są prace oryginalne, poglądowe i inne z zakresu problematyki jednostki chorobowej, jaką jest migrena.

Prawa autorskie

Przyjmując pracę do druku, wydawca nabywa na zasadzie wyłączności prawa autorskie do wydrukowanych prac (w tym prawo do wydawania drukiem, na nośnikach elektronicznych oraz w Internecie). Dopuszcza się jedynie drukowanie streszczeń bez zgody wydawcy.

Format prac

- Objętość (łącznie z piśmiennictwem, tabelami i rycinami) nie powinna przekraczać 10 standardowych stron w przypadku prac oryginalnych, doświadczalnych i klinicznych, 7 w przypadku prac kazuistycznych, 12 w przypadku prac poglądowych, 5 w przypadku pozostałych prac.
- Prace powinny być nadesłane e-mailem na adres redakcji: izabela.domitrz@wum.edu.pl
- Prosimy o zachowanie następujących zasad formatowania tekstu: wielkość czcionki 12 punktów, odstępy między wierszami 1,5 linii, margines lewy 2 cm, margines prawy 3 cm.
- Na pierwszej stronie pracy należy podać:
  - pełne imię i nazwisko autora (autorów),
  - tytuł pracy (polski i angielski),
  - streszczenie i słowa kluczowe (polskie i angielskie),
  - pełną nazwę ośrodka (ośrodków), z którego (których) praca pochodzi,
  - tytuł naukowy oraz imię i nazwisko kierownika ośrodka,
  - adres, na jaki autor życzy sobie otrzymywać korespondencję, wraz z tytułem naukowym, pełnym imieniem i nazwiskiem oraz numerem telefonu (prosimy o zaznaczenie, czy autor wyraża zgodę na publikację numeru telefonu) i adresem poczty elektronicznej.
- Streszczenie powinno zawierać ok. 150–250 słów. Nie należy stosować skrótów. Po streszczeniu należy podać słowa kluczowe (3–5) w językach polskim i angielskim.
- Do pracy należy dołączyć zgodę wszystkich autorów na publikację. Zgoda na publikację jest równoznaczna z oświadczeniem autorów, że praca nie była publikowana w całości w innym czasopiśmie medycznym.
- Tekst pracy oryginalnej powinien się składać z następujących części: wstęp, cel pracy, materiał i metody, wyniki, omówienie, wnioski, piśmiennictwo, ryciny i opisy do nich. Wszystkie skróty muszą być wyjaśnione w artykule przy ich pierwszym użyciu, a także dodatkowo w każdym opisie wszystkich tabel i rycin w obydwu wersjach językowych.
- W pracy nie należy podawać nazw handlowych produktów leczniczych.

Piśmiennictwo

- Piśmiennictwo powinno być ułożone według kolejności cytowania w pracy. Liczba cytowanych prac w przypadku prac oryginalnych i poglądowych nie powinna przekraczać 25 pozycji.
- Przy opisach artykułów z czasopism należy podać: nazwisko autora, pierwszą literę imienia (przy większej niż 3 liczbie autorów podaje się tylko pierwszych trzech i adnotację „et al"), tytuł pracy, skrót tytułu czasopisma, rok wydania, numer tomu (rocznika), numery stron, na których zaczyna się i kończy artykuł. Należy zachować zapis i interpunkcję ściśle według poniższego przykładu: Kowalski J. Zasady publikacji prac naukowych. Migrena News. 2018; 1(1): 32.
- Przy opisach książek należy podać: nazwisko autora, pierwszą literę imienia, tytuł, oznaczenie kolejności wydania, wydawnictwo, miejsce i rok wydania, numery stron; przy pracach zbiorowych nazwisko redaktora odpowiedzialnego podaje się po tytule książki i skrócie „ed" . Należy zachować zapis i interpunkcję ściśle według poniższego przykładu: Kowalski J. Zasady publikacji prac naukowych. Medical Education, Warszawa 2013: 354-66.

