VOL. 7/NR 1(24)/2024 ISSN: 2544-9516

Polskie Towarzystwo Bólów Głowy

migrena NEWS

KOMENTARZ DO ARTYKUŁU: DOMITRZ I, KOZUBSKI W, BOCZARSKA-JEDYNAK M ET AL. The Polish Experts' Consensus Statement: 2023 Update on new therapies for migraine. AMS. 2024; 1(20): 339-43

DLACZEGO WARTO WYBRAĆ SUMATRYPTAN w leczeniu doraźnym migreny?

FREMANEZUMAB: MECHANIZM DZIAŁANIA, WSKAZANIA I PRZECIWWSKAZANIA do stosowania w ocenie badań klinicznych – obecne zalecenia

STUDIUM PRZYPADKU PACJENTKI Z MIGRENĄ PRZEWLEKŁĄ leczonej onabotulinum toxin type A w programie lekowym B.133 – najważniejsze aspekty I linii leczenia

Migtan
sumatryptan

MIGTAN **dba o kieszeń** każdego pacjenta[1]

Złoty standard leczenia nasilonych napadów migreny[2]

Skrócona informacja o leku:

Mig-PL-2402-203

BAUSCH Health

1. IQVIA Data 01/24; 2. Stępień A, Kozubski W, Rożniecki J, Domitrz I. Leczenie migreny. Zalecenia opracowane przez grupę ekspertów Polskiego Towarzystwa Bólów Głowy, Polskiego Towarzystwa Badania Bólu i Sekcji Badania Bólu Polskiego Towarzystwa Neurologicznego. BÓL 2020; 21 (2): 11–30.

migrena NEWS

Migrena News
Vol. 7/Nr 1(24)/2024: 1-40
ISSN: 2544-9516

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.

SPIS TREŚCI

3 **Słowo wstępne**

5 **Komentarz do artykułu: Domitrz I, Kozubski W, Boczarska-Jedynak M et al. The Polish Experts' Consensus Statement: 2023 Update on new therapies for migraine. AMS. 2024; 1(20): 339-43**
Izabela Domitrz

11 **Dlaczego warto wybrać sumatryptan w leczeniu doraźnym migreny?**
Marta Waliszewska-Prosół

16 **Fremanezumab: mechanizm działania, wskazania i przeciwwskazania do stosowania w ocenie badań klinicznych – obecne zalecenia**
Joanna Bielewicz

25 **Studium przypadku pacjentki z migreną przewlekłą leczonej onabotulinum toxin type A w programie lekowym B.133 – najważniejsze aspekty I linii leczenia**
Katarzyna Kępczyńska

Szanowni Państwo!

Drodzy Czytelnicy!

W aktualnym numerze „Migreny News" przedstawiamy nieco nowości dotyczących leczenia migreny w Polsce. Zwracamy Państwa uwagę na omówienie artykułu „The Polish Experts' Consensus Statement: 2023 Update on new therapies for migraine" opublikowanego na początku br. w „Archives of Medical Science". Omówienie ma na celu wskazanie artykułu jako głosu polskich ekspertów w dyskusji na temat najnowszych możliwości leczenia migreny. Polskie Towarzystwo Bólów Głowy i Sekcja Bólów Głowy Polskiego Towarzystwa Neurologicznego uznają przeciwciała monoklonalne przeciwko CGRP/CGRP-R (podobnie jak eksperci 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.
Przeciwciała anty-CGRP/CGRP-R to obecnie leczenie I-liniowe w migrenie zarówno epizodycznej, jak i przewlekłej, choć warto także zwrócić uwagę na leczenie migreny przewlekłej toksyną botulinową typu A. Ten temat porusza dr Katarzyna Kępczyńska z Kliniki Neurologii Wydziału Lekarsko-Stomatologicznego Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego, omawiając, na podstawie przypadku pacjentki, I-liniowe postępowanie w programie terapeutycznym NFZ – B.133 – Profilaktyczne leczenie migreny przewlekłej. To artykuł bardzo ważny, tym bardziej że ośrodki prowadzące program B.133 otrzymują wiele pytań dotyczących realizacji programu. Warto przypomnieć, że w I linii leczenia w ramach programu B.133 mamy toksynę botulinową typu A, a w II linii leczenia znajdują się dwa przeciwciała monoklonalne: erenumab – przeciwko receptorowi dla CGRP (CGRP-R) oraz fremanezumab – przeciwko CGRP. Należy podkreślić, że zgodnie z zaleceniami krajowymi i międzynarodowymi leczenie w II linii jest równorzędne z lekiem podawanym w I linii, a liniowość w refundowanym programie jest podyktowana względami ekonomicznymi. O samym fremanezumabie możemy dowiedzieć się wiele z doskonałego artykułu opracowanego przez dr Joannę Bielewicz z ośrodka lubelskiego.
Polecamy również Państwa uwadze artykuł napisany przez dr hab. Martę Waliszewską-Prosół z Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu, w którym wracamy do złotego standardu leczenia migreny – sumatryptanu – dlaczego warto go wybrać w leczeniu doraźnym migreny, przekonajmy się, czytając artykuł!
Zachęcam gorąco do lektury!

prof. dr hab. Izabela Domitrz

Migrena News
Vol. 7/Nr 1(24)/2024: (s. 5-8)

KOMENTARZ

Komentarz do artykułu: Domitrz I, Kozubski W, Boczarska-Jedynak M et al. The Polish Experts' Consensus Statement: 2023 Update on new therapies for migraine. AMS. 2024; 1(20): 339-43

Comment on: Domitrz I, Kozubski W, Boczarska-Jedynak M et al. The Polish Experts' Consensus Statement: 2023 Update on new therapies for migraine. AMS. 2024; 1(20): 339-43

prof. dr hab. n. med. i n. o zdr. Izabela Domitrz

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

STRESZCZENIE

Celem artykułu jest omówienie konsensusu polskich ekspertów (Polskiego Towarzystwa Bólów Głowy i Sekcji Bólu Głowy Polskiego Towarzystwa Neurologicznego), którzy w niedawno opublikowanym artykule przedstawili najnowsze możliwości leczenia migreny.

Słowa kluczowe: rekomendacje, migrena, mAbs, CGRP/CGRP-R, antagoniści CGRP-R, gepanty, ONA--BoNTA

ABSTRACT

The aim of the article is to discuss the consensus of Polish experts (Polish Headache Society and Headache Section of the Polish Neurological Society), who in a recently published article presented the latest possibilities of migraine treatment.

Key words: recommendations, migraine, mAbs, CGRP/CGRP-R, CGRP-R antagonists, gepants, ONA--BoNTA

Adres do korespondencji:
prof. dr hab. n. med. i n. o zdr. Izabela Domitrz
Klinika Neurologii, Wydział Lekarsko-Dentystyczny, Warszawski Uniwersytet Medyczny, Szpital Bielański
01-809 Warszawa, ul. Cegłowska 80

Copyright © Medical Education

Zgodnie z rekomendacjami polskich ekspertów klinicznych (Polskiego Towarzystwa Bólów Głowy, Sekcji Bólu Głowy Polskiego Towarzystwa Neurologicznego) dotyczącymi leczenia migreny opublikowanymi przez Stępnia i wsp. w 2021 r. (z aktualizacją w br. – 2024 r.), w których uwzględniono opinie polskich, europejskich i amerykańskich specjalistów, bardzo dobry profil bezpieczeństwa i wysoka skuteczność kliniczna sprawiają, że przeciwciała monoklonalne przeciw CGRP i receptorowi CGRP (CGRP/CGRP-R – mAbs) są lekami pierwszego wyboru w profilaktycznym leczeniu migreny, zarówno w migrenie przewlekłej (CM, *chronic migraine*), jak i w migrenie epizodycznej (EM, *episodic migraine*) z co najmniej 4 dniami z bólem głowy / napadami migreny. Jak dotąd CGRP/CGRP-R – mAbs są umiejscawiane w kolejnej linii po leczeniu toksyną botulinową typu A (ONA-BoNTA) w CM, ale mogą być też lekiem pierwszego wyboru (w klasie A zaleceń) oraz jednocześnie i adekwatnie mogą być lekiem skutecznym, bezpiecznym i pierwszoliniowym wobec dotychczas stosowanych w klasie A zaleceń dotyczących klasycznych doustnych leków profilaktycznych w migrenie, zarówno CM, jak i EM. Podkreślając problem, autorzy omawianej publikacji wskazują w szczególności na wysoką skuteczność oraz bardzo dobry profil bezpieczeństwa i tolerancję nowych leków oddziałujących na CGRP/CGRP-R. Terapie te mogą być stosowane nie tylko przez wiele miesięcy, ale nawet lat. Autorzy wyjaśniają, że stosowanie CGRP/CGRP-R – mAb w profilaktyce migreny jest zatwierdzone u pacjentów w wieku powyżej 18 lat, a obecnie nie ma danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa tego leczenia u dzieci i osób w podeszłym wieku. Nie zaleca się go u kobiet w ciąży i karmiących piersią, u osób z chorobami układu krążenia, nadużywających alkoholu i narkotyków, a także u pacjentów z zaburzeniami psychicznymi.

Autorzy rekomendacji Amerykańskiego Towarzystwa Bólu Głowy (AHS, American Headache Society) opublikowanego w 2021 r. zalecają rozpoczęcie leczenia CGRP/CGRP-R – mAbs jako terapii kolejnego rzutu po nietolerancji lub niewystarczającej odpowiedzi na co najmniej dwa klasyczne doustne leki profilaktyczne (topiramat, kwas walproinowy i jego pochodne, β-adrenolityki, trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne, wenlafaksyna, duloksetyna) – w EM bądź dwa lub więcej tych leków lub ONA-BoNTA – w CM. Europejscy eksperci, wypowiadając się na temat diagnostyki i leczenia migreny, zalecają zarówno przeciwciała monoklonalne, jak i ONA-BoNTA jako terapię trzeciego wyboru – w tym opracowaniu klasyczne doustne leki profilaktyczne w migrenie zostały podzielone na dwie odrębne linie. Niemniej Europejska Federacja Bólów Głowy w wytycznych z 2022 r. sugeruje włączenie CGRP/CGRP-R – mAb jako opcji leczenia pierwszego wyboru. W kontekście uzasadniania liniowości lub jej braku w przypadku leczenia profilaktycznego migreny autorzy omawianego polskiego konsensusu podkreślają skuteczność i tolerancję ONA-BoNTA, powołując się na dostępne publikacje. Pozycjonowanie powyższych niedoustnych opcji terapeutycznych w CM jest kontrowersyjne, ponieważ nie przeprowadzono żadnych bezpośrednich porównawczych badań klinicznych, a jedynie metaanalizy, na których wiarygodne wnioski należy poczekać. Zdecydowanie jednak obie terapie są dobrze tolerowane i lepsze od topiramatu, który również jest skuteczny, ale wiąże się ze znacznie częstszymi zdarzeniami niepożądanymi prowadzącymi do częstego przerywania terapii. Interesująca jest tendencja do stosowania terapii podwójnej (ONA-BoNTA + CGRP/CGRP-R – mAbs) u pacjentów opornych na dotychczasowe leczenie, czyli nieodpowiadających na monoterapię.

Niepowodzenia dotychczasowych klasycznych doustnych terapii profilaktycznych w migrenie wiążą się głównie z nieakceptowalnymi zdarzeniami niepożądanymi, które pojawiają się u ponad 40% pacjentów, ale także z przeciwwskazaniami do stosowania poszczególnych leków. Poza tym wspomniane leki doustne są także zbyt krótko stosowane, często w nieodpowiedniej dawce i z równoczesnym nadużywaniem leków przeciwbólowych, co prowadzi do rozwinięcia bólów głowy związanych z nadużywaniem leków (MOH, *medication overuse headache*). Te ograniczenia oraz badania nad patogenezą i nowymi cząsteczkami doprowadziły do pojawienia się na światowym, europejskim i polskim rynku grupy leków zwanych gepantami, które są antagonistami receptora CGRP. Gepanty to małe cząsteczki niepeptydowe zatwierdzone do leczenia migreny bez aury oraz z aurą. W tej grupie leków obecnie stosuje się doustny ubrogepant (leczenie doraźne), rimegepant (leczenie doraźne i profilaktyczne), atogepant (leczenie profilaktyczne) oraz donosowy zavegepant (do terapii doraźnej). Rimegepant był pierwszym gepantem zarejestrowanym w Europie, w tym w Polsce. Aktualnie w Europie dostępny jest także atogepant. Pozostałe gepanty (ubrogepant i zavegepany) są obecnie dostępne tylko w USA. Gepanty różnią się od tryptanów brakiem negatywnego wpływu na układ sercowo-naczyniowy, a zatem stanowią alternatywę dla tryptanów u pacjentów z czynnikami ryzyka zaburzeń sercowo-naczyniowych. Zaleca się stosowanie gepantów w leczeniu migreny u dorosłych pacjentów, szczególnie z przeciwwskazaniami do stosowania tryptanów, słabą ich tolerancją lub niewystarczającą odpowiedzią na leczenie co najmniej dwoma tryptanami. Współistnienie częstych napadów migreny i MOH po tryptanach jest kolejnym wskazaniem dla gepantów, zwłaszcza że – warto podkreślić i powtórzyć – leki te nie prowadzą do rozwoju MOH, niezależnie od liczby dni, w których były przyjmowane w miesiącu. Gepanty nie są zarejestrowane dla kobiet w ciąży i karmiących. Ze względów

bezpieczeństwa nie zaleca się stosowania rimegepantu u pacjentów z niewydolnością wątroby lub nerek.

Rimegepant przyjmowany doraźnie nie tylko znacznie zmniejsza intensywność bólu głowy w porównaniu z placebo, ale także znacząco zmniejsza inne najbardziej dokuczliwe objawy migreny. Efekt kliniczny jest szybki i osiąga istotność statystyczną już w ciągu godziny. U pacjentów, którzy często stosowali rimegepant, zauważono, że lek nie tylko nie doprowadził do rozwoju MOH, ale także zmniejszył średnią liczbę dni z bólem głowy w miesiącu i miesięcznych dni z migreną. Obserwacja ta leżała u podstaw późniejszych badań klinicznych z rimegepantem w profilaktyce migreny, które zakończyły się dobrymi wynikami i rejestracją tego leku w profilaktycznym leczeniu migreny epizodycznej. Rimegepant jest dostępny w postaci tabletki ODT – rozpuszczalnej w jamie ustnej. Doraźnie lek należy przyjmować w dawce 75 mg. W celach profilaktycznych powinno się stosować 1 tabletkę po 75 mg co drugi dzień. W przypadku napadu migreny w dniu pomiędzy dniami zaplanowanej dawki profilaktycznej pacjent może przyjąć dodatkową tabletkę, ale nie więcej niż 75 mg na dobę. Lek okazał się bezpieczny, dobrze tolerowany i skuteczny, nawet przy długotrwałym stosowaniu [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2020/212728s000lbl.pdf].

Rimegepant jest metabolizowany przez CYP3A4 i CYP2C9 – należy o tym pamiętać w przypadku innych leków stosowanych jednocześnie. Okres półtrwania wynosi 11 h. Rimegepant nie jest zarejestrowany dla dzieci i młodzieży, ale badania kliniczne (z obiecującymi pozytywnymi wynikami przedstawionymi na kongresie Amerykańskiej Akademii Neurologii w 2023 r.) na tych kohortach są w toku.

Atogepant jest drugim gepantem zarejestrowanym w Europie. Lek został zatwierdzony do leczenia profilaktycznego zarówno w migrenie epizodycznej, jak i przewlekłej po dwóch kluczowych badaniach z randomizacją – badaniu ADVANCE (EM) i badaniu PROGRESS (CM). Lek jest dostępny w postaci tabletek w dwóch dawkach – 60 mg – do rutynowego podawania na dobę i 10 mg – u pacjentów ze współistniejącą ciężką niewydolnością nerek, a także w przypadku jednoczesnego stosowania silnych inhibitorów CYP2A4 i OATP. U pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby nie jest konieczne zmniejszenie dawki, jednak w przypadku ciężkiej niewydolności wątroby należy unikać stosowania atogepantu. Jak dotąd nie ma danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania i skuteczności leku u dzieci i młodzieży. Lek nie jest zalecany do stosowania w ciąży, natomiast w leczeniu kobiet karmiących piersią należy brać pod uwagę zarówno przewidywane korzyści dla matki cierpiącej na migrenę i dziecka karmionego piersią, jak i potencjalną szkodę dla dziecka (brak danych z badań u ludzi).

Autorzy omawianego opracowania podkreślają, że zgodnie z wytycznymi europejskimi i amerykańskimi sugeruje się rozpoczęcie leczenia od dużych dawek prostych leków przeciwbólowych lub NLPZ w napadach migreny o łagodnym nasileniu, a od tryptanów bądź gepantów (rimegepant) – w napadach o nasileniu umiarkowanym i ciężkim. Ogólna zasada: „im szybciej, tym lepiej" lub „leczyć, gdy napad jest łagodny", jest rozsądnym podejściem do leczenia napadów migreny i pozwala na osiągnięcie lepszego i szybszego efektu.

Reasumując, w profilaktyce migreny można zastosować dwuliniowe terapie, począwszy od klasycznej profilaktyki doustnej (z co najmniej dwóch różnych grup leków), przechodząc na mAb ukierunkowane na szlak CGRP lub gepanty (rimegepant, atogepant) – w przypadku migreny epizodycznej, lub przechodząc na ONA-BoNTA bądź mAb przeciwko CGRP/CGRP-R albo gepant (atogepant) – w migrenie przewlekłej, w przypadku braku skuteczności, złej tolerancji lub przeciwwskazań. Biorąc jednak pod uwagę liczne dane, zwłaszcza bezpieczeństwo i tolerancję terapii, polscy eksperci sugerują, że warto rozpocząć profilaktykę migreny nie tylko skutecznymi, ale także bezpieczniejszymi i lepiej tolerowanymi terapiami. W związku z tym rozważenie mAb ukierunkowanych na szlak CGRP lub antagonistów receptora CGRP – gepantów (rimegepant bądź atogepant) w przypadku migreny epizodycznej oraz ONA-BoNTA lub mAb anty-CGRP/CGRP-R albo atogepantu – w przypadku migreny przewlekłej jako terapii pierwszego wyboru, może zagwarantować znacznie lepszą zgodność i przestrzeganie terapii oraz długoterminową satysfakcję pacjentów od samego początku leczenia. Strategia ta może być ograniczona ze względu na wyższe koszty nowszych terapii, ale biorąc pod uwagę implikacje farmakoekonomiczne zarówno dla poszczególnych osób, jak i dla krajowego systemu opieki zdrowotnej oraz dla społeczeństwa (m.in. absenteizm, prezenteizm, wysokie koszty leków doraźnych w przypadku częstego ich przyjmowania, rozwijający się MOH, koszty konsultacji, hospitalizacji i procedur medycznych), a także szybką i stałą poprawę jakości życia, zaproponowany w omawianym artykule nowy paradygmat może okazać się znacznie korzystniejszy niż istniejąca tradycyjna strategia terapii liniowych.

Piśmiennictwo powoływane w omawianym artykule

1. 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.
2. Ailani J, Burch RC, Robbins MS. Board of Directors of the American Headache Society. The American Headache Society Consensus Statement: Update on integrating new migraine treatments into clinical practice. Headache. 2021; 61(7): 1021-39.
3. Sacco S, Bendtsen L, Ashina M et al. European Headache Federation guideline on the use of monoclonal antibodies acting on the calcitonin gene related peptide or its receptor for migraine prevention. J Headache Pain. 2019; 20(1): 6.
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. Sacco S, Amin FM, Ashina M et al. European Headache Federation guideline on the use of monoclonal antibodies targeting the calcitonin gene related peptide pathway for migraine prevention – 2022 update. J Headache Pain. 2022; 23(1): 67.
6. Domitrz I, Kozubski W, Rożniecki JJ et al. The Polish Headache Society and the Headache Section of the Polish Neurological Society Consensus Statement: update on new pharmacological therapies for migraine in clinical practice and public medication reimbursement program for chronic migraine. Arch Med Sci. 2022; 18(6): 1705-7.
7. Lu J, Zhang Q, Guo X et al. Calcitonin Gene-Related Peptide Monoclonal Antibody Versus Botulinum Toxin for the Preventive Treatment of Chronic Migraine: Evidence From Indirect Treatment Comparison. Front Pharmacol. 2021; 12: 631204.
8. Giri S, Tronvik E, Linde M et al. Randomized controlled studies evaluating Topiramate, Botulinum toxin type A, and mABs targeting CGRP in patients with chronic migraine and medication overuse headache: A systematic review and meta-analysis. Cephalalgia. 2023; 43(4): 3331024231156922.
9. Burch RC, Ailani J, Robbins MS. The American Headache Society Consensus Statement: Update on integrating new migraine treatments into clinical practice. Headache. 2021; 61(7): 1021-39.
10. Tourias K, Pavitt S. Safety and efficacy of oral calcitonin gene-related peptide receptor antagonists for the acute treatment of migraine in the pediatric population. Presented at the American Academy of Neurology Annual Meeting, 22-27 April 2023, Boston, USA. P9.12-010.
11. Schwedt TJ, Lipton RB, Ailani J et al. Time course of efficacy of atogepant for the preventive treatment of migraine: Results from the randomized, double-blind ADVANCE trial. Cephalalgia. 2022; 42(1): 3-11.
12. Pozo-Rosich P, Ailani J, Ashina M et al. Atogepant for the preventive treatment of chronic migraine (PROGRESS): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet. 2023; 402(10404): 775-85.

JUŻ DOSTĘPNA

RÓŻNE OBLICZA MIGRENY –

JEDNO PROSTE ROZWIĄZANIE

Vydura® 75 mg
liofilizat doustny
rimegepant

Pierwszy i jedyny lek stosowany w LECZENIU napadów migreny oraz w PROFILAKTYCE migreny epizodycznej[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 zbliżony 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 02.06.2023.
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

PP-NNT-POL-0241/11/2023

Pfizer

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 lub z silnymi inhibitorami P-gp. 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** 02.06.2023. 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-0241/11/2023

Migrena News
Vol. 7/Nr 1(24)/2024: (s. 11-15)

ARTYKUŁ POGLĄDOWY

Dlaczego warto wybrać sumatryptan w leczeniu doraźnym migreny?

Why is it worth choosing sumatriptan for the acute treatment of migraine?

dr hab. n. med. Marta Waliszewska-Prosół
Katedra i Klinika Neurologii, Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu

STRESZCZENIE

Migrena jest uwarunkowaną genetycznie, najczęstszą na świecie chorobą neurologiczną. Przebiega ona z epizodycznymi napadami, pomiędzy którymi występuje stałe ryzyko ich rozwoju. Opracowanie leków tryptanowych było jednym z największych osiągnięć w neurologii, a sumatryptan nadal pozostaje złotym standardem w leczeniu napadów migreny. Pomimo dużej skuteczności klinicznej, przede wszystkim w leczeniu napadów o znacznym nasileniu, leki te są wciąż zbyt rzadko stosowane, a obawy pacjentów i lekarzy przed nimi nierzadko prowadzą do nieracjonalnej farmakoterapii i powikłań migreny.

Słowa kluczowe: migrena, pierwotne bóle głowy, tryptany, leczenie doraźne migreny

ABSTRACT

Migraine is a genetically determined neurological disorder that is the most common in the world, with episodic attacks with a constant readiness to develop them in between. The development of triptans was one of the greatest achievements in neurology and sumatriptan remains the gold standard for treating migraine attacks. Despite their high clinical efficacy, especially in the treatment of severe seizures, they are still too rarely used and patients' and doctors' fear of them often leads to irrational pharmacotherapy and migraine complications.

Key words: migraine, primary headache, triptans, acute migraine treatment

Adres do korespondencji:
dr hab. n. med. Marta Waliszewska-Prosół
Katedra i Klinika Neurologii, Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu
50-556 Wrocław, ul. Borowska 213

Copyright © Medical Education

MIGRENA – NIE TYLKO BÓL GŁOWY

Migrena jest najczęstszą chorobą neurologiczną na świecie, dotyka ok. miliarda osób, a w Polsce może na nią chorować nawet 6–7 milionów ludzi. Znacznie obniża ona jakość życia pacjentów i generuje ogromne koszty społeczne [1–3]. Najczęstszą postacią migreny, występującą u ok. 80% chorych, jest migrena bez aury, a sam napad migreny to złożony zespół objawów neurologicznych, na który poza bólem głowy składają się objawy fazy prodromalnej i postdromalnej [1, 3]. Kryteria jej rozpoznania określa trzecia edycja Międzynarodowej Klasyfikacji Bólów Głowy (ICHD-3, *The International Classification of Headache Disorders 3rd edition*) (tab. 1) [4].

Tabela 1. Kryteria ICHD-3 rozpoznania migreny bez aury [4].

A. Co najmniej pięć napadów bólu głowy spełniających kryteria B–D.
B. Napady bólu głowy trwające 4–72 h (nieleczone lub leczone nieskutecznie).
C. Ból głowy wykazuje co najmniej dwie z czterech następujących cech:
1. jest umiejscowiony po jednej stronie
2. ma pulsujący charakter
3. ma umiarkowane lub znaczne nasilenie
4. nasila się w czasie zwykłej aktywności fizycznej lub 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. Inne rozpoznanie ICHD-3 nie opisuje lepiej stwierdzanych zaburzeń.

Migrena z aurą, dawniej nazywana migreną klasyczną, występuje u ok. 20% chorych. Napad rozpoczyna się co najmniej jednym odwracalnym objawem neurologicznym związanym z zaburzeniem czynności kory mózgowej lub pnia mózgu, narastającym w ciągu kilku minut i trwającym nie dłużej niż godzinę [5, 6]. Najczęstszą postacią aury jest aura wzrokowa, znacznie rzadziej występują czuciowa, ruchowa czy przebiegająca pod postacią zaburzeń mowy lub zaburzeń świadomości. Po aurze następuje najczęściej krótkotrwała bezobjawowa przerwa, a następnie rozwija się ból głowy [4–6]. Kryteria rozpoznania migreny z aurą przedstawiono w tabeli 2 [4].

Ogólne zasady leczenia migreny obejmują leczenie doraźne (abortywne), przerywające napad, oraz leczenie profilaktyczne, u pacjentów, u których występują co najmniej 2–4 dni z bólem migrenowym w ciągu miesiąca, napady migreny powodują istotną niesprawność i zastosowano optymalne leczenie przerywające napad [7, 8].

Tabela 2. Kryteria ICHD-3 rozpoznania migreny z aurą [4].

A. Wystąpienie przynajmniej dwóch ataków spełniających kryteria B i C.
B. Jeden lub więcej z poniższych w pełni odwracalnych objawów aury:
1. zaburzenia widzenia
2. zaburzenia czucia
3. zaburzenia mowy i/lub języka
4. zaburzenia ruchowe
5. zaburzenia czynności pnia mózgu
6. zaburzenia czynności siatkówki.
C. Występowanie przynajmniej trzech z poniższych sześciu objawów:
1. przynajmniej jeden z objawów aury rozwija się stopniowo przez ponad 5 min
2. co najmniej dwa objawy aury pojawiają się jeden po drugim
3. każdy pojedynczy objaw aury trwa 5–60 min
4. przynajmniej jeden objaw aury jest jednostronny
5. przynajmniej jeden objaw aury jest dodatni
6. aurze towarzyszy ból głowy lub pojawia się on w ciągu kolejnych 60 min.
D. Nie ma rozpoznania z klasyfikacji ICHD-3 lepiej pasującego do stwierdzonych objawów.

W leczeniu doraźnym zgodnie z większością międzynarodowych wytycznych, w tym również polskich, rekomendowane są paracetamol, niesteroidowe leki przeciwzapalne oraz tryptany. Skuteczność i tolerancja tych leków zależą od cech osobniczych i od nasilenia napadu. W przypadku napadów łagodnych i umiarkowanych rekomendowane są leki nietryptanowe, a w przypadku napadów silnych – tryptany [7, 8]. Jest to jednak pewne uproszczenie, ponieważ w praktyce klinicznej bardzo często trudno przewidzieć siłę napadów, która może być różna u tego samego pacjenta. Ponadto należy pamiętać, że to tryptany są lekami specyficznymi dla migreny, a ich działanie polega nie tylko na łagodzeniu bólu, ale również na eliminowaniu dodatkowych objawów towarzyszących bólowi, takich jak nadwrażliwość zmysłowa czy nudności i wymioty [9, 10].

TRYPTANY

Udział serotoniny w napadzie migreny sugerowano już w latach 60. ubiegłego stulecia na podstawie przełomowych obserwacji zwiększonego wydalania z moczem kwasu 5-hydroksyindolooctowego (metabolitu 5-hydroksytryptaminy, 5-HT) w trakcie napadu [11]. Dalsze dowody uzyskano z dwóch badań, w których stwierdzono uwalnianie 5-HT z płytek krwi podczas napadu, a także zaobserwowano, że wlew 5-HT może złagodzić ból głowy – zarówno wywołany rezerpiną, jak i spontaniczny. Kulminacją tych badań było odkrycie agonistów receptora $5\text{-HT}_{1B/1D}$ [12–14].

Opracowanie sumatryptanu i wprowadzenie go do leczenia w 1991 r. było niewątpliwie jednym z największych osiągnięć neurologii i pozwoliło na stworzenie nowej klasy leków wysoce selektywnych wobec niektórych receptorów 5-HT – stanowiło to niewątpliwy przełom w leczeniu migreny [13, 14]. Leki tryptanowe (potocznie nazywane „tryptanami") mają silną aktywność agonistyczną w odniesieniu do receptora 5-HT_{1B}, który pośredniczy w skurczu naczyń mózgowych, oraz do receptora 5-HT_{1D} [9, 10, 14]. Niektóre leki z tej grupy wykazują powinowactwo do receptora 5-$HT_{1A/1F}$, co stwarza możliwość oddziaływania ośrodkowego, ale jest związane także z częstszym występowaniem działań niepożądanych, takich jak nudności, wymioty, senność i zawroty głowy [15].

Sumatryptan uznawany jest nadal za złoty standard w leczeniu napadu migreny, a jego ugruntowana pozycja w arsenale leków przeciwmigrenowych wynika z tego, że został on przebadany w największej liczbie badań klinicznych. Skuteczność nowych leków tryptanowych jest zawsze oceniana w odniesieniu do niego [16, 17]. Dostępny jest w różnych postaciach, m.in. tabletek, aerozolu donosowego i iniekcji. Skuteczność postaci doustnej oceniano dla dawkowania 25–300 mg, a za dawkę referencyjną, służącą do porównywania z innymi terapiami, uznano 100 mg [18].

Obecnie na świecie dostępnych jest siedem tryptanów i, jak wynika z metaanaliz randomizowanych badań kontrolowanych, ich skuteczność jest porównywalna [16, 17]. Różnice między nimi dotyczą powinowactwa do określonych receptorów, biodostępności, czasu połowicznego rozpadu, postaci farmakologicznej i drogi podania [9, 10, 17]. Różnice te przekładają się na indywidualne oddziaływanie na pacjenta. Charakterystykę farmakokinetyczną tryptanów przedstawiono w tabeli 3.

Tabela 3. Charakterystyka farmakokinetyczna tryptanów [9, 17].

Lek	$t_{1/2}$	t_{max}	Biodostępność (przyjęcie doustne)
Sumatryptan	2,0–3,0 h	2 h	14%
Zolmitryptan*	1,5–2,0 h	3 h	40–50%
Almotryptan	1,5–2,0 h	3 h	70%
Eletryptan	1,0–1,5 h	4 h	50%
Ryzatryptan*	1,0–1,5 h	2 h	45%

* Tryptany obecnie niedostępne w Polsce.

Całkowite uwolnienie od bólu 2 h po przyjęciu 50 mg sumatryptanu uzyskuje się u 27,5% pacjentów, a po przyjęciu 100 mg – u 32,1%. Istotne zmniejszenie się bólu obserwowane jest u ok. 50–60% chorych [19, 20]. Sumatryptan, szczególnie w postaci iniekcji podskórnych, cechuje się wysoką skutecznością i zalecany jest do przerywania ciężkich napadów migreny, które nie zareagowały na wcześniej podany tryptan. Lek podany w tej postaci działa bardzo szybko, a efekt był zauważalny już po blisko 15 min, ale u ok. 40% chorych obserwowano nawroty bólu głowy, co zapewne wynikało z czasu półtrwania leku, aczkolwiek nawrotowość napadów może być również cechą osobniczą [16, 17, 20]. Polskie rekomendacje postępowania w migrenie uwzględniają w klasie A cztery dostępne w naszym kraju tryptany (tab. 4) [8]. Tryptany rekomendowane są do przerywania napadu migreny, a postać podskórna sumatryptanu jest skuteczna również w przerywaniu klasterowego bólu głowy [7, 8].

Tabela 4. Tryptany rekomendowane w leczeniu napadu migreny według polskich wytycznych postępowania w bólach głowy [8].

Nazwa substancji	Dawka jednorazowa	Klasa rekomendacji
Sumatryptan	50–100 mg p.o. 10–20 mg donosowo 6 mg s.c. 25 mg doodbytniczo	A
Zolmitryptan	2,5–5 mg p.o.	A
Almotryptan	6,25–12,5 mg p.o.	A
Eletryptan	40–80 mg p.o.	A
Ryzatryptan	10 mg p.o.	A

DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE, PRZECIWWSKAZANIA I SYTUACJE SZCZEGÓLNE

Sumatryptan, podobnie jak inne tryptany, jest zazwyczaj dobrze tolerowany. Najczęściej obserwowane działania niepożądane są łagodne i obejmują: zawroty głowy, uczucie zmęczenia, zaburzenia koncentracji, nudności i/lub wymioty, senność, parestezje w obrębie kończyn, zaburzenia odczuwania temperatury, ucisk w klatce piersiowej będący objawem skurczu przełyku, a nie niedokrwienia mięśnia sercowego [9, 10, 16].

Stosowanie tryptanów przeciwwskazane jest u pacjentów z wysokim ryzykiem wystąpienia udaru niedokrwiennego mózgu i/lub zawału mięśnia sercowego. Nie powinny one być stosowane również u pacjentów: po przebytym zawale serca lub udarze mózgu, z chorobą wieńcową, niekontrolowanym nadciśnieniem tętniczym i z chorobami naczyniowymi mózgu. Warto jednak podkreślić, że pomimo kilkudziesięciu lat doświadczeń z tymi lekami nie udało się jednoznacznie wykazać, że podwyższają one ryzyko incydentów sercowo-naczyniowych [7, 20, 21].

Przeciwwskazaniami do stosowania tryptanów są rzadkie postacie migreny, takie jak migrena z aurą z pnia mózgu, migrena połowiczoporaźna oraz migrena z przedłużającą się aurą wzrokową [22]. Leki te nie są także zalecane u kobiet w ciąży i karmiących [23]. Z drugiej strony należy podkreślić, że rejestry ciążowe prowadzone wśród kobiet w ciąży leczonych sumatryptanem nie wskazują na większe ryzyko powikłań niż u kobiet z migreną, które nie stosowały tryptanów. Większość ekspertów uważa, iż okazjonalne przyjmowanie sumatryptanu w ciąży i podczas karmienia piersią jest stosunkowo bezpieczne [23–26].

TRYPTANY – WSKAZÓWKI PRAKTYCZNE

Lek doraźny powinien być przyjęty jak najszybciej po pojawieniu się bólu głowy. Nie powinno się przyjmować leku w czasie trwania aury migrenowej, ponieważ nie zwiększa to skuteczności leczenia. Jeśli pierwsza dawka okaże się nieskuteczna, powinno się ją powtórzyć najlepiej do 2 h.

Dawka przyjmowanego leku powinna być adekwatna i leczenie powinno się zaczynać do dawki maksymalnej ze stopniową redukcją do dawki skutecznej. Częstym błędem jest rozpoczynanie leczenia doraźnego od zbyt małej dawki i często powtarzanej, co po pierwsze nie przerywa właściwie napadu, a po drugie zwiększa ryzyko rozwoju bólów głowy spowodowanych nadużywaniem leków.

Nieskuteczność jednego leku z grupy tryptanów nie wyklucza skuteczności innego. Podobnie działania niepożądane czy zła tolerancja występujące po jednym leku nie muszą wystąpić po innym. Odpowiedź na konkretny rodzaj leku jest cechą osobniczą i warto metodą prób i błędów poszukać leku skutecznego dla danego pacjenta, pamiętając o tym, że w przypadku nieskuteczności danego leku warto spróbować użyć go więcej niż raz.

NIEBEZPIECZEŃSTWA SAMOLECZENIA

Przyjmowanie tryptanów częściej niż 10 dni w miesiącu przez kolejne 3 miesiące może prowadzić do powikłania, jakim są bóle głowy spowodowane nadużywaniem leków (MOH, *medication-overuse headache*). Są one trudne do leczenia i znacznie pogarszają rokowanie [27, 28]. Z drugiej strony, w praktyce klinicznej często obserwuje się strach pacjentów i lekarzy przed stosowaniem tryptanów, które postrzegane są jako leki uzależniające i potencjalnie niebezpieczne. W ten sposób chorzy uzależniają się od leków dostępnych bez recepty, często nierekomendowanych i nieskutecznych w napadach migreny, a więc przyjmowanych często i w dużych ilościach. Szczególnie niebezpieczne w tym kontekście są leki tzw. złożone, zawierające kodeinę i kofeinę [28].

Dlatego bardzo istotne jest to, żeby chorujący na migrenę w przypadku nieskuteczności leczenia doraźnego lub częstych napadów wymagających przyjmowania dużej liczby leków przeciwbólowych konsultowali się z lekarzem, a nie leczyli się sami preparatami dostępnymi bez recepty.

PODSUMOWANIE

Opracowanie tryptanów – leków skutecznych i bezpiecznych – było ogromnym postępem w farmakoterapii napadów migreny. Sumatryptan pozostaje złotym standardem w leczeniu napadów migreny, a racjonalna farmakoterapia tryptanami może znacznie poprawić jakość życia chorych na migrenę. Należy pamiętać o zagrożeniach płynących z niewłaściwej terapii migreny, która może skutkować znacznym zwiększeniem częstości napadów, a co za tym idzie zwiększeniem liczby przyjmowanych leków przeciwbólowych i rozwojem bólów głowy z nadużywania leków.

Piśmiennictwo

1. Buse DC, Pozo-Rosich P, Dupont-Benjamin L et al. Impact of headache frequency and preventive medication failure on quality of life, functioning, and costs among individuals with migraine across several European countries: need for effective preventive treatment. J Headache Pain. 2023; 24(1): 115.
2. 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.
3. Ashina M, Katsarava Z, Do TP et al. Migraine: epidemiology and systems of care. Lancet. 2021; 397(10283): 1485-95.
4. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. Cephalalgia. 2018; 38: 1-211.
5. Lai J, Dilli E. Migraine Aura: Updates in Pathophysiology and Management. Curr Neurol Neurosci Rep. 2020; 20(6): 17.
6. Kacprzak A, Domitrz I. Migraine with visual aura – clinical features and differentiation. Migrena News. 2019; 2(5): 45-52.
7. Eigenbrodt AK, Ashina H, Khan S et al. Diagnosis and management of migraine in ten steps. Nat Rev Neurol. 2021; 17(8): 501-14.
8. Domitrz I, Kozubski W. Rekomendacje diagnostyczno-terapeutyczne postępowania w migrenie. Pol Przegl Neurol. 2019; 15(B): 1-18.
9. Chądzyński P, Domitrz I. Triptans – highly effective acute treatment for migraine Patients. Migrena News. 2019; 2(5): 54-8.