Zdjęcia, grafiki

- Jeśli zdjęcia i grafiki mają rozmiar większy niż 8 MB, powinny być nadesłane na adres Redakcji w jednym z podanych formatów: *.jpg, *.eps, *.bmp, *.gif, *.tif, *.cdr, *.ai.
- Materiały skanowane powinny mieć rzeczywisty rozmiar, jaki ma być użyty w publikacji, oraz rozdzielczość 300 dpi.
- Wszystkie dostarczone materiały powinny być dokładnie opisane.

Sumamigren
sumatriptanum

Sumamigren *(Sumatriptanum)*. **Skład i postać:** Sumamigren, 50 mg: każda tabletka powlekana zawiera 50 mg sumatryptanu (Sumatriptanum) w postaci 70 mg bursztynianu sumatryptanu. Substancje pomocnicze o znanym działaniu: laktoza jednowodna (123,5 mg w każdej tabletce powlekanej), lak czerwieni koszenilowej (E 124). Sumamigren, 100 mg: każda tabletka powlekana zawiera 100 mg sumatryptanu (Sumatriptanum) w postaci 140 mg bursztynianu sumatryptanu. Substancja pomocnicza o znanym działaniu: laktoza jednowodna (247 mg w każdej tabletce powlekanej). Tabletka powlekana Sumamigren, 50 mg: tabletki powlekane, podłużne, obustronnie wypukłe, barwy jasnoróżowej, z linią. Linia na tabletce nie jest przeznaczona do przełamywania tabletki. Sumamigren, 100 mg: Tabletki powlekane, podłużne, obustronnie wypukłe, barwy białej. **Wskazania:** Doraźne zwalczanie napadów migreny. **Dawkowanie i sposób podawania:** Sumamigren jest dostępny w postaci tabletek powlekanych 50 mg i 100 mg. Sumatryptanu nie należy stosować profilaktycznie. Sumatryptan jest wskazany do leczenia napadu migreny jako jedyny lek i nie należy go podawać jednocześnie z ergotaminą lub pochodnymi ergotaminy (włącznie z metyzergidem). Lek należy stosować jak najszybciej po wystąpieniu napadu migreny. Jest on również skuteczny po zastosowaniu w dowolnym stadium napadu bólu. Dorośli. Zalecaną doustną dawką sumatryptanu jest 50 mg. U niektórych pacjentów wymagane jest podanie dawki 100 mg. W przypadku nie ustąpienia objawów po podaniu jednorazowej dawki leku, podczas trwania tego samego napadu migreny, nie należy przyjmować kolejnej dawki sumatrypatanu, można zastosować paracetamol, kwas acetylosalicylowy lub niesteroidowe leki przeciwzapalne. Następną dawkę sumatryptanu można przyjąć podczas kolejnego napadu. Jeżeli zastosowanie jednorazowej dawki leku spowodowało ustąpienie objawów, jednak napad migreny powrócił, drugą dawkę sumatryptanu można przyjąć w ciągu kolejnych 24 godzin, pod warunkiem, co najmniej 2-godzinnego odstępu pomiędzy dwiema dawkami. Nie należy stosować dawki większej niż 300 mg w ciągu 24 godzin. Tabletki należy połykać w całości popijając wodą. Dzieci i młodzież. Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania sumatryptanu w postaci tabletek powlekanych u dzieci w wieku poniżej 10 lat nie zostało ustalone. Brak jest danych klinicznych dla tej grupy wiekowej. W badaniach klinicznych nie wykazano skuteczności i bezpieczeństwa stosowania sumatryptanu w postaci tabletek powlekanych u dzieci w wieku od 10 do 17 lat. Dlatego nie zaleca się stosowania sumatryptanu w postaci tabletek powlekanych u dzieci w wieku od 10 do 17 lat. Pacjenci w podeszłym wieku (powyżej 65 lat). Dane na temat stosowania sumatryptanu w postaci tabletek u pacjentów w wieku powyżej 65 lat są ograniczone. Nie wykazano znaczących różnic w farmakokinetyce między tą grupą badanych, a osobami młodszymi. Do