10. Straburzyński M. Treatment with triptans in primary care. Migrena News. 2020; 2(9): 27-33.
11. Curran DA, Hinterberger H, Lance JW. Total plasma serotonin, 5-hydroxyindoleacetic acid and p-hydroxy-m-methoxymandelic acid excretion in normal and migrainous subjects. Brain. 1965; 88: 997-1010.
12. Lance JW, Anthony M, Hinterberger H. The control of cranial arteries by humoral mechanisms and its relation to the migraine syndrome. Headache. 1967; 7: 93-102.
13. Goadsby P, Holland P, Martins-Oliveira M et al. Pathophysiology of Migraine: A Disorder of Sensory Processing. Physiol Rev. 2017; 97(2): 553-622.
14. Humphrey PPA, Feniuk W, Perren MJ et al. Serotonin and migraine. Ann NY Acad Sci 1990; 600: 587-8.
15. Kozubski W, Domitrz I. Contemporary concepts of migraine pathoenesis – therapeutic implications. Migrena News. 2019; 2(5): 59-69.
16. Thorlund K, Toor K, Wu P et al. Comparative tolerability of treatments for acute migraine: A network meta-analysis. Cephalalgia. 2017; 37: 965-78.
17. Hutchinson S, Lipton RB, Ailani J et al. Characterization of Acute Prescription Migraine Medication Use. Mayo Clinic Proceedings. 2020; 95: 709-18.
18. Dechant KL, Clissold SP. Sumatriptan: a review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic efficacy in the acute treatment of migraine and cluster headache. Drugs. 1992; 43: 776-98.
19. Ferrari MD, Roon KI, Lipton RB et al. Triptans (serotonin, 5-HT1B/1D agonists) in acute migraine treatment: a meta-analysis of 53 trials. Lancet. 2001; 358: 1668-75.
20. Thorlund K, Mills EJ, Wu P et al. Comparative efficacy of triptans for the abortive treatment of migraine: a multiple treatment comparison meta-analysis. Cephalalgia. 2014; 34(4): 258-67.
21. Hall GC, Brown MM, Mo J et al. Triptans in migraine: the risks of stroke, cardiovascular disease, and death in practice. Neurology. 2004; 62(4): 563-8.
22. Klapper J, Mathew N, Nett R. Triptans in the treatment of basilar migraine and migraine with prolonged aura. Headache. 2001; 41(10): 981-4.
23. Spielmann K, Kayser A, Beck E et al. Pregnancy outcome after anti-migraine triptan use: A prospective observational cohort study. Cephalalgia. 2018; 38: 1081-92.
24. Calhoun AH. Migraine Treatment in Pregnancy and Lactation. Curr Pain Headache Rep. 2017; 21: 46.
25. Davanzo R, Bua J, Paloni G et al. Breastfeeding and migraine drugs. Eur J Clin Pharmacol. 2014; 70: 1313-24.
26. 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.
27. Ashina S, Terwindt GM, Steiner TJ et al. Medication overuse headache. Nat Rev Dis Primers. 2023; 9(1): 5.
28. Wakerley BR. Medication-overuse headache: painkillers are not always the answer. Br J Gen Pract. 2020; 70(691): 58-9.

Migrena News
Vol. 7/Nr 1(24)/2024: (s. 16-22)

ARTYKUŁ POGLĄDOWY

Fremanezumab: mechanizm działania, wskazania i przeciwwskazania do stosowania w ocenie badań klinicznych – obecne zalecenia

Fremanezumab: mechanism of action, indications and contraindications in the light of clinical trials – current recommendations

dr n. med. Joanna Bielewicz
Klinika Neurologii, Uniwersytet Medyczny w Lublinie

STRESZCZENIE

Fremanezumab jest lekiem z grupy przeciwciał monoklonalnych, które stanowią pierwszą, specyficzną, profilaktyczną terapię migreny, hamującą szlaki działania CGRP (*calcitonin gene-related peptide*). Lek ma większą skuteczność niż placebo w leczeniu profilaktycznym migreny epizodycznej z częstymi napadami i w leczeniu migreny przewlekłej. Działanie i skuteczność fremanezumabu zostały ocenione w licznych badaniach klinicznych. Obecnie lek został zarekomendowany przez European Headache Federation jako I linia terapii. Jest on szczególnie dobrą propozycją leczenia dla pacjentów, u których wcześniej zastosowane leki starej generacji zawiodły, oraz dla chorych z migreną przewlekłą i towarzyszącymi bólami głowy z nadużywania leków.

Fremanezumab charakteryzuje się szybkim efektem działania i dogodnym sposobem podawania, co korzystnie wpływa na stosowanie się pacjentów do zaleceń leczniczych. Ma też dobry profil bezpieczeństwa, również u chorych ze schorzeniami towarzyszącymi.

Ponieważ badania nad funkcjami i właściwościami CGRP, zwłaszcza rolą w układzie naczyniowym, wciąż trwają, potrzebna jest dalsza, długotrwała obserwacja skutków działania leku.

Słowa kluczowe: fremanezumab, przeciwciała monoklonalne, migrena przewlekła

Adres do korespondencji:
dr n. med. Joanna Bielewicz
Klinika Neurologii, Uniwersytet Medyczny w Lublinie
20-090 Lublin, ul. Jaczewskiego 8 (SPSK Nr 4)

Copyright © Medical Education

ABSTRACT

Fremanezumab belongs to monoclonal antibodies, which are first, disease-specific, preventive therapeutic option for migraine. It inhibits pathways of CGRP (calcitonin gene-related peptide). Fremanezumab is more effective as placebo for episodic migraine with high frequency attacks and for chronic migraine. Its activity and effectiveness have been yet explored in the numerous clinical trials. Currently European Headache Fedaration recommends fremanezumab as a "first-line" drug. Fremanezumab treatment can be particularly beneficial as the treatment of difficult-to-treat migraine and the treatment of chronic migraine with medication overuse headache.

It has fast therapeutic effect and comfortable mode of application what influence favorably compliance. Function and properties of CGRP are still explored. The next ongoing researchers are needed to assess long-term effectiveness and safety of fremanezumab.

Key words: fremanezumab, monoclonal antibodies, chronic migraine

WSTĘP

W ostatnich dziesięcioleciach wyniki badań naukowych dostarczyły informacji umożliwiających szersze zrozumienie patomechanizmu migreny, w tym rolę neuropeptydu CGRP (*calcitonin gene-related peptide*). To z kolei pozwoliło na rozpoczęcie prac nad pierwszą, specyficzną, profilaktyczną terapią migreny hamującą szlaki działania CGRP [1].

Włókna nerwowe trójdzielne, unerwiające naczynia mózgowe, powstają z neuronów zlokalizowanych w zwoju nerwu trójdzielnego Gassera (GG, *Gasser's ganglion*). Zawiera on CGRP i substancję P (SP), które są uwalniane podczas stymulacji GG. Pobudzanie receptora CGRP ostatecznie powoduje rozszerzenie naczyń wewnątrzmózgowych. Obserwowano wzrost stężenia CGRP podczas fazy bólu w migrenie, bólu klasterowym i przewlekłej napadowej hemikranii. Co więcej, infuzja CGRP prowokuje wystąpienie napadu bólu migrenowego [2]. Stężenie CGRP znacząco zwiększa się podczas napadu bólu i powraca do normy, gdy ból ustępuje. Tryptany, stosowane do przerywania napadu migreny, obniżają stężenie CGRP.

CGRP znajduje się w zakończeniach nerwów czuciowych ośrodkowego, ale też obwodowego układu nerwowego. Występuje w postaci dwóch izoform: α i β, przy czym β zlokalizowana jest przede wszystkim w układzie pokarmowym [3].

MECHANIZM DZIAŁANIA FREMANEZUMABU

Fremanezumab jest humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym (mAb) IgG2Δa, które wiąże ligand CGRP i wykazuje w stosunku do niego wysoką swoistość. Blokuje wiązanie izoform CGRP (α i β) z receptorem CGRP. Nie zostało ściśle określone miejsce działania fremanezumabu. Nie przechodzi on przez barierę krew–mózg, toteż uważa się, że działa obwodowo, na poziomie zwoju trójdzielnego i nocyceptorów opony twardej.

Badania na modelach zwierzęcych wykazały, że fremanezumab hamuje neurony typu HT (*naive high-threshold*), ale nie WDRL (*wide-dynamic range*) w układzie trójdzielno-naczyniowym. Te pierwsze odgrywają rolę w inicjowaniu percepcji bólu głowy, a także w rozwoju zjawiska alodynii i ośrodkowej sensytyzacji [4]. Co więcej, fremanezumab hamuje również aktywację i sensytyzację neuronów HT, będące efektami rozprzestrzeniającej się korowej depresji (CSD, *cortical spread depression*). Lek spowalnia propagację CSD, ale jej nie hamuje [5].

RANDOMIZOWANE, KONTROLOWANE BADANIA KLINICZNE

Analiza randomizowanych, kontrolowanych badań klinicznych (RCTs, *randomized controlled trials*) Halo EM i Halo CM wykazała wyższość fremanezumabu nad placebo pod względem liczby dni z bólem głowy, w tym z migrenowym, zarówno w grupie chorych z migreną epizodyczną z częstymi napadami [6, 7], jak i w grupie z migreną przewlekłą [8, 9] po 12 tygodniach leczenia. Fremanezumab miał istotnie wyższą skuteczność nad placebo w redukowaniu umiarkowanych/ciężkich napadów, poprawiał znamiennie jakość życia i miał bardzo dobry profil bezpieczeństwa z rzadko występującymi działaniami niepożądanymi. Podobne wyniki uzyskano w grupie chorych stosujących dawkę 225 mg podawaną co miesiąc lub 675 mg podawaną co 3 miesiące. Potwierdzenie tych wyników otrzymano w badaniu Halo LTS, które prowadzono przez 12 miesięcy. Obserwowano w nim wzrastający odsetek chorych ze

znaczącą odpowiedzią na leczenie wraz z jego długością stosowania [10].

Analiza retrospektywna Cohena i wsp. [11] wyżej omawianych badań pokazała wyższą skuteczność terapii fremanezumabem, który dodano do jednego z leków profilaktycznych starej generacji stosowanego w stałych, stabilnych dawkach, w stosunku do placebo. Skuteczność oceniano m.in. jako odsetek chorych doświadczających dzięki stosowanej terapii redukcji liczby migrenowych bólów głowy o 50% w miesiącu. W grupie przyjmującej stary lek prewencyjny i fremanezumab było to 40% chorych, a w grupie z placebo 24%.

Wiele ciekawych analiz retrospektywnych przeprowadził zespół profesora Silbersteina. Analiza *post hoc* Silbersteina i wsp. [12] wcześniejszych badań pokazała również istotne zmniejszenie liczby dni z objawami takimi jak nudności, wymioty, fotofobia i fonofobia podczas stosowania fremanezumabu w porównaniu z placebo. Korzystne działanie leku obserwowano już w pierwszym tygodniu [12]. Szybki efekt terapeutyczny i sposób dawkowania może mieć znaczenie dla odpowiedniego stosowania przez chorych zaleceń leczniczych (*compliance*).

Kolejna analiza retrospektywna Silbersteina i wsp. [13] pokazała, że framenuzumab nie powoduje znaczącego efektu sercowo-naczyniowego, z odsetkiem chorych doświadczających nadciśnienia tętniczego, tachykardii lub kołatania serca mniejszym niż 1%. Nie obserwowano również toksycznego uszkodzenia wątroby, anafilaksji czy poważnych reakcji nadwrażliwości. Lek oceniono jako bezpieczny do stosowania profilaktycznego w migrenie epizodycznej i przewlekłej.

Jeszcze jedna analiza *post hoc* Silbersteina i wsp. oceniła jako dobrą skuteczność fremanezumabu u chorych z migreną i z towarzyszącymi bólami z nadużywania leków (MOH, *medication overuse headache*) [14].

Kolejnych ciekawych informacji dostarczyło badanie FOCUS, do którego kwalifikowani byli chorzy z trudną do leczenia migreną epizodyczną z częstymi napadami i chorzy z migreną przewlekłą. Podczas 3-miesięcznej próby zaobserwowano korzystne działanie fremanezumabu u pacjentów, którzy bez powodzenia przyjmowali profilaktycznie przynajmniej dwa leki starej generacji i/lub u których obserwowano działania niepożądane leków starej generacji [15].

Analiza wcześniejszych badań Halo EM i Halo CM oraz FOCUS populacji osób powyżej 60. r.ż. wykazała efektywność i dobrą tolerancję fremanezumabu również w tej grupie [16].

BADANIA KLINICZNE W REALNEJ PRAKTYCE

RCTs są niezbędne do oceny skuteczności i bezpieczeństwa danego leku, co pozwala na ewentualne wprowadzenie preparatu na rynek. Jednak ze względu na określone warunki prowadzenia badań nie uwzględniają one złożonych czynników wpływających na efektywność leku w późniejszej, codziennej praktyce. Dlatego badania kliniczne w realnej praktyce (RWE, *real-world evidence*), które oceniają funkcjonowanie leku, jego skuteczność i efektywność w warunkach poza badaniem klinicznym, czyli w realnych sytuacjach podejmowania decyzji klinicznych, są cennym uzupełnieniem RCTs. Dostarczają informacji przydatnych w planowaniu polityki finansowania leków z państwowego budżetu.

W listopadzie 2023 r. w czasopiśmie „Cephalalgia" pojawiło się podsumowanie częściowych wyników badania RWE dotyczące efektywności, bezpieczeństwa i tolerancji fremanezumabu w leczeniu profilaktycznym migreny [17]. Badanie *Pan-European Real Life* (PEARL; EUPAS35111) jest badaniem IV fazy, prospektywnym, obserwacyjnym, obecnie toczącym się w różnych europejskich populacjach. PEARL to największe badanie RWE dotyczące fremanezumabu. W okresie 12 miesięcy planuje ocenę 1140 pacjentów z migreną epizodyczną, doświadczających przynajmniej 4 dni z napadami miesięcznie, i z migreną przewlekłą. Celem badania jest ustalenie proporcji pacjentów doświadczających przynajmniej 50% redukcji dni z bólem głowy miesięcznie w okresie 6 miesięcy po przyjęciu 1 dawki fremanezumabu. Inne punkty oceny to wpływ fremanezumabu na inne stosowane w migrenie leki profilaktyczne i abortywne, stosowanie się do zaleceń leczniczych, wpływ na jakość życia, ciężkość i czas trwania napadów, zaprzestanie leczenia i ponowne jego rozpoczęcie.

Wyniki prezentowane w listopadzie 2023 r. dotyczyły grupy 500 chorych. Ostateczne dane, na podstawie których można było dokonać oceny, pochodzą od 313 uczestników, z których 23% miało migrenę epizodyczną, a 77% przewlekłą. Ze schorzeń towarzyszących pacjenci najczęściej raportowali występowanie: zaburzeń psychiatrycznych (depresji, niepokoju, bezsenności) – 27,2%, zaburzeń ze strony układu mięśniowo-szkieletowego (ból pleców, fibromialgia) – 17,4%, zaburzeń żołądkowo-jelitowych (refluks żołądkowo-przełykowy, zatwardzenia) – 16,7%, nadciśnienia tętniczego – 9,4%, astmy oskrzelowej – 6,8%. Regularne przyjmowanie leków podawało 86,8% uczestników, przy czym przyjmowanie innych leków poza stosowanymi abortywnie lub profilaktycznie do leczenia migreny zgłaszało 66%. Podsumowując wyniki badania, 55,9% wszystkich pacjentów doznało co najmniej 50% redukcji liczby dni z migrenowym bólem głowy w miesiącu. Takie wskaź-

niki podawało 69,4% chorych z migreną epizodyczną i 51,9% z przewlekłą po 6 miesiącach badania. Redukcję o przynajmniej 50% migrenowych dni w miesiącu podawało więcej niż 50% uczestników po 1, 3, 6, 9 i 12 miesiącach od włączenia fremanezumabu do leczenia. Uczestnicy raportowali również spadek nasilenia bólu głowy podczas ataku, mniejszą liczbę zażywanych leków przerywających napad, poprawę jakości życia ocenianą skalami niepełnosprawności MIDAS (*Migraine Disability Assessment*) i HIT-6 (*6-Item Headache Impact Test*). Lek nie powodował wielu działań niepożądanych. Najczęściej zgłaszano zmiany w miejscu podania leku (5,4% uczestników – zaczerwienienie, 3,3% – swędzenie), a także zatwardzenia (3,1%). 2,2% chorych przerwało leczenie z powodu działań niepożądanych w miejscu wkłucia (n = 5), świądu (n = 4) lub braku oczekiwanego efektu (n = 6). Nie obserwowano niekorzystnych interakcji z lekami przyjmowanymi z powodu migreny lub innych schorzeń. Ocena tolerancji leku była korzystna, co jest o tyle istotne, że w tym RWE uczestniczyły osoby z wielochorobowością, przyjmujące inne leki.

Inne RWE, ale retrospektywne, oceniało skuteczność fremanezumabu u amerykańskich pacjentów z epizodyczną i przewlekłą migreną lub z trudną do leczenia postacią choroby. W tej ostatniej grupie poddano ewaluacji podgrupy, m.in. ze współistniejącą dużą depresją czy lękiem uogólnionym. Efekt fremanezumabu był taki sam we wszystkich badanych podgrupach [18].

Co więcej, leczenie fremanezumabem skutkuje istotnie mniejszym zużyciem leków do przerywania migreny, a także leków przeciwdepresyjnych i anksjolitycznych przez chorych potrzebujących takiego leczenia [19].

Badanie prospektywne, wieloośrodkowe RWE przeprowadzone w populacji włoskiej również potwierdziło skuteczność i dobrą tolerancję fremanezumabu w leczeniu pacjentów z migreną epizodyczną z częstymi napadami i przewlekłą, u których zawiodły inne terapie [20].

WSKAZANIA I STOSOWANIE FREMANEZUMABU

Wprowadzenie na rynek europejski fremanezumabu zaaprobowała European Medicines Agency (EMA) w 2019 r. [21]. W Europie jest on zarejestrowany do leczenia profilaktycznego migreny epizodycznej u chorych, którzy raportują przynajmniej 4 dni z migrenowym bólem głowy w miesiącu, i do leczenia profilaktycznego migreny przewlekłej u dorosłych. Może być stosowany u chorych z migreną z aurą i bez aury.

Fremanezumab jest peptydem, toteż nie może być przyjmowany doustnie. Podawany jest podskórnie w dawce jednorazowej 225 mg na miesiąc lub 675 mg na 3 miesiące. Ta ostatnia dawka aplikowana jest w formie 3 iniekcji, ale podawanych w różne miejsca. Wstrzyknięcia dokonuje się w okolice brzucha, ramion lub ud [21, 22]. Przy pominięciu dawki następna powinna być podana możliwie najszybciej. Fremanezumab jest zapakowany w postaci ampułkostrzykawki lub wstrzykiwacza. Powinien być przechowywany w lodówce i chroniony przed światłem [3]. Takie same dawki podaje się chorym na migrenę epizodyczną i chorym na migrenę przewlekłą. Nie ma potrzeby modyfikowania dawki u osób w podeszłym wieku (65 lat i więcej), u chorych z zaburzeniami czynności wątroby i nerek łagodnymi do umiarkowanych. Nie obserwowano również wpływu masy ciała, wieku chorych, ich płci lub rasy na skuteczność terapii fremanezumabem. Brak jest danych na temat skuteczności i bezpieczeństwa u osób do 18. r.ż., toteż preparat zarejestrowany jest do stosowania u pacjentów dorosłych. Skuteczność leczenia powinna być oceniana po upływie 3 miesięcy, po którym to okresie decyzja o potrzebie kontynuowania terapii powinna być podejmowana indywidualnie.

Fremanezumab jest również skutecznym lekiem do leczenia migreny przewlekłej z nakładającymi się MOH [14].

Przeciwwskazania

Przeciwwskazaniem do podawania fremanezumabu jest wystąpienie reakcji nadwrażliwości na substancję czynną bądź pomocniczą. W badaniach klinicznych nadwrażliwość występowała u ok. 1% uczestników.

Wykluczeni z badań klinicznych byli chorzy z niektórymi ciężkim chorobami układu sercowo-naczyniowego, toteż brak jest danych dotyczących bezpieczeństwa w tej grupie. Aczkolwiek wcześniej cytowane badanie Silbersteina i wsp. nie wykazało znaczącego wpływu fremanezumabu na układ sercowo-naczyniowy [13].