czasu zebrania szczegółowych danych klinicznych stosowanie sumatryptanu w tej grupie pacjentów nie jest zalecane. U pacjentów z łagodnymi i umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby, maksymalna dawka dobowa wynosi 50 mg. **Przeciwwskazania:** Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą. Nie stosować w zapobieganiu napadom migrenowym. Nie stosować u pacjentów w wieku poniżej 18 lub powyżej 65 lat. Sumatryptanu nie należy stosować u pacjentów po przebytym zawale mięśnia sercowego lub z chorobą niedokrwienną serca, dusznicą Prinzmetala, chorobą naczyń obwodowych lub objawami przedmiotowymi i podmiotowymi wskazującymi na chorobę niedokrwienną serca. Sumatryptanu nie należy stosować u pacjentów z udarem mózgu lub przemijającym mózgowym napadem niedokrwiennym w wywiadzie. Nie stosować u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby. Stosowanie sumatryptanu u pacjentów z umiarkowanym i ciężkim nadciśnieniem tętniczym oraz z łagodnym niekontrolowanym nadciśnieniem tętniczym jest przeciwwskazane. Jednoczesne stosowanie sumatryptanu i ergotaminy lub jej pochodnych (w tym metyzergidu) lub jakiegokolwiek leku z grupy tryptanów lub innych agonistów receptora 5-HT1 jest przeciwwskazane. Stosowanie sumatryptanu jednocześnie z inhibitorami monoaminooksydazy (IMAO) jest przeciwwskazane. Sumatryptanu nie wolno stosować przez dwa tygodnie od zaprzestania stosowania inhibitorów monoaminooksydazy. **Ostrzeżenia i zalecane środki ostrożności:** Sumatryptan należy stosować tylko u pacjentów po dokładnym rozpoznaniu migreny. Sumatryptan nie jest wskazany u pacjentów z migreną hemiplegiczną, podstawną lub okoporaźną. U pacjentów z bólem głowy typu migrenowego, u których wcześniej nie rozpoznano migreny oraz u pacjentów z uprzednio rozpoznaną migreną, ale z nietypowym obrazem danego napadu bólu głowy, należy brać pod uwagę inną przyczynę dolegliwości – pochodzenia neurologicznego. Należy pamiętać, że pacjenci, u których występuje migrena, mogą należeć do osób z grupy ryzyka wystąpienia naczyniopochodnego uszkodzenia mózgu, jak np. przemijający mózgowy napad niedokrwienny czy udar mózgu. Po podaniu sumatryptanu może wystąpić przemijający ból oraz uczucie ucisku w klatce piersiowej i gardle, czasami o znacznym nasileniu. Objawy te mogą wskazywać na chorobę niedokrwienną serca. W razie ich wystąpienia, zaleca się odstawienie leku i wykonanie odpowiednich badań. Sumatryptanu nie należy stosować u pacjentów z grupy ryzyka wystąpienia choroby niedokrwiennej serca, w tym pacjentów palących tytoń lub stosujących substytuty nikotyny bez uprzedniej oceny stanu układu krążenia. Szczególną ostrożność należy zachować u kobiet po menopauzie oraz u mężczyzn w wieku powyżej 40 lat, których także zalicza się do grupy ryzyka. Należy jednak wziąć pod uwagę, że nie w każdym przypadku przeprowadzone badania pozwalają prawidłowo zdiagnozować istniejącą chorobę serca, oraz to, że w bardzo rzadkich przypadkach ciężkie objawy sercowe mogą wystąpić bez współistniejącego schorzenia układu sercowo-naczyniowego. Sumatryptan należy stosować ostrożnie u pacjentów z łagodnym kontrolowanym nadciśnieniem, gdyż u niewielkiego odsetka pacjentów obserwowano przejściowe zwiększenie ciśnienia krwi i zwiększenie obwodowego oporu naczyniowego. Podczas jednoczesnego