Właściwości farmakokinetyczne

W czasie od 5 do 7 dni lek osiąga maksymalne stężenie w surowicy, a po blisko 6 miesiącach stężenie stacjonarne. Okres połowicznego rozpadu oceniany jest na 31 dni. Rozkładany jest na drodze proteolizy enzymatycznej na małe peptydy i aminokwasy, które następnie mogą być wykorzystane do produkcji białek *de novo* lub są eliminowane przez nerki. Nie jest rozkładany przez cytochrom P450, toteż nie generuje toksycznych metabolitów. Nie działa hepatotoksycznie [23].

Ze względu na farmakokinetykę fremanezumabu nie przewiduje się jego niekorzystnych interakcji lek–lek. Równoległe

stosowanie leków abortywnych (pochodnych alkaloidów sporyszu czy tryptanów) lub leków profilaktycznych w leczeniu migreny nie wpływało na farmakokinetykę fremanezumabu.

Dawkowanie raz w miesiącu lub raz na 3 miesiące może być wygodną opcją dla chorych, których styl życia utrudnia regularne, codzienne przyjmowanie leku. Takie dawkowanie może również zwiększać stosowanie się chorych do zaleceń. Staje się wartą rozważenia opcją w planowaniu zindywidualizowanego leczenia uwzględniającego preferencje chorego.

To, co bywa zaletą leku, jest też jego pewnym ograniczeniem. Należy pamiętać, że fremanezumab ma długi czas połowicznego rozpadu, ok. 1 miesiąca. Toteż czas eliminacji leku z krwi wymaga ok. 6 miesięcy po zaprzestaniu leczenia. Kobiety w wieku rozrodczym powinny być poinformowane o możliwym zagrożeniu w przypadku zajścia w ciążę.

Działania niepożądane

W stosunku do placebo leczenie fremanezumabem wywoływało więcej zdarzeń niepożądanych (47% vs 40%). Najczęściej były to zmiany w miejscu iniekcji: ból, zgrubienie, zaczerwienienie, świąd. Objawy te miały charakter przemijający, a ich nasilenie było oceniane jako od łagodnego do umiarkowanego.

Niektórzy chorzy mogą wytworzyć przeciwciała przeciw fremanezumabowi (0,4% chorych), ale obserwowano tylko kilka przypadków pojawiania się przeciwciał neutralizujących lub reakcji uczuleniowych. Pojawienie się przeciwciał nie wpływało na skuteczność lub bezpieczeństwo fremanezumabu. Fremanezumab charakteryzuje niski poziom przeciwciał antylek w porównaniu z innymi przeciwciałami anty-CGRP [24].

Fremanezumab przechodzi przez łożysko, ale w badaniach na modelach zwierzęcych nie obserwowano jego toksyczności dla płodu. Niemniej uważa się, że CGRP odgrywa ważną rolę w krążeniu macica–łożysko [9]. Przeciwciała IgG przenikają do mleka w kilka dni po porodzie, następnie ich stężenie szybko się zmniejsza. Nie zaleca się stosowania fremanezumabu u kobiet w ciąży i karmiących. Nie ma danych klinicznych dotyczących wpływu fremanezumabu na płodność. Dane niekliniczne nie sugerują takiego wpływu.

Lek nie ma wpływu bądź wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów lub obsługiwania maszyn.

CGRP jest wazodylatatorem, toteż istnieje obawa, że może nasilać epizody niedokrwienne u chorych ze schorzeniami naczyniowymi [25]. Europejska Federacja Bólów Głowy (EHF, European Headache Federation) opublikowała wytyczne dotyczące stosowania CGRP mAb i nie zaleca ich w leczeniu migreny u pacjentów z wysokim ryzykiem chorób sercowo- lub mózgowo-naczyniowych.

Ponieważ CGRP jest zaangażowane w różnorodne procesy biologiczne w ciele ludzkim, wskazane są długoterminowe obserwacje efektów blokowania receptora CGRP w takich układach, jak: sercowo-naczyniowy, kostny czy żołądkowo-jelitowy [23].

OBECNE ZALECENIA

Obecnie EHF rekomenduje CGRP Amb, w tym fremanezumab, jako leczenie profilaktyczne I linii migreny epizodycznej i przewlekłej. Ocena skuteczności terapii powinna być dokonana po 3 miesiącach. Po 12–18 miesiącach można rozważyć zaprzestanie leczenia, ale z założeniem włączenia go ponownie w przypadku nasilenia się napadów migreny. Decyzję o zaprzestaniu leczenia powinno się podejmować indywidualnie. CGRP Amb są również zalecanym leczeniem u chorych z bólami migrenowymi i współistniejącymi z nadużywania leków. Nie ma danych, które mogłyby służyć porównaniu efektywności CGRP Amb u pacjentów ze współistniejącymi migrenowymi bólami głowy i z MOH, u których wcześniej przeprowadzono detoksykację lub jej nie przeprowadzono. Niemniej u takich chorych wprowadzenie CGRP Amb bez poprzedzającej detoksykacji może być efektywne. Leczenie CGRP Amb nie powinno być stosowane u kobiet w ciąży i karmiących. Ostrożnie należy rozważyć stosowanie u pacjentów z czynnikami ryzyka schorzeń naczyniowych i chorobą Raynauda [26].

Stanowisko polskich ekspertów, opublikowane w styczniu 2024 r., jest zgodne z wyżej cytowanymi wskazaniami europejskimi. Zaleca rozważenie terapii mAbs hamującymi szlaki CGRP jako I linię w profilaktyce migreny epizodycznej i przewlekłej. Uzasadnione jest to nie tylko efektywnością takiego postępowania, ale też bezpieczeństwem i lepszą tolerancją [27].

W programie leczenia migreny przewlekłej B.133 finansowanym przez NFZ fremanezumab jest dostępny jako leczenie II linii migreny przewlekłej, jeśli leczenie przynajmniej dwoma preparatami starej generacji (kwas walproinowy, topiramat, amitryptylina) było nieskuteczne, źle tolerowane lub miało działania niepożądane, a leczenie toksyną botulinową typu A (ONA-BoNTA) według protokołu PREEMPT było nieskuteczne lub istniały przeciwwskazania do jej podawania albo obserwowano opisywane w charakterystyce produktu leczniczego działania niepożądane. Można również zaproponować leczenie fremanezumabem jako kontynuację terapii, jeśli chory spełniał wcześniej podane warunki, a już przyjmował fremanezumab w terapii ciągłej, jeśli okres od poprzedniego podania nie prze-

kroczył 8 tygodni od podania miesięcznej dawki 225 mg lub 16 tygodni od podania 3-miesięcznej dawki 675 mg.

PODSUMOWANIE

Fremanezumab jest lekiem z grupy przeciwciał monoklonalnych, które stanowią pierwszą, specyficzną, profilaktyczną terapię migreny, hamującą szlaki działania CGRP. Lek charakteryzuje się większą skutecznością niż placebo w profilaktyce migreny epizodycznej z częstymi napadami i przewlekłej. Lek ma dobry profil bezpieczeństwa, również u chorych ze schorzeniami towarzyszącymi.

Ze względu na wciąż badaną funkcję i właściwości CGRP, zwłaszcza ich rolę w układzie naczyniowym, nadal potrzebna jest dalsza, długotrwała obserwacja skutków działania leku.

Piśmiennictwo

1. Friedman DI, Cohen JM. Fremanezumab: a disease-specific option for the preventive treatment of migraine, including difficult-to-treat migraine Emerg Top Life Sci. 2020; 4(2): 179-90. http://doi.org/10.1042/ETLS20200018.
2. Edvinsson L. The Trigeminovascular Pathway: Role of CGRP and CGRP Receptors in Migraine. Headache. 2017; 57(suppl 2): 47-55. http://doi.org/10.1111/head.13081.
3. Urits I, Clark G, An D et al. An Evidence-Based Review of Fremanezumab for the Treatment of Migraine. Pain Ther. 2020; 9(1): 195-215. http://doi.org/10.1007/s40122-020-00159-3.
4. Melo-Carrillo A, Noseda R, Nir R-R et al. Selective inhibition of trigeminovascular neurons by fremanezumab: a humanized monoclonal anti-CGRP antibody. J Neurosci. 2017; 37(30): 7149-63. http://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0576-17.2017.
5. Melo-Carrillo A, Schain AJ, Stratton J et al. Fremanezumab and its isotype slow propagation rate and shorten cortical recovery period but do not prevent occurrence of cortical spreading depression in rats with compromised blood-brain barrier. Pain. 2020; 161(5): 1037-43. http://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000001791.
6. Dodick DW, Silberstein SD, Bigal ME et al. Effect of fremanezumab compared with placebo for prevention of episodic migraine: A randomized clinical trial. JAMA. 2018; 319: 1999-2008.
7. Bigal ME, Dodick DW, Rapoport AM et al. Safety, tolerability, and efficacy of TEV-48125 for preventive treatment of high-frequency episodic migraine: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2b study. Lancet Neurol. 2015; 14(11): 1081-90. http://doi.org/10.1016/S1474-4422(15)00249-5.
8. Bigal ME, Edvinsson L, Rapoport AM et al. Safety, tolerability, and efficacy of TEV-48125 for preventive treatment of chronic migraine: A multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2b study. Lancet Neurol. 2015; 14: 1091-100.
9. Silberstein SD, Dodick DW, Bigal ME et al. Fremanezumab for the preventive treatment of chronic migraine. N Engl J Med. 2017; 377: 2113-22. http://doi.org/10.1056/NEJMoa1709038.
10. Goadsby PJ, Monteith T, Cohen JM et al. Long-term safety, tolerability, and efficacy of fremanezumab in migraine: results of a 1-year study presented at: American Headache Society 61st Annual Scientific Meeting; 2019, July 11–14; Philadelphia, PA, U.S.A.
11. Cohen JM, Dodick DW, Yang R et al. Fremanezumab as add-on treatment for patients treated with other migraine preventive medicines. Headache. 2017; 57(9): 1375-84. http://doi.org/10.1111/head.13156.
12. Silberstein SD, Rapoport AM, Loupe PS et al. The effect of beginning treatment with fremanezumab on headache and associated symptoms in the randomized phase 2 study of high frequency episodic migraine: post-hoc analyses on the first 3 weeks of treatment. Headache. 2019; 59(3): 383-93.
13. Silberstein SD, McAllister P, Ning X et al. Safety and tolerability of fremanezumab for the prevention of migraine: a pooled analysis of phases 2b and 3 clinical trials. Headache. 2019; 59(6): 880-90.
14. Silberstein SD, Cohen JM, Seminerio MJ et al. The impact of fremanezumab on medication overuse in patients with chronic migraine: subgroup analysis of the HALO CM study. J Headache Pain. 2020; 21(1): 114. http://doi.org/10.1186/s10194-020-01173-8.
15. Ferrari MD, Diener HC, Ning X et al. Fremanezumab versus placebo for migraine prevention in participants with documented failure to up to four migraine preventive medication classes (FOCUS): A randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3b trial. Lancet. 2019; 394: 1030-40.
16. Nahas SJ, Naegel S, Cohen JM et al. Efficacy and safety of fremanezumab in clinical trial participants aged ≥60 years with episodic or chronic migraine: pooled results from 3 randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 studies. J Headache Pain. 2021; 22(1): 141. http://doi.org/10.1186/s10194-021-01351-2.
17. Ashina M, Mitsikostas DD, Amin FM et al. Real-world effectiveness of fremanezumab for the preventive treatment of migraine: Interim analysis of the pan-European, prospective, observational, phase 4 PEARL study. Cephalalgia. 2023; 43(11): 3331024231214987. http://doi.org/10.1177/03331024231214987.
18. Driessen MT, Cohen JM, Thompson SF et al. Real-world effectiveness after initiating fremanezumab treatment in US patients with episodic and chronic migraine or difficult-to-treat migraine. J Headache Pain. 2022; 23(1): 56. http://doi.org/10.1186/s10194-022-01415-x.
19. Krasenbaum LJ, Pedarla VL, Thompson SF et al. A real-world study of acute and preventive medication use, adherence, and persistence in patients prescribed fremanezumab in the United States. J Headache Pain. 2022; 23(1): 54. http://doi.org/10.1186/s10194-022-01413-z.
20. Barbanti P, Egeo G, Aurilia C et al.; FRIEND-Study Group. Fremanezumab in the prevention of high-frequency episodic and chronic migraine: a 12-week, multicenter, real-life, cohort study (the FRIEND study). J Headache Pain. 2022; 23(1): 46. http://doi.org/10.1186/s10194-022-01396-x.
21. European Medicines Agency. AJOVY® (fremanezumab). https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/ajovy.
22. Charakterystyka produktu leczniczego. AJOVY. https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2019/20190328143990/anx_143990_pl.pdf.

23. Lionetto L, Curto M, Cisale GY et al. Fremanezumab for the preventive treatment of migraine in adults. Expert Rev Clin Pharmacol. 2019; 12(8): 741-8. http://doi.org/10.1080/17512433.2019.1635452.
24. Lionetto L, Cipolla F, Guglielmetti M et al. Fremanezumab for the prevention of chronic and episodic migraine. Drugs Today (Barc). 2019; 55(4): 265-76. http://doi.org/10.1358/dot.2019.55.4.2970909.
25. Ogunlaja OI, Goadsby PJ. Headache: Treatment update. eNeurologicalSci. 2022; 29: 100420. http://doi.org/10.1016/j.ensci.2022.100420.
26. Sacco S, Amin FM, Ashina M et al. European Headache Federation guideline on the use of monoclonal antibodies targeting the calcitonin gene related peptide pathway for migraine prevention – 2022 update. J Headache Pain. 2022; 23(1): 67. http://doi.org/10.1186/s10194-022-01431-x.
27. Domitrz I, Kozubski W, Boczarska M et al. The Polish Experts' Consensus Statement: 2023 update on new therapies for migraine. AMS. 2024; 20(1): 339-43. https://doi.org/10.5114/aoms/175063.

Skrócona informacja o leku: **BOTOX®, 100 jednostek Allergan, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań**

NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO: BOTOX, 100 jednostek Allergan, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań. Toksyna botulinowa typu A do wstrzykiwań. **SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY**: 1 fiolka zawiera: kompleks neurotoksyny Clostridium botulinum typu A (900 kD), 100 jednostek Allergan. Jedna jednostka odpowiada średniej dawce śmiertelnej (LD50), po podaniu dootrzewnowo rozpuszczonej toksyny myszom w określonych warunkach. **Jednostki są specyficzne dla produktu leczniczego BOTOX i nie są porównywalne z jednostkami innych produktów leczniczych toksyny botulinowej**. Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz Charakterystyka Produktu Leczniczego (dalej ChPL). **POSTAĆ FARMACEUTYCZNA**: Proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań. Biały proszek. Produkt leczniczy BOTOX ma wygląd białego osadu, który może być trudny do zaobserwowania na dnie fiolki. **WSKAZANIA DO STOSOWANIA**: Profilaktyka bólów głowy u pacjentów dorosłych cierpiących na **przewlekłą migrenę** (bóle głowy występujące 15 dni w miesiącu lub częściej). **DAWKOWANIE I SPOSÓB PODAWANIA**: **Zalecane jednostki Allergan odnoszą się do produktu BOTOX i nie są porównywalne z jednostkami innych produktów toksyny botulinowej**. *Pacjenci w podeszłym wieku:* Stosowanie u pacjentów w podeszłym wieku nie wymaga specjalnego dostosowania dawki. Należy stosować najmniejszą zalecaną dawkę w danym wskazaniu. W przypadku wstrzykiwania kolejnych dawek zaleca się stosowanie najmniejszej skutecznej dawki produktu leczniczego, zachowując w oparciu o wskazania kliniczne możliwie najdłuższe odstępy między kolejnymi wstrzyknięciami. Ostrożność należy zachować w przypadku pacjentów o nietypowej historii w wywiadzie oraz przyjmujących jednocześnie inne leki. Istnieją ograniczone dane kliniczne dotyczące pacjentów w wieku powyżej 65 lat przyjmujących produkt leczniczy BOTOX z powodu leczenia spastyczności kończyny górnej i kończyny dolnej. *Dzieci i młodzież*: Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego BOTOX w innych wskazaniach niż opisane dla populacji pediatrycznej w ChPL. Brak zaleceń dotyczących dawkowania w przypadku wskazań innych niż spastyczność ogniskowa u dzieci związana z porażeniem mózgowym. Aktualne dane odnośnie wskazań przedstawiono w ChPL. BOTOX powinien być podawany wyłącznie przez lekarzy z doświadczeniem w ocenie i leczeniu ogniskowej spastyczności u dzieci oraz w ramach zorganizowanego programu rehabilitacji. **Poniższe informacje są ważne podczas rekonstytucji: Jeśli podczas jednego zabiegu używane są różne wielkości fiolek produktu leczniczego BOTOX należy zwrócić uwagę, aby użyć właściwej ilości rozcieńczalnika, w celu uzyskania odpowiedniej liczby jednostek w 0,1 ml. Ilość rozcieńczalnika niezbędna do rekonstytucji produktu jest różna dla poszczególnych mocy. Każda strzykawka powinna być odpowiednio oznakowana**. Produkt leczniczy BOTOX poddać rekonstytucji, stosując jałowy roztwór soli fizjologicznej niezawierający środków konserwujących (0,9% chlorek sodu do wstrzykiwań). Instrukcje dotyczące przygotowania produktu leczniczego do stosowania, przenoszenia i usuwania fiolek podano w ChPL. Sposób podawania: BOTOX może być podawany jedynie przez lekarzy posiadających odpowiednie kwalifikacje i udokumentowane doświadczenie w prowadzeniu terapii i stosowaniu wymaganego sprzętu. Ogólnie obowiązujący poziom optymalnej dawki oraz liczba miejsc wstrzyknięć do jednego mięśnia nie zostały ustalone do wszystkich wskazań. W takich przypadkach lekarz powinien opracować indywidualne schematy podawania produktu. Optymalny poziom dawki należy ustalić w wyniku prób z użyciem różnych stężeń produktu. **Przewlekła migrena: Zalecana igła**: Jałowa igła o rozmiarze 30 G, 0,5 cala **Wskazówki dotyczące podania:** Rozpoznanie chronicznej migreny, a także podanie produktu leczniczego BOTOX powinno odbywać się wyłącznie pod nadzorem lekarza neurologa, specjalisty z zakresu leczenia migreny. Wstrzyknięć dokonuje się w mięśnie 7 okolic głowy/szyi, zgodnie z rycinami i tabelą zamieszczoną poniżej. U pacjentów o bardzo grubych mięśniach szyi może zachodzić potrzeba użycia igły 1-calowej. Z wyjątkiem mięśnia podłużnego, do którego produkt leczniczy należy wstrzyknąć w jedno miejsce (w linii środkowej mięśnia), wszystkie mięśnie należy ostrzyknąć obustronnie. Połowę zastrzyków należy podać w mięśnie po lewej, a drugą połowę w mięśnie po prawej stronie głowy i szyi. Jeśli ból dominuje w określonej okolicy/ach, można wykonać dodatkowe wstrzyknięcia po jednej lub obu stronach do 3 określonych grup mięśni (potylicznego, skroniowego i czworobocznego); do każdego mięśnia można wstrzyknąć dawkę maksymalną. **Zalecana dawka**: W leczeniu przewlekłej migreny zaleca się od 155 do 195 jednostek (j.) po rekonstytucji produktu leczniczego BOTOX wstrzykiwanego domięśniowo (im.) po 0,1 ml (5 j.) do 31 maksymalnie 39 miejsc. Dawkowanie produktu leczniczego BOTOX u pacjentów z przewlekłą migreną z wyszczególnieniem mięśni: **Mięśnie głowy/ szyi:** Mięsień marszczący brwi[b] Zalecana dawka: **Dawka całkowita (liczba miejsc[a]):** 10 jednostek (2 miejsca). **Mięśnie głowy/ szyi:** Podłużny Zalecana dawka: **Dawka całkowita (liczba miejsc[a]):** 5 jednostek (1 miejsce). **Mięśnie głowy/ szyi:** Czołowy[b] Zalecana dawka: **Dawka całkowita (liczba miejsc[a]):** 20 jednostek (4 miejsca). **Mięśnie głowy/ szyi:** Skroniowy[b] Zalecana dawka: **Dawka całkowita (liczba miejsc[a]):** 40 jednostek (8 miejsc) do 50 jednostek (do 10 miejsc). **Mięśnie głowy/ szyi:** Potyliczny[b] Zalecana dawka: **Dawka całkowita (liczba miejsc[a]):** 30 jednostek. (6 miejsc) do 40 jednostek (do 8 miejsc). **Mięśnie głowy/ szyi:** Grupa mięśni przykręgosłupowych[b] Zalecana dawka: **Dawka całkowita (liczba miejsc[a]):** 20 jednostek (4 miejsca). **Mięśnie głowy/ szyi:** Czworoboczny[b] Zalecana dawka: **Dawka całkowita (liczba miejsc[a]):** 30 jednostek (6 miejsc) do 50 jednostek (do 10 miejsc). **Całkowity zakres dawkowania: 155 jednostek do 195 jednostek, 31 do 39 miejsc.** [a] 1 wstrzyknięcie *im.* = 0,1 ml = 5 jednostek produktu leczniczego BOTOX. [b] Dawka wstrzykiwana obustronnie. **Informacje dodatkowe**: Zaleca się powtarzanie leczenia co 12 tygodni. **UWAGI DOTYCZĄCE WSZYSTKICH WSKAZAŃ**: W przypadku niepowodzenia terapeutycznego po pierwszym zabiegu, definiowanego jako brak znamiennej poprawy po miesiącu od podania produktu w porównaniu ze stanem wyjściowym, należy rozważyć następujące strategie postępowania: Kliniczną weryfikację, która może obejmować badanie elektromiograficzne w celu oceny działania toksyny w mięśniu/mięśniach, po wstrzyknięciu. Analizę przyczyn niepowodzenia, do których można zaliczyć między innymi: niewłaściwy wybór mięśni do wstrzyknięcia, za małą dawkę produktu, nieprawidłową technikę wstrzyknięć, występowanie stałego przykurczu, za słabe mięśnie antagonistyczne, powstanie przeciwciał neutralizujących toksynę. Ponowne rozważenie wskazania do leczenia z zastosowaniem toksyny botulinowej typu A. Jeśli nie wystąpiły jakiekolwiek działania niepożądane po pierwszym zabiegu, należy rozważyć powtórzenie leczenia ze zwróceniem uwagi na następujące problemy: a) właściwy dobór dawki produktu w oparciu o analizę wcześniejszego niepowodzenia terapeutycznego, b) zastosowanie EMG, c) zachowanie trzymiesięcznego odstępu pomiędzy kolejnymi zabiegami. W przypadku braku lub niezadowalającego skutku leczniczego po drugim cyklu leczenia należy rozważyć zastosowanie alternatywnych metod postępowania. W leczeniu dorosłych pacjentów, w tym leczenia z powodu wielu wskazań, maksymalna łączna dawka nie powinna przekraczać 400 jednostek, w odstępach 12-tygodniowych. **PRZECIWWSKAZANIA**: BOTOX jest przeciwwskazany: u osób o znanej nadwrażliwości na kompleks neurotoksyny Clostridium botulinum typu A lub na którąkolwiek substancję pomocniczą; jeśli w miejscu, w którym ma być podany, występuje zakażenie. W przypadku leczenia zaburzeń czynności pęcherza moczowego produkt leczniczy BOTOX jest przeciwwskazany także: u pacjentów z zakażeniem dróg moczowych w momencie leczenia; u pacjentów z ostrym zatrzymaniem moczu w momencie terapii, którzy nie są rutynowo poddani cewnikowaniu; u pacjentów, którzy nie chcą i (lub) nie mogą rozpocząć cewnikowania po terapii, jeśli byłoby to konieczne. **SPECJALNE OSTRZEŻENIA I ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE STOSOWANIA**: **Ogólne ostrzeżenia dotyczące wszystkich wskazań**: Nie należy przekraczać zalecanych dawek ani częstości podawania produktu leczniczego BOTOX z uwagi na ryzyko przedawkowania, nadmiernego osłabienia mięśni, rozprzestrzeniania się toksyny w miejsca odległe od miejsca podania oraz powstania przeciwciał neutralizujących. Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) na fiolkę, to znaczy produkt leczniczy uznaje się za „wolny od sodu". Dawkowanie początkowe u pacjentów dotychczas nieleczonych należy rozpocząć od najmniejszej dawki zalecanej w poszczególnych wskazaniach. Zarówno lekarze przepisujący produkt, jak i pacjenci powinni być świadomi, że działania niepożądane mogą wystąpić mimo dobrej tolerancji wcześniejszych wstrzyknięć. Należy zatem zachować ostrożność za każdym razem kiedy produkt jest podawany. Doniszono o występowaniu działań niepożądanych związanych z rozprzestrzenianiem się toksyny w miejsca odległe od miejsca podania (patrz: ChPL punkt 4.8). Niekiedy powodowały one śmierć pacjenta, w niektórych przypadkach związaną z utrudnieniem połykania (dysfagią), zapaleniem płuc i (lub) znacznym osłabieniem. Objawy te są zgodne z mechanizmem działania toksyny botulinowej, a ich występowanie stwierdzano w kilka godzin do kilku tygodni po podaniu. Ryzyko wystąpienia w/w objawów jest prawdopodobnie większe w przypadku pacjentów z chorobami współistniejącymi oraz zaburzeniami, które mogą predysponować do ich wystąpienia, w tym również u dzieci i dorosłych leczonych z powodu spastyczności oraz w przypadku pacjentów otrzymujących duże dawki produktu leczniczego. U pacjentów leczonych terapeutycznymi dawkami także może wystąpić nadmierne osłabienie mięśni. Należy zachować ostrożność stosując produkt u pacjentów w podeszłym wieku oraz u pacjentów znacznie osłabionych. Zasadniczo, badania kliniczne z udziałem produktu leczniczego BOTOX nie wykazały różnic w odpowiedzi pomiędzy pacjentami w podeszłym wieku w porównaniu z pacjentami młodszymi. Należy ostrożnie ustalać dawkowanie u pacjentów w podeszłym wieku, zaczynając od dolnej granicy zakresu dawkowania. Lekarz powinien decydować o podjęciu leczenia, w oparciu o stosunek korzyści do ryzyka, indywidualnie dla każdego pacjenta. Donoszono o występowaniu zaburzeń połykania również wówczas, gdy produkt podawany był w inne miejsca, niż mięśnie szyi (patrz ChPL). U pacjentów z subklinicznymi lub klinicznymi objawami nieprawidłowości przewodzenia nerwowo-mięśniowego, jak myasthenia gravis czy zespół Lamberta-Eatona u pacjentów z obwodowymi neuropatiami ruchowymi (np. stwardnienie zanikowe boczne albo neuropatia ruchowa) produkt BOTOX powinien być stosowany z dużą ostrożnością i pod ścisłą kontrolą. Może u nich występować nadmierna wrażliwość na takie czynniki, jak toksyna botulinowa, co może prowadzić do nadmiernego osłabienia mięśni, zaś ryzyko wystąpienia klinicznie istotnych układowych działań niepożądanych (w tym ciężkiej dysfagii i zaburzeń układu oddechowego) może być zwiększone nawet w wyniku zastosowania typowych dawek tego produktu. U takich pacjentów produkt powinien być stosowany pod ścisłą kontrolą lekarza specjalisty i tylko wówczas, gdy uważa się, że korzyści z leczenia przeważają nad ryzykiem. Pacjenci z dysfagią i zachłyśnięciem w wywiadzie powinni być leczeni z zachowaniem największej ostrożności. Pacjenci lub udzielający pomocy powinni wezwać natychmiast pomoc medyczną, jeżeli nastąpią trudności w połykaniu, mowie lub oddychaniu. Tak jak w przypadku każdego leczenia, które umożliwia pacjentowi o siedzącym trybie życia powrót do aktywności, należy zwrócić uwagę aby aktywność zwiększać stopniowo. Należy zapoznać się z anatomią i ewentualnymi zmianami wynikającymi z przebytych zabiegów chirurgicznych miejsca planowanego wstrzyknięcia przed podaniem produktu BOTOX. Obserwowano przypadki odmy opłucnowej związane ze wstrzyknięciem produktu BOTOX w pobliżu klatki piersiowej. Należy zachować ostrożność podczas wstrzykiwania w bezpośredniej bliskości płuc, zwłaszcza w okolice wierzchołków płuc lub innych wrażliwych struktur anatomicznych. Ciężkie przypadki działań niepożądanych, w tym przypadki zgonów obserwowano u pacjentów, którym BOTOX wstrzyknięto poza zarejestrowanymi wskazaniami, bezpośrednio w gruczoły ślinowe, okolice ustno-językowo-gardłową, w przełyk lub żołądek. Niektórzy z opisywanych pacjentów mieli wcześniej zaburzenia połykania lub znacznego stopnia osłabienie. W rzadkich przypadkach donoszono o występowaniu ciężkich i (lub) natychmiastowych reakcji nadwrażliwości, w tym anafilaksji, choroby posurowiczej, pokrzywki, obrzęku tkanek miękkich i duszności. Niektóre z nich występowały po zastosowaniu produktu BOTOX w monoterapii bądź w leczeniu skojarzonym z innymi produktami leczniczymi, których stosowanie związane jest z występowaniem podobnych reakcji. W przypadku wystąpienia takiej reakcji należy przerwać stosowanie produktu BOTOX i bezzwłocznie rozpocząć odpowiednie leczenie farmakologiczne, np. podawanie epinefryny. Odnotowano jeden przypadek reakcji anafilaktycznej u pacjenta, który zmarł w skutek podania nieprawidłowo rozcieńczonego produktu razem z 5 ml 1% roztworu lidokainy. Podobnie jak w przypadku innych wstrzyknięć, może dojść do wystąpienia zaburzeń w miejscu wstrzyknięcia związanego z podaniem. Wstrzyknięcie może spowodować miejscowe zakażenie, ból, stan zapalny, parestezje, niedoczulicę, tkliwość uciskową, obrzęk, rumień i (lub) krwawienie/siniak. Ból i (lub) lęk związany z podaniem może spowodować wystąpienie reakcji wazowagalnych, np. omdleń, niedociśnienia itp. **Należy zachować ostrożność podczas podawania produktu BOTOX, gdy w miejscu proponowanego wstrzyknięcia występuje stan zapalny, a także w tych przypadkach, w których występuje znaczne osłabienie lub zanik mięśni wybranych do iniekcji. Ponadto, należy zachować ostrożność stosując BOTOX u pacjentów z obwodowymi neuropatiami ruchowymi (np. stwardnieniem zanikowym bocznym lub neuropatią ruchową).** Odnotowano przypadki działań niepożądanych dotyczących układu sercowo-naczyniowego, łącznie z arytmią i zawałem mięśnia sercowego, niektóre ze skutkiem śmiertelnym. U niektórych pacjentów stwierdzono istniejące wcześniej czynniki ryzyka, w tym istniejącą chorobę układu sercowo-naczyniowego. Donoszono o wystąpieniu nowych lub nawrocie drgawek, zazwyczaj u pacjentów, u których występuje predyspozycja do ich występowania. Nie ustalono dokładnego związku między nimi a podawaniem produktu BOTOX. Wśród dzieci dominowały zgłoszenia u pacjentów ze spastycznością (przykurczami) w mózgowym porażeniu dziecięcym. Wytworzone przeciwciała przeciwko toksynie botulinowej typu A mogą zmniejszać skuteczność leczenia poprzez inaktywację tej toksyny. Wyniki niektórych badań sugerują, że do powstawania przeciwciał dochodzi częściej wówczas, gdy czas pomiędzy kolejnymi dawkami produktu BOTOX jest krótki oraz gdy stosowane są duże dawki. W stosownych przypadkach, możliwość powstawania przeciwciał może być zminimalizowana poprzez podawanie najmniejszej skutecznej dawki, zachowując w oparciu o ocenę kliniczną możliwie najdłuższe odstępy między kolejnymi wstrzyknięciami. Kliniczne nieprawidłowości powstałe podczas powtórnego stosowania produktu BOTOX (dotyczy to wszystkich toksyn botulinowych) mogą być wynikiem różnych procedur rekonstytucji zawartości fiolki, przerw między wstrzyknięciami, różnych mięśni do których produkt jest wstrzykiwany i nieznacznej różnicy mocy podanej dawki, która została określana metodą biologiczną. *Identyfikowalność*: W celu poprawienia identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych, należy czytelnie zapisać nazwę i numer serii podawanego produktu. *Dzieci i młodzież*: Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu BOTOX we wskazaniach innych, niż te, które, dotyczą dzieci i młodzieży. W okresie po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu rzadko zgłaszano przypadki rozprzestrzeniania się toksyny w miejsca odległe od miejsca podania u dzieci i młodzieży, u których występowały choroby współistniejące, zazwyczaj dziecięce porażenie mózgowe. W zgłaszanych przypadkach zastosowana dawka zazwyczaj przekraczała dawkę zalecaną (patrz ChPL). Odnotowano rzadkie przypadki zgonów związane z zachłystowym zapaleniem płuc u dzieci z ciężkim dziecięcym porażeniem mózgowym, po zastosowaniu toksyny botulinowej, poza zarejestrowanymi wskazaniami (off - label) (np. podanie w obszarze szyi). Należy zachować szczególną ostrożność podczas leczenia dzieci i młodzieży ze znacznym osłabieniem neurologicznym, utrudnieniem połykania (dysfagia) lub niedawno przebytym zachłystowym zapaleniem płuc lub inną chorobą płuc. Leczenie pacjentów w złym stanie ogólnym możliwe jest tylko wówczas, jeżeli oceniono, że w przypadku danego pacjenta, potencjalne korzyści przeważają nad ryzykiem. **ZABURZENIA NEUROLOGICZNE**: Przewlekła migrena: Nie ustalono skuteczności w profilaktyce bólu głowy u pacjentów z migreną epizodyczną (bóle głowy < 15 dni w miesiącu). **DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE: a) Ogólne** W kontrolowanych badaniach klinicznych działania niepożądane klasyfikowane jako mające związek z podaniem produktu leczniczego BOTOX obserwowano u 35% pacjentów z kurczem powiek (blefarospazm), u 28% pacjentów z dystonią szyjną, u 8% pacjentów ze spastycznością dziecięcą, u 11% pacjentów z nadpotliwością pach, u 16% pacjentów z ogniskową spastycznością górnej kończyny oraz u 15% pacjentów z ogniskową spastycznością kończyny dolnej. W badaniach klinicznych dotyczących przewlekłej migreny częstość występowania działań niepożądanych wyniosła 26% podczas pierwszej terapii ze spadkiem do 11% podczas drugiej terapii. W badaniach klinicznych nad idiopatyczną nadreaktywnością pęcherza moczowego częstość występowania wyniosła 26% podczas pierwszej terapii ze spadkiem do 22% podczas drugiej terapii. W badaniach klinicznych dotyczących zastosowania tego produktu u dorosłych z neurogenną nadczynnością mięśnia wypieracza działania niepożądane obserwowano u 32% pacjentów podczas pierwszej terapii ze spadkiem do 18% podczas drugiej terapii. W przypadku neurogennej nadczynności wypieracza u dzieci i młodzieży częstość występowania wyniosła 6,2% po pierwszym leczeniu. W pierwszym cyklu leczenia, w badaniach klinicznych dotyczących leczenia zmarszczek poziomych czoła widocznych przy maksymalnym uniesieniu brwi, zdarzenia niepożądane uznane przez badaczy za związane z podaniem produktu leczniczego BOTOX zgłosiło 20,6% pacjentów, którzy otrzymali 40 jednostek (20 jednostek do mięśnia czołowego i 20 jednostek podanych w okolicę gładzizny czoła) i 14,3% pacjentów leczonych dawką 64 jednostek (20 jednostek do mięśnia czołowego, 20 jednostek podanych w okolicę gładzizny czoła i 24 jednostki w okolice kurzych łapek), w porównaniu z 8,9% pacjentów, którzy otrzymali placebo. W większości przypadków, działania niepożądane występują w ciągu pierwszych kilku dni po wstrzyknięciu i mają charakter przejściowy. W rzadkich przypadkach działania niepożądane mogą utrzymywać się przez kilka miesięcy lub dłużej. Miejscowe osłabienie mięśni stanowi spodziewane farmakologiczne działanie toksyny botulinowej. Zgłaszano również występowanie osłabienia sąsiadujących mięśni i (lub) mięśni oddalonych od miejsca wstrzyknięcia. Tak jak w przypadku każdego wstrzyknięcia, w miejscu wstrzyknięcia mogą wystąpić: miejscowy ból, zapalenie, parestezje, niedoczulica, tkliwość, obrzęk, rumień, miejscowe zakażenie, krwawienie i (lub) zasinienie, działania niepożądane związane z samą procedurą wstrzyknięcia. Ból i (lub) lęk związany z igłą mogą doprowadzić do wystąpienia reakcji wazowagalnej, obejmującej przemijające objawowe niedociśnienie i omdlenia. Po podaniu toksyny botulinowej zgłaszano także przypadki gorączki i objawów grypopodobnych. **b) Działania niepożądane – częstość w zależności od wskazań.** Działania niepożądane przedstawiono według następujących kategorii, w zależności od częstości ich występowania: 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. Poniżej przedstawiono działania niepożądane w zależności od miejsca podania produktu leczniczego BOTOX. **Przewlekła migrena:** Zaburzenia układu nerwowego: często - ból głowy, migrena w tym nasilenie migreny, niedowład twarzy. Zaburzenia oka: często - opadanie powieki. Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej: często - świąd, wysypka; niezbyt często - ból skóry. Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe, tkanki łącznej i kości: często - ból szyi, ból mięśni, ból mięśniowo-szkieletowy, sztywność mięśniowo-szkieletowa, skurcze mięśni, napięcie mięśni i osłabienie mięśni; niezbyt często - ból szczęki; częstość nieznana - objaw Mefisto (nadmierne uniesienie zewnętrznej części brwi). Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania: często - ból w miejscu podania. Zaburzenia żołądka i jelit: niezbyt często - trudności z połykaniem. W badaniach fazy 3, wskaźnik przerwania terapii z powodu wystąpienia działań niepożądanych wynosił 3,8% w przypadku produktu BOTOX i 1,2% w przypadku placebo. **Informacje dodatkowe:** Poniższa lista obejmuje działania niepożądane lub inne medycznie istotne zdarzenia niepożądane, które zostały zgłoszone, po wprowadzeniu produktu do obrotu, niezależnie od wskazania terapeutycznego a nie zostały wymienione w punkcie „Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania" oraz w punkcie „Działania niepożądane". Zaburzenia układu immunologicznego: wstrząs anafilaktyczny, obrzęk naczynioruchowy, choroba posurowicza i pokrzywka. Zaburzenia metabolizmu i odżywiania: anoreksja. Zaburzenia układu nerwowego: neuropatia splotu ramiennego, dysfonia, zaburzenia mowy, niedowład twarzy, zaburzenia czucia, osłabienie mięśni, miastenia, neuropatia obwodowa, parestezje, neuropatia korzeni rdzeniowych, drgawki, omdlenie oraz porażenie nerwu twarzowego. Zaburzenia oka: jaskra z zamkniętym kątem (w przypadku leczenia kurczu powiek), opadanie powiek, niedomykalność powieki, zez, niewyraźne widzenie i zaburzenia widzenia, suchość oka, obrzęk powiek. Zaburzenia ucha i błędnika: niedosłuch, szum w uszach i zawroty głowy. Zaburzenia serca: zaburzenia rytmu serca, zawał mięśnia sercowego. Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia: zachłystowe zapalenie płuc (niektóre śmiertelne), duszność, depresja oddechowa i niewydolność oddechowa. Zaburzenia żołądka i jelit: ból brzucha, biegunka, zaparcia, suchość w ustach, zaburzenia połykania, nudności i wymioty. Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej: łysienie, opadanie brwi, łuszczycowe zapalenie skóry, rumień wielopostaciowy, nadmierne pocenie się, wypadanie rzęs, świąd i wysypka. Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej: zanik mięśni i bóle mięśni, miejscowe drżenia mięśni/ mimowolne skurcze mięśni. Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania: atrofia wskutek odnerwienia, złe samopoczucie i gorączka. **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 **Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu**. **Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu**: AbbVie Sp. z o.o., ul. Postępu 21B, 02-676 Warszawa. **Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu wydanego przez Prezesa Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych: R/6748**. Produkt leczniczy wydawany na receptę. Przed zastosowaniem należy zapoznać się z pełną informacją o leku. Niniejsza informacja została zaktualizowana 29.01.2024 na podstawie ChPL z 01/2024. Dodatkowe informacje dostępne są w AbbVie Sp. z o.o., ul. Postępu 21B, 02-676 Warszawa, tel.: +48 22 372 78 00, fax: +48 22 372 78 01, web: www.abbvie.pl **Informacja odnośnie odpłatności dla pacjenta**: Produkt refundowany w programie lekowym numer B.133. Cena (urzędowa) detaliczna: brak, maksymalna kwota dopłaty ponoszona przez pacjenta: 0 PLN.