stosowania sumatryptanu i selektywnych inhibitorów wychwytu zwrotnego serotoniny (SSRI) odnotowano wystąpienie zespołu serotoninowego [w tym zmiany stanu psychicznego, niestabilność układu autonomicznego (np. niemiarowe tętno lub wahania ciśnienia tętniczego krwi, tachykardia, obfite pocenie się i zaburzenia rytmu serca) oraz zaburzenia nerwowo-mięśniowe]. Wystąpienie zespołu serotoninowego (choroby mogącej zagrażać życiu) odnotowano także po jednoczesnym stosowaniu tryptanów z inhibitorami wychwytu zwrotnego serotoniny i noradrenaliny (SNRI), a także z buprenorfiną. Jeżeli jednoczesne leczenie sumatryptanem i lekami z grupy SSRI lub SNRI lub buprenorfiną jest klinicznie uzasadnione zaleca się odpowiednią, uważną obserwację pacjenta (patrz punkt 4.5). Jeśli podejrzewa się występowanie zespołu serotoninowego, należy rozważyć zmniejszenie dawki lub przerwanie leczenia, w zależności od nasilenia objawów. Sumatryptan należy podawać ostrożnie pacjentom, u których można spodziewać się zmian we wchłanianiu, metabolizmie lub wydalaniu leku np. z łagodnymi czy umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby lub zaburzeniami nerek. Sumatryptan należy stosować z dużą ostrożnością u pacjentów, u których stwierdzano napady drgawek lub czynniki ryzyka obniżające próg drgawkowy. U pacjentów z nadwrażliwością na sulfonamidy po podaniu sumatryptanu mogą wystąpić objawy alergii o różnym nasileniu, od zmian skórnych do wstrząsu anafilaktycznego. Informacje na ten temat są ograniczone, niemniej jednak należy zachować ostrożność u tych pacjentów. Podczas jednoczesnego stosowania sumatryptanu i preparatów zawierających ziele dziurawca (Hypericum perforatum) działania niepożądane mogą występować częściej. Długotrwałe stosowanie jakichkolwiek leków przeciwbólowych może spowodować nasilenie bólu głowy. Jeśli u pacjenta występuje lub jest podejrzewana taka przyczyna bólu głowy, powinien on odstawić lek i zasięgnąć porady lekarza. U pacjentów, u których występują częste lub codzienne bóle głowy pomimo (lub z powodu) regularnego stosowania leków przeciw tym bólom, należy rozważyć rozpoznanie bólu głowy zależnego od ciągłego stosowania leków. Nie należy stosować dawki większej niż zalecana. Produkt leczniczy zawiera laktozę jednowodną. Produkt leczniczy nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy. Produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na tabletkę, to znaczy produkt uznaje się za „wolny od sodu". Sumamigren 50 mg, tabletki powlekane zawiera lak czerwieni koszenilowej. Produkt leczniczy może powodować reakcje alergiczne. **Działania niepożądane:** Działania niepożądane zostały pogrupowane według częstości występowania, określonej w następujący sposób: bardzo często (≥1/10); często (≥1/100 do <1/10); niezbyt często (≥1/1000 do <1/100); rzadko (≥1/10 000 do <1/1000); bardzo rzadko (<1/10 000), nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). Niektóre z wymienionych działań niepożądanych mogą być objawem migreny. Zaburzenia układu immunologicznego: nieznana - objawy nadwrażliwości od zmian skórnych (jak pokrzywka) do rzadkich przypadków wstrząsu anafilaktycznego. Zaburzenia układu nerwowego: często - zawroty głowy, senność, zaburzenia czucia, w tym parestezje i niedoczulica; nieznana - napady drgawek, które wystąpiły u osób z napadami drgawek stwierdzanymi w przeszłości lub współistniejącymi czynnikami predysponującymi do ich wystąpienia, jak i u osób bez czynników ryzyka. Drżenie, dystonia, oczopląs, mroczek. Zaburzenia oka: nieznana - migotanie światła, podwójne widzenie, zmiany w polu widzenia, utrata widzenia, w tym stałe ubytki widzenia. Zaburzenia widzenia mogą być wywołane także napadem migrenowym. Zaburzenia serca: nieznana - bradykardia, tachykardia, kołatanie serca, zaburzenia rytmu serca, przemijające zmiany niedokrwienne w zapisie EKG, skurcz naczyń wieńcowych, dusznica bolesna, zawał mięśnia sercowego. Zaburzenia naczyniowe: często - przemijające zwiększenie ciśnienia tętniczego krwi wkrótce po podaniu sumatryptanu, nagłe zaczerwienienie, zwłaszcza twarzy; nieznana - niedociśnienie, zespół Raynauda. Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia: często - duszność. Zaburzenia żołądka i jelit: często - u niektórych pacjentów występują nudności i wymioty, ale ich związek z podawaniem sumatryptanu nie jest jasny; nieznana - niedokrwienne zapalenie okrężnicy, biegunka, dysfagia. Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej: często - uczucie ciężkości (objaw zazwyczaj przemijający, może być silny i występować w różnych częściach ciała, w tym w klatce piersiowej i gardle), bóle mięśni; nieznana: sztywność karku, bóle stawów. Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania: często - ból, uczucie gorąca lub zimna, napięcia lub ucisku (objawy te zazwyczaj są przemijające, mogą być silne i występować w różnych częściach ciała, w tym w klatce piersiowej i gardle). Uczucie słabości, zmęczenie (objawy te najczęściej mają nasilenie łagodne do umiarkowanego i są przemijające). Nieznana: ból wywoływany urazem, ból wywoływany zapaleniem. Badania diagnostyczne: bardzo rzadko - niewielkie zmiany wartości parametrów czynności wątroby. Zaburzenia psychiczne: nieznana - lęk. Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej: nieznana - nadmierne pocenie się. Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych; Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa; tel.: +48 22 49 21 301; faks: +48 22 49 21 309; Strona internetowa: https://smz.ezdrowie.gov.pl Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu. **Podmiot odpowiedzialny:** Zakłady Farmaceutyczne Polpharma S.A. Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu leku Sumamigren: 50 mg, 100 mg odpowiednio nr: 8967 i 8968 wydane przez MZ. Lek wydawany na podstawie recepty. ChPL: 2021.02.15.

1. A. Stępień, W. Kozubski, J. Różniecki, I. Domitrz, Leczenie migreny. Zalecenia opracowane przez grupę ekspertów Polskiego Towarzystwa Bólów Głowy, Polskiego Towarzystwa Badania Bólu i Sekcji Badania Bólu Polskiego Towarzystwa Neurologicznego, BÓL 2020, Tom 21, NR 2, S. 11-30, DO I: 10.5604/01.3001.0014.4591
2. ChPL Sumamigren

SUM/350/02-2022

polpharma

Sumamigren
sumatriptanum

MIEJ GO ZAWSZE PRZY SOBIE!

POLSKIE
ZŁOTO

Złoty standard leczenia migreny[1]

bursztynian sumatryptanu

W doraźnym zwalczaniu napadów migreny, w tym również migreny podczas miesiączki[2]

Dostępne opakowania:

100 mg x **6 tabl.** / 50 mg x **6 tabl.**

100 mg x 2 tabl. / 50 mg x 2 tabl.

SUM/350/02-2022

www.abcmigrena.pl/dlalekarzy www.abcmigrena.pl www.facebook.com/migrenazglowy