abbvie

BOTOX®
Toksyna botulinowa typu A

Zaufaj doświadczeniu[1-4]

14 lat w leczeniu migreny przewlekłej[4]

BOTOX® w pierwszej linii w programie lekowym profilaktycznego leczenia migreny przewlekłej[5]

Pełen cykl 5 podań produktu leczniczego BOTOX® zapewnia do 15 miesięcy aktywnego leczenia[5]

BOTOX®

5 powodów, by dłużej cieszyć się wolnością od bólu*

- **ponad rok w terapii** w I linii leczenia produktem leczniczym BOTOX®[5]
- ponad **70,9%** skuteczności[6,**]
- **pełen cykl 5 podań** to więcej dni bez bólu[7,**]
- **pełen rok na ponowną kwalifikację** do leczenia w I linii produktem leczniczym BOTOX®[5]
- **najdłuższe aktywne leczenie w programie lekowym** przy ponownej kwalifikacji do I linii[5]

Kryteria kwalifikacji do programu lekowego B. 133 Profilaktyczne leczenie migreny przewlekłej znajdują się na stronie Ministerstwa Zdrowia: https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenia-ministra-zdrowia-lista-lekow-refundowanych

*5 podań produktu leczniczego BOTOX® w programie lekowym B. 133 w I linii leczenia (z oceną skuteczności po 3 pierwszych podaniach - w dniu czwartego podania leku), z możliwością, ponownego zakwalifikowania do I linii po 12-miesięcznej obserwacji

**Skuteczność po trzecim cyklu leczenia produktem leczniczym BOTOX® w badaniu PREEMPT. Skuteczność definiowana jest jako zmniejszenie liczby dni z bólem głowy w miesiącu o ≥ 50% względem wartości sprzed rozpoczęcia leczenia

1. The American Headache Society Position Statement On Integrating New Migraine Treatments Into Clinical Practice. Headache: The Journal of Head and Face Pain, 59: 1-18. https://doi.org/10.1111/head.13456, **2.** Bendtsen L, Sacco S, Ashina M, Mitsikostas D, Ahmed F, Pozo-Rosich P, Martelletti P. Guideline on the use of onabotulinumtoxinA in chronic migraine: a consensus statement from the European Headache Federation. J Headache Pain. 2018 Sep 26;19(1):91. doi: 10.1186/s10194-018-0921-8. PMID: 30259200; PMCID: PMC6755553., **3.** The Polish Experts' Consensus Statement: 2023 update on new therapies for migraine Arch Med Sci 2024; 20 (1): 339–343 DOI: https://doi.org/10.5114/aoms/175063, **4.** Treatment of chronic migraine with Botox (onabotulinumtoxinA): Development, insights, and impact Medicine (Baltimore). 2023 Jul 1; 102(Suppl): e32600. Published online 2023 Jul 1. doi: 10.1097/MD.000000000003, **5.** Program lekowy B.133_ https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenia-ministra-zdrowia-lista-lekow-refundowanych, **6.** Silberstein SD et al.: Per cent of patients with chronic migraine who responded per onabotulinumtoxinA treatment cycle: PREEMPT. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2015;86(9):996–1001., **7.** Blumenfeld AM et al.: Long-term study of the efficacy and safety of OnabotulinumtoxinA for the prevention of chronic migraine: COMPEL study. J Headache Pain 2018;19(1):13.

PL-BCM-240003

abbvie

Migrena News
Vol. 7/Nr 1(24)/2024: (s. 25-37)

OPIS PRZYPADKU

Studium przypadku pacjentki z migreną przewlekłą leczonej onabotulinum toxin type A w programie lekowym B.133 – najważniejsze aspekty I linii leczenia

A case study of a patient with chronic migraine in the treatment of onabotulinum toxin A in the National Health Fund's therapy program B.133 – a summary

dr n. med. Katarzyna Kępczyńska

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

STRESZCZENIE

Migrena przewlekła jest chorobą istotnie wpływającą na codzienne funkcjonowanie pacjentów. Cierpi na nią ok. 1,5–3% populacji ogólnej. Celem leczenia migreny przewlekłej jest uzyskanie jak największej liczby dni bez bólu głowy. Onabotulinum toxin type A stanowi wysoce skuteczną i bezpieczną opcję terapeutyczną, rekomendowaną w profilaktycznym leczeniu migreny przewlekłej. Dzięki wprowadzeniu refundacji w ramach programu lekowego B.133 jest dostępna dla szerszego grona pacjentów. Dotychczas względy ekonomiczne utrudniały dostęp do tego typu terapii. W artykule przedstawiono przypadek 59-letniej pacjentki, u której rozpoznano migrenę przewlekłą. Omówiono zasady kwalifikacji do programu lekowego i przebieg leczenia onabotulinum toxin type A z oceną skuteczności terapii.

Słowa kluczowe: migrena przewlekła, onabotulinum toxin type A, program lekowy B.133

ABSTRACT

Chronic migraine is a disease that significantly affects patients' daily functioning. Approximately 1.5–3% of the general population suffers from it. The main aim of chronic migraine's treatment is to get as many

Adres do korespondencji:
dr n. med. Katarzyna Kępczyńska
Klinika Neurologii, Wydział Lekarsko-Stomatologiczny, Warszawski Uniwersytet Medyczny, Szpital Bielański
01-809 Warszawa, ul. Cegłowska 80; e-mail: kkepczynska@wum.edu.pl

Copyright © Medical Education

days without pain as possible. Onabotulinum toxin type A is a highly effective and safe treatment, recommended in the prophylactic of chronic migraine. The treatment program offers fully refundable therapies for chronic migraine with the use of botulinum toxin type A. So far, for significant number of patients, economic reasons have limited access to this type of therapy. We present the case 59-year-old woman with chronic migraine. The article presents general rules for patient's qualifications to therapy program and treatment process with onabotulinum toxin type A with the assessment of the effectiveness of the treatment.

Key words: chronic migraine, onabotulinum toxin type A, therapy program B.133

WSTĘP

Z badań wynika, że migrena dotyczy 10–15% populacji ogólnej na świecie [1]. Właściwe rozpoznanie, z jakim rodzajem bólu głowy mamy do czynienia, jest warunkiem podjęcia skutecznego leczenia. W praktyce klinicznej rozpoznanie migreny jest ustalane na podstawie znajomości kryteriów klasyfikacyjnych opublikowanych przez Międzynarodowe Towarzystwo Bólów Głowy (International Headache Society) w 2018 r. [2].

Migrena epizodyczna bez aury charakteryzuje się nawracającymi napadami bólu głowy zlokalizowanymi jednostronnie, o charakterze pulsującym i natężeniu umiarkowanym bądź silnym, trwającymi od 4 h do 72 h. Pozostałe cechy kliniczne obejmują: nasilanie się podczas zwykłej aktywności fizycznej, występowanie mdłości i/lub wymiotów oraz nadwrażliwość na światło i dźwięki. Migrena z aurą opisywana jest jako nawracający epizod całkowicie odwracalnych jednoimiennych zaburzeń widzenia, zaburzeń czucia lub innych ogniskowych objawów neurologicznych. Napady te trwają od 5 min do 60 min, poprzedzając ból głowy [2].

Proces chronifikacji migreny epizodycznej z rzadkimi napadami przez migrenę epizodyczną z częstymi napadami do migreny przewlekłej bywa zazwyczaj procesem długotrwałym [3]. Migrena przewlekła zostaje zdiagnozowana, kiedy dochodzi do min. 15 dni z bólem głowy miesięcznie, w tym przez co najmniej 8 dni ból spełnia kryteria migreny i ma to miejsce przez ponad 3 miesiące [2].

Celem leczenia profilaktycznego jest redukcja częstości, nasilenia i czasu trwania napadów oraz niesprawności będącej ich konsekwencją, poprawa odpowiedzi na leczenie doraźne. Nieskuteczne leczenie doraźne jest bowiem najczęstszą przyczyną rozwoju migreny przewlekłej [4]. Za skuteczne leczenie uważamy takie, które przynosi redukcję dni migrenowych o co najmniej 50% w jednostce czasu. Niestety wszystkie dostępne leki zalecane w profilaktyce migreny muszą być przyjmowane przez co najmniej 3 miesiące, aby móc ocenić ich efekt terapeutyczny. W tym czasie nasilają się i kumulują ich działania niepożądane, co prowadzi do zaprzestania dalszego leczenia. Szacuje się, że połowa chorych nie kontynuuje leczenia dłużej niż 3 miesiące [5]. Należy zatem przed ich zaordynowaniem bardzo starannie rozważać korzyści i straty, jakie odniesie pacjent. Leczenie migreny często jest wyzwaniem dla neurologa.

Nowy program lekowy B.133 Narodowego Funduszu Zdrowia dla pacjentów z migreną przewlekłą wprowadza niewątpliwą rewolucję w dostępności terapii profilaktycznych migreny. W ramach I linii pacjenci otrzymują możliwość zastosowania w pełni refundowanego leczenia z wykorzystaniem onabotulinum toxin type A (ONA-BoNTA).

PROTOKÓŁ LECZENIA ONABOTULINUM TOXIN TYPE A W MIGRENIE PRZEWLEKŁEJ

Onabotulinum toxin type A to miejscowo działająca neurotoksyna, która hamuje uwalnianie mediatorów stanu zapalnego i mediatorów bólu z zakończeń nerwowych nerwu trójdzielnego, takich jak: CGRP (*calcitonin gene related peptide*), kwas glutaminowy, substancja P i tlenek azotu. W konsekwencji prowadzi to do ośrodkowej desensytyzacji, hamowania eskalacji bólu migrenowego (zmniejszenie zarówno nasilenia, jak i częstości napadów migreny) [6, 7].

Wiodącym badaniem, na którego podstawie lek uzyskał rejestrację, jest badanie PREEMPT Study, w którym oceniano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania preparatu onabotulinum toxin type A (preparat BOTOX) w czasie 56-tygodniowej obserwacji [8]. Przełomem w leczeniu migreny za pomocą ONA-BoNTA okazały się publikacje dwóch badań PREEMPT (PREEMPT I i PREEMPT II) [9, 10]. Schemat podania leku był ujednolicony i obejmował od 31 do 39 iniekcji w łącznej dawce od 155 jednostek do 195 jednostek. Uzyskane wyniki badań nie pozostawiły żadnych wątpliwości co do skuteczności

ONA-BoNTA w leczeniu migreny przewlekłej. Stały się podstawą do rejestracji leku ze wskazaniami w migrenie przewlekłej. Do dziś preparat BOTOX jest jedynym lekiem, który zaakceptowała amerykańska rządowa Agencja ds. Żywności i Leków (FDA, Food and Drug Administration) do leczenia profilaktycznego migreny przewlekłej.

W 2016 r. Amerykańska Akademia Neurologii (AAN, American Academy of Neurology) zarekomendowała ONA-BoNTA do leczenia migreny przewlekłej – jako skuteczną w poprawie redukcji liczby dni z bólem głowy (poziom zaleceń A – najsilniejszy poziom rekomendacji) oraz jako skuteczną w poprawie jakości życia (poziom zaleceń B). Co istotne, udowodniono, że jest nieefektywna w migrenie epizodycznej i prawdopodobnie nieskuteczna w napięciowych bólach głowy [11].

Obecnie obowiązujący protokół leczenia migreny jest zgodny z metodologią badań PREEMPT. Obejmuje on 31 koniecznych iniekcji (w stałych miejscach i w stałej dawce – łącznie 155 jednostek – stała dawka, stały punkt – *fixed-site, fixed-dose*) oraz 8 dodatkowych, opcjonalnych dawek dodatkowych (łącznie 40 jednostek – schemat *follow-the-pain*) w miejsca największego bólu i tkliwości. Schemat *follow-the-pain* zakłada pewną dozę elastyczności w wyborze miejsc wkłuć w celu dostosowania terapii do indywidualnych potrzeb pacjenta. Całkowita dawka wynosi zatem 155–195 jednostek. Na każde miejsce iniekcji przypada po 5 jednostek leku [13, 14]. Schemat podawania ONA-BoNTA zakłada wykonywanie pełnych 5 podań w 12-tygodniowych odstępach (12–16 tygodni). Dawki ONA-BoNTA oraz miejsca iniekcji przedstawiono w tabeli 1.

Tabela 1. Dawki ONA-BoNTA oraz miejsca wkłuć (protokół PREEMPT).

Mięsień	Całkowita dawka w jednostkach	Liczba wkłuć
Marszczący brwi	10 jednostek	2
Podłużny nosa	5 jednostek	1
Czołowy	20 jednostek	4
Skroniowy	40 jednostek do 50 jednostek	8 do 10 (*follow-the-pain*)
Potyliczny	30 jednostek do 40 jednostek	6 do 8 (*follow-the-pain*)
Przykręgosłupowe	20 jednostek	4
Czworoboczny	30 jednostek do 50 jednostek	6 do 10 (*follow-the-pain*)
Łącznie	**155 jednostek do 195 jednostek**	**31 do 39 (*follow-the-pain*)**

ZASADY KWALIFIKACJI DO LECZENIA ONABOTULINUM TOXIN TYPE A W RAMACH PROGRAMU LEKOWEGO B.133

W programie lekowym chorzy z migreną przewlekłą mają możliwość otrzymania w ramach I linii leczenia w pełni refundowanego leczenia z wykorzystaniem ONA-BoNTA.

Do programu lekowego kwalifikowani są wszyscy dorośli > 18. r.ż. z rozpoznaną migreną przewlekłą zgodną z aktualną Międzynarodową Klasyfikacją Bólów Głowy (ICHD-3, *International Classification of Headache Disorders*) [2]. Diagnoza musi być potwierdzona przez lekarza prowadzącego kwalifikacje do programu lekowego. Drugi konieczny warunek stanowią udokumentowana nieskuteczność, brak tolerancji lub przeciwwskazanie do stosowania przynajmniej dwóch doustnych terapii profilaktycznych migreny przewlekłej spośród trzech: kwas walproinowy, topiramat lub amitryptylina [12]. Stosowany okres leczenia nie może być krótszy niż 3 miesiące. W tabeli 2 przedstawiono wymagane dawki ww. leków w ramach programu lekowego.

Tabela 2. Wymagane dawki doustnego leczenia profilaktycznego migreny przewlekłej.

Lek	Dawka dobowa
Topiramat	100–200 mg
Amitryptylina	50–100 mg
Kwas walproinowy	500–1500 mg

W ramach wizyty kwalifikacyjnej w poradni neurologicznej wymagane jest okazanie zaświadczenia lekarskiego z informacją na temat nazwy stosowanego leku, dawki, czasu trwania leczenia oraz efektu terapeutycznego. Kolejnym krokiem jest okazanie prawidłowo prowadzonego dzienniczka bólu głowy z okresu min. 3 miesięcy zawierającego liczbę dni z bólem głowy oraz liczbę dni z migrenowym bólem głowy [12].

Dodatkowym narzędziem diagnostycznym używanym podczas kwalifikacji oraz monitorowania jest kwestionariusz jakości życia (MIDAS, *Migraine Disability Assessment*). 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 [13].

Wśród warunków włączenia do I linii programu jest też potwierdzenie braku przeciwwskazań do stosowania onabotulinum toxin type A. Pacjent z migreną przewlekłą otrzymuje 5 podań ONA-BoNTA w odstępach 12–16 tygodni. Program lekowy B.133 zakłada wykonanie minimum 3 podań z oceną skuteczności w dniu planowanego 4 podania leku, rozumianej jako redukcja dni z bólem głowy w miesiącu o co najmniej 50% po 3 podaniu w stosunku do wartości wyjściowej – przed rozpoczęciem iniekcji [12]. Oceny dokonujemy na podstawie dzienniczka bólu głowy prowadzonego przez pacjenta na czas programu lekowego. W przypadku poprawy terapię ONA-BoNTA kontynuujemy do wspomnianych 5 podań. Następnie chory podlega 12-miesięcznej obserwacji, w ramach której jest zobligowany do wizyt kontrolnych co 12 tygodni z prowadzonym dzienniczkiem bólu głowy. W przypadku nawrotu migreny definiowanej jako zwiększenie o co najmniej ⅓ liczby dni z bólem głowy w miesiącu lub o co najmniej ⅓ liczby dni z migrenowym bólem głowy w miesiącu lub o ⅓ dni, w których zażywane są leki abortywne, lekarz może zdecydować o ponownym podaniu ONA-BoNTA (nawrót migreny od 3. do 12. miesiąca obserwacji) lub anty-CGRP (nawrót migreny od 3. do 6. miesiąca obserwacji).

OPIS PRZYPADKU

59-letnia pacjentka została skierowana do poradni neurologicznej w celu kwalifikacji do programu lekowego B.133. Na podstawie wywiadu chorobowego, prawidłowego badania neurologicznego oraz dostarczonych dzienniczków bólów głowy potwierdzono rozpoznanie migreny przewlekłej. Na rycinie 1 przedstawiono dzienniczki bólów głowy, które chora okazała na wizycie kwalifikacyjnej. Poniższe dzienniczki pokazują kolejne miesiące z liczbą dni z bólami głowy oraz objawami towarzyszącymi i efektem przyjmowanych leków doraźnych.

W dostarczonej dokumentacji medycznej potwierdzono próby leczenia profilaktycznego zgodnie z rekomendacjami. Zastosowano leczenie topiramatem w dawce 2 × 100 mg/24 h przez okres > 3 miesięcy, bez istotnego wpływu na częstotliwość oraz nasilenie napadów migrenowych. Kolejnym lekiem była amitryptylina w dawkach stopniowo wzrastających (dawka docelowa 50 mg/24 h). W tym przypadku uzyskano zmniejszenie nasilenia bólu głowy, ale bez wpływu na jego częstotliwość. Próby zwiększenia dawki spotkały się jednak z działaniami niepożądanymi: sennością, uczuciem kołatania serca. Leczenie kontynuowano jeszcze przez okres kilku miesięcy. Ostatecznie

Rycina 1. Dzienniczki bólów głowy z 3 kolejnych miesięcy.

Sierpień

	dzień	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	suma
DNI Z BÓLEM GŁOWY	należy wpisać X w dniu z bólem głowy	X	X	X			X	X	X			X	X	X			X	X	X			X	X	X			X	X	X				18
TYP BÓLU GŁOWY należy wpisać X przy właściwym określeniu	migrenowy	X	X	X			X	X	X			X	X	X			X	X	X			X	X	X			X	X	X				18
	napięciowy																																
	rozpierający																																
	tętniący																																
NATĘŻENIE BÓLU należy wpisać wartość od 0 do 10, gdzie 0 oznacza brak bólu, a 10 najsilniejszy ból	ból w skali 0-10	8	8	7			6	6	5			9	8	7			8	8	6			7	7	6			8	7	6				
CZAS TRWANIA BÓLU	godzina rozpoczęcia bólu	14					8					7					13					17	11				8						
	czas trwania bólu w godzinach																																
OBJAWY TOWARZYSZĄCE należy wpisać X przy występujących objawach	nudności/wymioty		X	X									X									X						X					
	nadwrażliwość na światło/dźwięk/zapach	X	X	X			X	X	X			X	X	X			X	X	X			X	X	X			X	X	X				
	dreszcze/poty																																
	zawroty głowy																																
	zaburzenia mowy																																
	drętwienie ręki, nogi																																
	aura																																
	inne																																
PRZYJMOWANE DORAŹNIE LEKI PRZECIWBÓLOWE/ PRZECIWMIGRENOWE należy wpisać nazwę przyjętego leku w czasie napadu, dawkę oraz liczbę przyjętych tabletek i należy wpisać X w dniu, w którym dany lek został przyjęty	nazwa ZOLMILES																																
	dawka 5mg																																
	liczba przyjętych tabletek											1					1										1						
	nazwa ANAPRAN																																
	dawka 550																																
	liczba przyjętych tabletek	1	1	1			1	1	1			1	1	1			1	1	1			1	1	1			1	1	1				
	nazwa ALMOGEN																																
	dawka 12.5																																
	liczba przyjętych tabletek																																
	nazwa SOLPADEINA																																
	dawka																																
	liczba przyjętych tabletek	1	1										1					1				1	1	1					1				
EFEKT PRZYJMOWANYCH DORAŹNIE LEKÓW PRZECIWBÓLOWYCH/ PRZECIWMIGRENOWYCH należy wypełnić zgodnie z opisem	ustąpienie bólu (T/N) lub utrzymujący się ból (w skali 1-10)	N 10	N 10	T 7			N 8	N 8	T 6			N 8	N 6	T 4			N 8	N 8	T 6			N	N 8	T 3			N 8	N 6	T 4				
	po jakim czasie nastąpiła poprawa w godzinach																																
	ustąpienie (T/N) lub zmniejszenie (Z) objawów towarzyszących	N	N	T			N	N	T			N	N	T			N	N	T			N	N	T			N	N	T				

T- Tak; N-Nie; Z- Zmniejszenie

1. Dzienniczek bólów głowy opracowany na potrzeby programu lekowego B.133 Profilaktyczne leczenie chorych na migrenę przewlekłą link:https://www.gov.pl/web/zdrowie/choroby-nieonkologiczne.

Wrzesień

	dzień	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	suma
DNI Z BÓLEM GŁOWY	dzień																																
	należy wpisać X w dniu z bólem głowy			X	X	X			X	X	X				X	X	X			X	X	X				X	X			X	X	X	17
TYP BÓLU GŁOWY należy wpisać X przy właściwym określeniu	migrenowy			X	X	X			X	X	X				X	X	X			X	X	X				X	X			X	X	X	17
	napięciowy																																
	rozpierający																																
	tętniący																																
NATĘŻENIE BÓLU należy wpisać wartość od 0 do 10, gdzie 0 oznacza brak bólu, a 10 najsilniejszy ból	ból w skali 0-10			7	6	5			7	7	6				8	8	7			10	9	8				8	7			10	9	8	
CZAS TRWANIA BÓLU	godzina rozpoczęcia bólu			8					6						14					16						11				9			
	czas trwania bólu w godzinach																																
OBJAWY TOWARZYSZĄCE należy wpisać X przy występujących objawach	nudności/wymioty			X	X						X										X	X								X			
	nadwrażliwość na światło/dźwięk/zapach			X	X	X			X	X	X				X	X	X			X	X	X				X	X			X	X	X	
	dreszcze/poty																																
	zawroty głowy																																
	zaburzenia mowy																																
	drętwienie ręki, nogi																																
	aura																																
	inne																																
PRZYJMOWANE DORAŹNIE LEKI PRZECIWBÓLOWE/ PRZECIWMIGRENOWE należy wpisać nazwę przyjętego leku w czasie napadu, dawkę oraz liczbę przyjętych tabletek i należy wpisać X w dniu, w którym dany lek został przyjęty	nazwa BUNONOL																																
	dawka 0,2 mg																																
	liczba przyjętych tabletek																			1										1			
	nazwa ANAPRAN																			X													
	550 dawka																																
	liczba przyjętych tabletek			1	1	1			1	1	1				1	1				1	1	1				1	1			1	1		
	nazwa ALMOZEN																																
	dawka 12,5																																
	liczba przyjętych tabletek														1											1							
	nazwa SOLPADEINA																																
	dawka																																
	liczba przyjętych tabletek			1	1				1	1					1	1				1	1	1				1	1			1	1		
EFEKT PRZYJMOWANYCH DORAŹNIE LEKÓW PRZECIWBÓLOWYCH/ PRZECIWMIGRENOWYCH należy wypełnić zgodnie z opisem	ustąpienie bólu (T/N) lub utrzymujący się ból (w skali 1-10)			N 8	N 8	T 6			N 8	N 8	T 7				N 8	N 8	T 6			N 10	N 9	T 7				N 8	N 7			N 10	N 9	T 8	
	po jakim czasie nastąpiła poprawa w godzinach																																
	ustąpienie (T/N) lub zmniejszenie (Z) objawów towarzyszących			N	N	T			N	N	T				N	N	T			N	N	T				N	N			N	N	T	

T- Tak; N-Nie; Z- Zmniejszenie

1. Dzienniczek bólów głowy opracowany na potrzeby programu lekowego B.133 Profilaktyczne leczenie chorych na migrenę przewlekłą link:https://www.gov.pl/web/zdrowie/choroby-nieonkologiczne.

Październik

	dzień	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	suma
DNI Z BÓLEM GŁOWY	dzień																																
	należy wpisać X w dniu z bólem głowy	X	X					X	X	X						X	X	X		X	X	X		X	X	X			X	X	X		17
TYP BÓLU GŁOWY należy wpisać X przy właściwym określeniu	migrenowy	X	X					X	X	X						X	X	X		X	X	X		X	X	X			X	X	X		17
	napięciowy																																
	rozpierający																																
	tętniący																																
NATĘŻENIE BÓLU należy wpisać wartość od 0 do 10, gdzie 0 oznacza brak bólu, a 10 najsilniejszy ból	ból w skali 0-10	7	6					8	7	7						8	7	5		8	8	3		8	6	3			8	6	4		
CZAS TRWANIA BÓLU	godzina rozpoczęcia bólu																																
	czas trwania bólu w godzinach																																
OBJAWY TOWARZYSZĄCE należy wpisać X przy występujących objawach	nudności/wymioty																												X	X			
	nadwrażliwość na światło/dźwięk/zapach	X	X					X	X	X						X	X	X		X	X	X		X	X	X			X	X	X		
	dreszcze/poty																																
	zawroty głowy																																
	zaburzenia mowy																																
	drętwienie ręki, nogi																																
	aura																																
	inne																																
PRZYJMOWANE DORAŹNIE LEKI PRZECIWBÓLOWE/ PRZECIWMIGRENOWE należy wpisać nazwę przyjętego leku w czasie napadu, dawkę oraz liczbę przyjętych tabletek i należy wpisać X w dniu, w którym dany lek został przyjęty	nazwa ZOLMILES																																
	5 mg dawka																																
	liczba przyjętych tabletek								1											1				1									3
	nazwa ANAPRAN																																
	550 dawka																																
	liczba przyjętych tabletek	1						1								1				1				1					1				
	nazwa ALMOZEN																																
	dawka 12,5	1						1																					1				
	liczba przyjętych tabletek																																
	nazwa SOLPADEINA																																
	dawka		X																														
	liczba przyjętych tabletek		1						1	1							1	1			1	1			1	1				1	1		
EFEKT PRZYJMOWANYCH DORAŹNIE LEKÓW PRZECIWBÓLOWYCH/ PRZECIWMIGRENOWYCH należy wypełnić zgodnie z opisem	ustąpienie bólu (T/N) lub utrzymujący się ból (w skali 1-10)	N 10	T 8					N 10	N 8	T 6						N 10	N 8	T 7		N 10	N 10	T 8		N 9	N 8	T 7			N 10	N 8	T 6		
	po jakim czasie nastąpiła poprawa w godzinach																																
	ustąpienie (T/N) lub zmniejszenie (Z) objawów towarzyszących	N	T					N	N	T						N	N	T		N	N	T		N	N	T			N	N	T		

T- Tak; N-Nie; Z- Zmniejszenie

1. Dzienniczek bólów głowy opracowany na potrzeby programu lekowego B.133 Profilaktyczne leczenie chorych na migrenę przewlekłą link:https://www.gov.pl/web/zdrowie/choroby-nieonkologiczne.

prewencyjne leczenie farmakologiczne topiramatem, amitryptyliną nie dało wymiernych rezultatów.

Zgodnie z zasadami kwalifikacji do programu lekowego B.133 potwierdzono nieskuteczność przynajmniej dwóch doustnych terapii profilaktycznych migreny przewlekłej. W skali MIDAS chora otrzymała 166 pkt, co oznaczało bardzo duże pogorszenie sprawności. Po przeanalizowaniu wszystkich kryteriów chorą zakwalifikowano do programu lekowego B.133 – leczenia onabotulinum toxin type A w ramach I linii. Wypełniono kartę kwalifikacyjną, którą przedstawia rycina 2. Wszystkie kryteria muszą być spełnione, aby pacjent mógł otrzymać leczenie.

Rycina 2. Karta kwalifikacyjna do I linii z kryteriami do profilaktycznego leczenia migreny przewlekłej ONA-BoNTA.

KARTA KWALIFIKACJI

strona nr...../20..... rok

do profilaktycznego leczenia migreny przewlekłej w ramach programu B.133 (ICD-10:G43)
I linia leczenia - toksyna botulinowa typu A

IMIĘ I NAZWISKO	**NAZWA PLACÓWKI**
ADRES	
SMPT NR	**PESEL**
DATA WIZYTY	**TELEFON**

KRYTERIA KWALIFIKACJI - muszą być spełnione łącznie	**TAK**	**NIE**
wiek ≥ 18 r.ż.		
chory na migrenę przewlekłą mający co najmniej 15 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 (ang. *International Classification of Headache Disorders*, ICHD));		
nieskuteczność* minimum 2 udokumentowanych prób leczenia profilaktycznego migreny przewlekłej lekami o różnym działaniu, wybranymi spośród: - topiramat stosowany w okresie nie krótszym niż 3 miesiące w dawce 100-200 mg na dobę (dawkowanie zgodnie z aktualną ChPL) - kwas walproinowy lub jego pochodne, stosowany w okresie nie krótszym niż 3 miesiące w dawce 500-1500 mg na dobę - amitryptylina stosowana w okresie nie krótszym niż 3 miesiące w dawce 50-150 mg na dobę lub przeciwwskazanie do stosowania lub brak tolerancji wyżej wymienionych leków zgodnie z odpowiednimi aktualnymi na dzień włączenia do programu Charakterystykami Produktów Leczniczych;		
wykluczenie przeciwwskazań do stosowania toksyny botulinowej typu A określonych w aktualnej na dzień wydania decyzji Charakterystyce Produktu Leczniczego;		
brak wcześniejszego leczenia toksyną botulinową typu A we wskazaniu migrena przewlekła (nie dotyczy pacjentów, którzy byli leczeni w ramach innego sposobu finansowania terapii, pod warunkiem, że w chwili rozpoczęcia leczenia spełniali kryteria kwalifikacji do programu lekowego);		
pisemna zgoda pacjenta na monitorowanie efektów leczenia przez 12 miesięcy po ostatnim podaniu toksyny botulinowej typu A.		

* Nieskuteczność definiowana jest jako zmniejszenie liczby dni z bólem głowy w miesiącu o mniej niż 50% względem wartości sprzed rozpoczęcia leczenia.

Pacjenta **zakwalifikowano / nie zakwalifikowano** do I linii leczenia migreny przewleklej z użyciem toksyny botulinowej typu A.

Data i podpis pacjenta
(lub opiekuna): _____

Podpis
i pieczęć lekarza: _____

Do kwalifikacji do programu leczenia migreny przewlekłej niezbędne jest prowadzenie i dostarczenie dzienniczka bólów głowy.

Akceptuję warunki leczenia migreny przewlekłej przy użyciu toksyny botulinowej typu A i zapoznałem/am się z ewentualnymi działaniami niepożądanymi, które mogą wystąpić po podaniu leku. Wyrażam zgodę na monitorowanie efektów leczenia przez 12 miesięcy po ostatnim podaniu toksyny botulinowej typu A.

Data i podpis pacjenta
(lub opiekuna): _____

Pacjentka rozpoczęła pierwszy cykl iniekcji w listopadzie 2022 r. Podano 195 jednostek ONA-BoNTA zgodnie z protokołem PREEMPT. Po 12 tygodniach odbyła się wizyta kontrolna. Podczas wizyty kwalifikacyjnej z podaniem leku poinformowano chorą, jakie są szanse, gdy po pierwszym podaniu leczenia nie zauważy poprawy, bowiem część pacjentów reaguje dopiero na leczenie po wykonaniu minimum 3 podań terapii. Efekty leczenia w przypadku naszej pacjentki były zauważalne już po pierwszym podaniu leku. Chora stwierdziła poprawę w zakresie zmniejszenia natężenia bólu głowy (ok. 5 w skali NRS; poprzednio 6–7) oraz szybszy efekt terapeutyczny po leczeniu doraźnym.

Pacjentka kontynuowała terapię przez kolejne dwa podania w okresie 12-tygodniowym. Tolerancja leczenia była dobra. W planowanym dniu wykonania czwartego podania leku dokonano oceny skuteczności dotychczasowego leczenia w programie lekowym. Na podstawie dzienniczków bólów głowy, które chora dostarczała w trakcie wizyt kontrolnych, stwierdzono poprawę kliniczną (ryc. 3). Uzyskano poprawę jakości życia mierzonej w skali MIDAS oraz > 50% redukcję dni z bólem głowy w stosunku do wartości wyjściowej – przed rozpoczęciem iniekcji. U pacjentki liczba dni z bólem głowy, po 3 podaniach ONA-BoNTA zmniejszyła się o 72%. W trakcie wizyty wypełniono kartę monitorowania, którą przedstawia rycina 4.

Rycina 3. Dzienniczki bólów głowy po 3 podaniach ONA-BoNTA (ocena skuteczności leczenia w dniu 4. podania leku).

	dzień	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	suma
DNI Z BÓLEM GŁOWY	*należy wpisać X w dniu z bólem głowy*								X	X					X														X	X			5
TYP BÓLU GŁOWY *należy wpisać X przy właściwym określeniu*	migrenowy								X	X					X														X	X			5
	napięciowy																																
	rozpierający																																
	tętniący																																
NATĘŻENIE BÓLU *należy wpisać wartość od 0 do 10, gdzie 0 oznacza brak bólu, a 10 najsilniejszy ból*	ból w skali 0-10								5	3					10!														10!	8			
CZAS TRWANIA BÓLU	godzina rozpoczęcia bólu								16	7					11														18	7			
	czas trwania bólu *w godzinach*														6														4	3			
OBJAWY TOWARZYSZĄCE *należy wpisać X przy występujących objawach*	nudności/wymioty														X																		
	nadwrażliwość na światło/dźwięk/zapach								X	X					X														X	X			
	dreszcze/poty														X																		
	zawroty głowy																												X				
	zaburzenia mowy														X																		
	drętwienie ręki, nogi																																
	aura																																
	inne																																
PRZYJMOWANE DORAŹNIE LEKI PRZECIWBÓLOWE/ PRZECIWMIGRENOWE *należy wpisać nazwę przyjętego leku w czasie napadu, dawkę oraz liczbę przyjętych tabletek i należy wpisać X wdniu, w którym dany lek został przyjęty*	nazwa SOLPADEINA								X						X														X	X			
	dawka																																
	liczba przyjętych tabletek								2						2														2				
	nazwa ANAPRAN									X																			X				
	dawka																																
	liczba przyjętych tabletek									1																			1				
	nazwa																																
	dawka																																
	liczba przyjętych tabletek																																
	nazwa																																
	dawka																																
	liczba przyjętych tabletek																																
EFEKT PRZYJMOWANYCH DORAŹNIE LEKÓW PRZECIWBÓLOWYCH/ PRZECIWMIGRENOWYCH *należy wypełnić zgodnie z opisem*	ustąpienie bólu (T/N) lub utrzymujący się ból (w skali 1-10)								N	T					T														N	T			
	po jakim czasie nastąpiła poprawa *w godzinach*								2	3					4														4	3			
	ustąpienie (T/N) lub zmniejszenie (Z) objawów towarzyszących								Z	T					2														2	2			

T- Tak; N-Nie; Z- Zmniejszenie Ref. 4. Dzienniczek bólów głowy opracowany, na potrzeby programu lekowego B.133 Profilaktyczne leczenie chorych na migrenę przewlekłą link: https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenia-ministra-zdrowia-lista-lekow-refundowanych

	dzień	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	suma
DNI Z BÓLEM GŁOWY	*należy wpisać X w dniu z bólem głowy*					X	X			X		X	X																				5
TYP BÓLU GŁOWY *należy wpisać X przy właściwym określeniu*	migrenowy					X	X			X		X	X																				5
	napięciowy																																
	rozpierający																																
	tętniący																																
NATĘŻENIE BÓLU *należy wpisać wartość od 0 do 10, gdzie 0 oznacza brak bólu, a 10 najsilniejszy ból*	ból w skali 0-10					5	4			10		10!	8																				
CZAS TRWANIA BÓLU	godzina rozpoczęcia bólu					12	7			13		12	7																				
	czas trwania bólu *w godzinach*					7	2			5		6	4																				
OBJAWY TOWARZYSZĄCE *należy wpisać X przy występujących objawach*	nudności/wymioty											X																					
	nadwrażliwość na światło/dźwięk/zapach					X	X			X		X	X																				
	dreszcze/poty																																
	zawroty głowy									X		X	X																				
	zaburzenia mowy									X																							
	drętwienie ręki, nogi																																
	aura									X																							
	inne																																
PRZYJMOWANE DORAŹNIE LEKI PRZECIWBÓLOWE/ PRZECIWMIGRENOWE *należy wpisać nazwę przyjętego leku w czasie napadu, dawkę oraz liczbę przyjętych tabletek i należy wpisać X wdniu, w którym dany lek został przyjęty*	nazwa SOLPADEINA									X		X	X																				
	dawka																																
	liczba przyjętych tabletek									2x2		2x2	2																				
	nazwa ANAPRAN					X	X																										
	dawka					~~2~~ A																											
	liczba przyjętych tabletek					2	1					1																					
	nazwa.....																																
	dawka																																
	liczba przyjętych tabletek																																
	nazwa.....																																
	dawka																																
	liczba przyjętych tabletek																																
EFEKT PRZYJMOWANYCH DORAŹNIE LEKÓW PRZECIWBÓLOWYCH/ PRZECIWMIGRENOWYCH *należy wypełnić zgodnie z opisem*	ustąpienie bólu (T/N) lub utrzymujący się ból (w skali 1-10)					N	T			N		N	T																				
	po jakim czasie nastąpiła poprawa *w godzinach*					4	2			3		3	2																				
	ustąpienie (T/N) lub zmniejszenie (Z) objawów towarzyszących					Z	T			Z		Z	T																				

T- Tak; N-Nie; Z- Zmniejszenie Ref. 4. Dzienniczek bólów głowy opracowany, na potrzeby programu lekowego B.133 Profilaktyczne leczenie chorych na migrenę przewlekłą link: https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenia-ministra-zdrowia-lista-lekow-refundowanych

	dzień	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	suma
DNI Z BÓLEM GŁOWY	*należy wpisać X w dniu z bólem głowy*																																
TYP BÓLU GŁOWY *należy wpisać X przy właściwym określeniu*	migrenowy	X	X																	X							X						4
	napięciowy																																
	rozpierający																																
	tętniący																																
NATĘŻENIE BÓLU *należy wpisać wartość od 0 do 10, gdzie 0 oznacza brak bólu, a 10 najsilniejszy ból*	ból w skali 0-10	9	5																	5							10!						
CZAS TRWANIA BÓLU	godzina rozpoczęcia bólu	8																		11							17						
	czas trwania bólu *w godzinach*	6																		4													
OBJAWY TOWARZYSZĄCE *należy wpisać X przy występujących objawach*	nudności/wymioty																										X						
	nadwrażliwość na światło/dźwięk/zapach	X																		X							X						
	dreszcze/poty																										X						
	zawroty głowy																																
	zaburzenia mowy																																
	drętwienie ręki, nogi																																
	aura	X																															
	inne																																
PRZYJMOWANE DORAŹNIE LEKI PRZECIWBÓLOWE/ PRZECIWMIGRENOWE *należy wpisać nazwę przyjętego leku w czasie napadu, dawkę oraz liczbę przyjętych tabletek i należy wpisać X wdniu, w którym dany lek został przyjęty*	nazwa SOLPADEINA																																
	dawka																																
	liczba przyjętych tabletek	2x2																									2x2						
	nazwa ANAPRAN																																
	dawka																																
	liczba przyjętych tabletek		1																	1													
	nazwa.....																																
	dawka																																
	liczba przyjętych tabletek																																
	nazwa.....																																
	dawka																																
	liczba przyjętych tabletek																																
EFEKT PRZYJMOWANYCH DORAŹNIE LEKÓW PRZECIWBÓLOWYCH/ PRZECIWMIGRENOWYCH *należy wypełnić zgodnie z opisem*	ustąpienie bólu (T/N) lub utrzymujący się ból (w skali 1-10)	N																									8						
	po jakim czasie nastąpiła poprawa *w godzinach*	2																									4						
	ustąpienie (T/N) lub zmniejszenie (Z) objawów towarzyszących	Z																									2						

T- Tak; N-Nie; Z- Zmniejszenie Ref. 4. Dzienniczek bólów głowy opracowany, na potrzeby programu lekowego B.133 Profilaktyczne leczenie chorych na migrenę przewlekłą link: https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenia-ministra-zdrowia-lista-lekow-refundowanych

Rycina 4. Karta finalnej oceny skuteczności leczenia po zakończeniu 5 podań ONA-BoNTA.

KARTA FINALNEJ OCENY SKUTECZNOŚCI LECZENIA PO ZAKOŃCZENIU 5 PODAŃ TOKSYNY BOTULINOWEJ TYPU A (BOTOX)

strona nr...../20..... rok

profilaktycznego leczenia migreny przewlekłej w ramach programu B.133 (ICD-10:G43)
I linia leczenia - toksyna botulinowa typu A (***Botox***)

IMIĘ I NAZWISKO	**NAZWA PLACÓWKI**	
PESEL		
SMPT NR	**STOSOWANY LEK**	**Botox**

OCENA FINALNEJ SKUTECZNOŚCI LECZENIA w okresie 12-miesięcznej obserwacji pacjenta po cyklu 5. podań toksyny botulinowej typu A					
LICZBA DOTYCHCZASOWYCH PODAŃ BOTOX		**5**			
WIZYTA MONITORUJĄCA ocena co 12 tygodni +/- 15 dni od 5. podania toksyny botulinowej typu A	**NR 1**	**DATA WIZYTY**			
DZIENNICZEK PACJENTA liczba dni z bólem głowy/ poprawa zmniejszenia liczby dni z bólem głowy w miesiącu względem wartości sprzed leczenia (%)		**MIESIĄC NR...**	**MIESIĄC NR...**	**MIESIĄC NR...**	**ŚREDNIA**
SKALA MIDAS wynik liczbowy					

W przypadku nawrotu migreny przewlekłej istnieje możliwość ponownej kwalifikacji do programu B.133.

LICZBA DOTYCHCZASOWYCH PODAŃ BOTOX		**5**			
WIZYTA MONITORUJĄCA ocena co 12 tygodni +/- 15 dni od 5. podania toksyny botulinowej typu A	**NR 2**	**DATA WIZYTY**			
DZIENNICZEK PACJENTA liczba dni z bólem głowy/ poprawa zmniejszenia liczby dni z bólem głowy w miesiącu względem wartości sprzed leczenia (%)		**MIESIĄC NR...**	**MIESIĄC NR...**	**MIESIĄC NR...**	**ŚREDNIA**
SKALA MIDAS wynik liczbowy					

W przypadku nawrotu migreny przewlekłej istnieje możliwość ponownej kwalifikacji do programu B.133.

LICZBA DOTYCHCZASOWYCH PODAŃ BOTOX		**5**			
WIZYTA MONITORUJĄCA ocena co 12 tygodni +/- 15 dni od 5. podania toksyny botulinowej typu A	**NR 3**	**DATA WIZYTY**			
DZIENNICZEK PACJENTA liczba dni z bólem głowy/ poprawa zmniejszenia liczby dni z bólem głowy w miesiącu względem wartości sprzed leczenia (%)		**MIESIĄC NR...**	**MIESIĄC NR...**	**MIESIĄC NR...**	**ŚREDNIA**
SKALA MIDAS wynik liczbowy					

W przypadku nawrotu migreny przewlekłej istnieje możliwość ponownej kwalifikacji do programu B.133.

Leczenie skuteczne	**TAK**	**NIE**
Ponowna chronifikacja migreny	**TAK**	**NIE**
Ponowna kwalifikacja do leczenia toksyną botulinową typu A (Botox)	**TAK**	**NIE**
Zmiana leczenia, wprowadzono leczenie	**TAK**	**NIE**

PONOWNA KWALIFIKACJA

strona nr...../20..... rok

do podania toksyny botulinowej typu A (***Botox***) w ramach programu lekowego B.133 (ICD-10:G43)

NAWRÓT MIGRENY PRZEWEKŁEJ W OKRESIE DO 12. MIESIĘCY OD 5. PODANIA TOKSYNY BOTULINOWEJ TYPU A (BOTOX) Z POWODU		
zwiększenia o co najmniej 1/3 liczby dni z bólem głowy w miesiącu	**TAK**	**NIE**
zwiększenia o co najmniej 1/3 liczby dni z migrenowym bólem głowy w miesiącu	**TAK**	**NIE**
zwiększenia o 1/3 liczby dni, w których zażywane są leki abortywne	**TAK**	**NIE**

Pacjenta **zakwalifikowano / nie zakwalifikowano** do ponownego leczenia migreny przewlekłej z użyciem toksyny botulinowej typu A.

Data i podpis pacjenta
(lub opiekuna): _____

Podpis
i pieczęć lekarza: _____

Akceptuję warunki leczenia migreny przewlekłej przy użyciu toksyny botulinowej typu A i zapoznałem/am się z ewentualnymi działaniami niepożądanymi, które mogą wystąpić po podaniu leku. Wyrażam zgodę na monitorowanie efektów leczenia przez 12 miesięcy po ostatnim podaniu toksyny botulinowej typu A.

Data i podpis pacjenta
(lub opiekuna): _____

Zgodnie z zapisami programu B.133 kontynuowano leczenie ONA-BoNTA. Pacjentka otrzymała łącznie 5 podań z bardzo dobrym efektem terapeutycznym. Po zakończeniu pełnego cyklu podań ONA-BoNTA chora rozpoczęła 12-miesięczną obserwację. Kilka tygodni temu odbyła się pierwsza wizyta monitorująca. Po podaniu ONA-BoNTA chora rozpoczęła 12-miesięczną obserwację. Kilka tygodni temu odbyła się pierwsza wizyta monitorująca. Na podstawie dostarczonych dzienniczków bólów głowy nie stwierdzono nawrotu migreny rozumianej zgodnie z zasadami programu B.133 jako zwiększenie o co najmniej ⅓ liczby dni z bólem głowy miesięcznie lub o co najmniej ⅓ liczby dni z migrenowym bólem głowy miesięcznie lub o ⅓ dni, w których zażywane są leki abortywne. Na rycinie 5 przedstawiono dzienniczki bólów głowy, które chora okazała na wizycie kontrolnej po piątym podaniu ONA-BoNTA. Efekt terapeutyczny jest zadowalający; widoczne są pojedyncze dni z bólem głowy o mniejszym natężeniu, bez konieczności stosowania tryptanów. W skali MIDAS uzyskano poprawę (sumaryczna liczba punktów wynosiła ostatecznie 10). Kolejna kontrola z dzienniczkiem z 3 ostatnich miesięcy zaplanowana jest za 12 tygodni.

Rycina 5. Dzienniczki bólów głowy po 5 podaniach ONA-BoNTA.

	Dzień	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	suma
DNI Z BÓLEM GŁOWY	*należy wpisać X w dniu z bólem głowy*				X	X						X											X										4
TYP BÓLU GŁOWY *należy wpisać X przy właściwym określeniu*	migrenowy																																
	napięciowy																																
	rozpierający																																
	tętniący																																
NATĘŻENIE BÓLU *należy wpisać wartość od 0 do 10, gdzie 0 oznacza brak bólu, a 10 najsilniejszy ból*	ból w skali 0-10				5	4						4											8										
CZAS TRWANIA BÓLU	godzina rozpoczęcia bólu				7	7						6											5										
	czas trwania bólu *w godzinach*				16	5						18											7										
OBJAWY TOWARZYSZĄCE *należy wpisać X przy występujących objawach*	nudności/wymioty																																
	nadwrażliwość na światło/dźwięk/zapach																																
	dreszcze/poty																																
	zawroty głowy																																
	zaburzenia mowy																																
	drętwienie ręki, nogi																																
	aura																																
	inne																																
PRZYJMOWANE DORAŹNIE LEKI PRZECIWBÓLOWE/ PRZECIWMIGRENOWE *należy wpisać nazwę przyjętego leku w czasie napadu, dawkę oraz liczbę przyjętych tabletek i należy wpisać X w dniu, w którym dany lek został przyjęty*	nazwa.....																																
	dawka																																
	liczba przyjętych tabletek																																
	nazwa.....																																
	dawka																																
	liczba przyjętych tabletek																																
	nazwa.....																																
	dawka																																
	liczba przyjętych tabletek																																
	nazwa.....																																
	dawka																																
	liczba przyjętych tabletek																																
EFEKT PRZYJMOWANYCH DORAŹNIE LEKÓW PRZECIWBÓLOWYCH/ PRZECIWMIGRENOWYCH *należy wypełnić zgodnie z opisem*	ustąpienie bólu (T/N) lub utrzymujący się ból (w skali 1-10)																																
	po jakim czasie nastąpiła poprawa *w godzinach*																																
	ustąpienie (T/N) lub zmniejszenie (Z) objawów towarzyszących																																

T- Tak; N-Nie; Z- Zmniejszenie Ref. 4. Dzienniczek bólów głowy opracowany, na potrzeby programu lekowego B.133 Profilaktyczne leczenie chorych na migrenę przewlekłą link:https://www.gov.pl/web/zdrowie/choroby-nieonkologiczne. PL-BCM-220010

	dzień	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	suma
DNI Z BÓLEM GŁOWY	*należy wpisać X w dniu z bólem głowy*			X							X												X										3
TYP BÓLU GŁOWY *należy wpisać X przy właściwym określeniu*	migrenowy																																
	napięciowy																																
	rozpierający																																
	tętniący																																
NATĘŻENIE BÓLU *należy wpisać wartość od 0 do 10, gdzie 0 oznacza brak bólu, a 10 najsilniejszy ból*	ból w skali 0-10			4							2												3										
CZAS TRWANIA BÓLU	godzina rozpoczęcia bólu			7							7												6										
	czas trwania bólu *w godzinach*			2							1												2										
OBJAWY TOWARZYSZĄCE *należy wpisać X przy występujących objawach*	nudności/wymioty																																
	nadwrażliwość na światło/dźwięk/zapach																																
	dreszcze/poty																																
	zawroty głowy																																
	zaburzenia mowy																																
	drętwienie ręki, nogi																																
	aura																																
	inne																																
PRZYJMOWANE DORAŹNIE LEKI PRZECIWBÓLOWE/ PRZECIWMIGRENOWE *należy wpisać nazwę przyjętego leku w czasie napadu, dawkę oraz liczbę przyjętych tabletek i należy wpisać X wdniu, w którym dany lek został przyjęty*	nazwa.....																																
	dawka																																
	liczba przyjętych tabletek																																
	nazwa.....																																
	dawka																																
	liczba przyjętych tabletek																																
	nazwa.....																																
	dawka																																
	liczba przyjętych tabletek																																
	nazwa.....																																
	dawka																																
	liczba przyjętych tabletek																																
EFEKT PRZYJMOWANYCH DORAŹNIE LEKÓW PRZECIWBÓLOWYCH/ PRZECIWMIGRENOWYCH *należy wypełnić zgodnie z opisem*	ustąpienie bólu (T/N) lub utrzymujący się ból (w skali 1-10)																																
	po jakim czasie nastąpiła poprawa *w godzinach*																																
	ustąpienie (T/N) lub zmniejszenie (Z) objawów towarzyszących																																

T- Tak; N-Nie; Z- Zmniejszenie Ref. 4. Dzienniczek bólów głowy opracowany, na potrzeby programu lekowego B.133 Profilaktyczne leczenie chorych na migrenę przewlekłą link:https://www.gov.pl/web/zdrowie/choroby-nieonkologiczne. PL-BCM-220010

	dzień	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	suma
DNI Z BÓLEM GŁOWY	*należy wpisać X w dniu z bólem głowy*						X									X													X				3
TYP BÓLU GŁOWY *należy wpisać X przy właściwym określeniu*	migrenowy																																
	napięciowy																																
	rozpierający																																
	tętniący																																
NATĘŻENIE BÓLU *należy wpisać wartość od 0 do 10, gdzie 0 oznacza brak bólu, a 10 najsilniejszy ból*	ból w skali 0-10						3									2													3				
CZAS TRWANIA BÓLU	godzina rozpoczęcia bólu						6									4													7				
	czas trwania bólu *w godzinach*						3									4													2				
OBJAWY TOWARZYSZĄCE *należy wpisać X przy występujących objawach*	nudności/wymioty																																
	nadwrażliwość na światło/dźwięk/zapach																																
	dreszcze/poty																																
	zawroty głowy																																
	zaburzenia mowy																																
	drętwienie ręki, nogi																																
	aura																																
	inne																																
PRZYJMOWANE DORAŹNIE LEKI PRZECIWBÓLOWE/ PRZECIWMIGRENOWE *należy wpisać nazwę przyjętego leku w czasie napadu, dawkę oraz liczbę przyjętych tabletek i należy wpisać X wdniu, w którym dany lek został przyjęty*	nazwa.....																																
	dawka																																
	liczba przyjętych tabletek																																
	nazwa.....																																
	dawka																																
	liczba przyjętych tabletek																																
	nazwa.....																																
	dawka																																
	liczba przyjętych tabletek																																
	nazwa.....																																
	dawka																																
	liczba przyjętych tabletek																																
EFEKT PRZYJMOWANYCH DORAŹNIE LEKÓW PRZECIWBÓLOWYCH/ PRZECIWMIGRENOWYCH *należy wypełnić zgodnie z opisem*	ustąpienie bólu (T/N) lub utrzymujący się ból (w skali 1-10)																																
	po jakim czasie nastąpiła poprawa *w godzinach*																																
	ustąpienie (T/N) lub zmniejszenie (Z) objawów towarzyszących																																

T- Tak; N-Nie; Z- Zmniejszenie Ref. 4. Dzienniczek bólów głowy opracowany, na potrzeby programu lekowego B.133 Profilaktyczne leczenie chorych na migrenę przewlekłą link:https://www.gov.pl/web/zdrowie/choroby-nieonkologiczne. PL-BCM-220010

OMÓWIENIE

U naszej pacjentki rozpoznanie migreny przewlekłej nie budziło wątpliwości dzięki prawidłowo prowadzonemu dzienniczkowi bólów głowy. Dodatkowo na podstawie okazanego zaświadczenia lekarskiego zawierającego odpowiednie informacje dotyczące historii leczenia (nazwa, dawka leku, efekt terapeutyczny oraz czas leczenia) zgodnie z wymogami programu lekowego chorą zakwalifikowano do leczenia ONA-BoNTA w ramach I linii. Efekty terapii zauważalne były już po pierwszym podaniu leku, chociaż wiadomo, że część pacjentów reaguje na leczenie dopiero po wykonaniu 3 podań ONA-BoNTA. Spostrzeżenia te są również niezwykle istotne z perspektywy konieczności przekazania właściwej i wiarygodnej informacji choremu na pierwszej wizycie. Podczas kolejnych wizyt u pacjentki obserwowano dalszą redukcję dni z bólem głowy oraz poprawę jakości życia mierzonej w skali MIDAS. Skuteczne leczenie ONA-BoNTA pozwoliło, zgodnie z wymogami programu lekowego B.133, na kontynuację leczenia do łącznej liczby 5 podań. Efekt terapeutyczny utrzymuje się nadal na wysokim poziomie (całkowita poprawa wyniosła ok. 80% w zakresie redukcji dni z bólem głowy) i będzie oceniany podczas kolejnych wizyt kontrolnych przez najbliższe 12 miesięcy.

PODSUMOWANIE

Migrena przewlekła pogłębia niepełnosprawność pacjentów i pogarsza jakość ich życia. Związane z nią bóle głowy w dużym stopniu ograniczają aktywność społeczną i zawodową chorego. Stosowane leki w profilaktyce migreny przewlekłej mają istotne ograniczenia spowodowane ryzykiem wywoływania działań niepożądanych. Farmakoterapia doustna jest szczególnie trudna i często kończy się niepowodzeniem.

Nowy program lekowy B.133 Narodowego Funduszu Zdrowia dla pacjentów z migreną przewlekłą wprowadza niewątpliwą rewolucję w dostępności terapii profilaktycznych migreny. Program lekowy podzielony jest na terapie dwóch linii. W I linii pacjenci mogą otrzymać ONA-BoNTA. Dzięki wprowadzeniu refundacji leczenie to może być dostępne wśród szerszego grona pacjentów po spełnieniu odpowiednich kryteriów. Onabotulinum toxin type A to wysoce skuteczny i bezpieczny lek. Jego stosowanie wiąże się jednak z koniecznością właściwej kwalifikacji do programu lekowego oraz umiejętnością prawidłowego wykonywania iniekcji zgodnie z przyjętym protokołem.

Dzienniczki bólów głowy opublikowano za zgodą pacjentki.

Piśmiennictwo

1. Stovner LJ, Andree C. Prevalence of headache in Europe: a review for the Eurolight project. J Headache Pain. 2010; 11(4): 289-99.
2. Headache Classification Committee of the International Headache Society, International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. Cephalalgia. 2018; 38: 629-808.
3. Lipton RB, Silberstein SD. Episodic and chronic migraine headache: breaking down barriers to optimal treatment and prevention. Headache. 2015; 55(2): 103-22.
4. GBD 2016 Headache Collaborators. Global, regional, and national burden of migraine and tension-type headache, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. Lancet Neurol. 2018; 17(11): 954-76.
5. American Headache Society. The American Headache Society position statement on integrating new migraine treatments into clinical practice. Headache. 2019; 59(1): 1-18.
6. Sun-Edelstein C, Rapoport AM. Update on the Pharmacological Treatment of Chronic Migraine. Curr Pain Headache Rep. 2016; 20(1): 6.
7. Do TP, Hvedstrup J, Schytz HW. Botulinum toxin: A review of the mode of action in migraine. Acta Neurol Scand. 2018; 137(5): 442-51.
8. Aurora SK, Winner P, Freeman MC et al. OnabotulinumtoxinA for treatment of chronic migraine: pooled analyses of the 56-week PREEMPT clinical program. Headache. 2011; 51(9): 1358-73.
9. Aurora SK, Dodick DW, Turkel CC et al. PREEMPT 1 Chronic Migraine Study Group. OnabotulinumtoxinA for treatment of chronic migraine: Results from the double-blind, randomized, placebo-controlled phase of the PREEMPT1 trail. Cephalalgia. 2010; 30: 793-803.
10. Aurora SK, Winner P, Freeman MC et al. OnabotulinumtoxinA for treatment of chronic migraine: pooled analyses of the 56-week PREEMPT clinical program. Headache. 2011; 51(9): 1358-73.
11. Simpson DM, Hallett M, Ashman EJ et al. Practice guideline update summary: Botulinum neurotoxin for the treatment of blepharospasm, cervical dystonia, adult spasticity, and headache: Report of the Guideline Development Subcommittee of the American Academy of Neurology. Neurology. 2016; 86(19): 1818-26.
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. Pol. Przegląd Neurol. Published online November 25, 2022; 220-230.
13. Chądzyński P. Program lekowy B.133 leczenia migreny przewlekłej: najważniejsze aspekty. Migrena News. 2022; 4(19): 93-7.

PL-BCM-240004

REGULAMIN ZAMIESZCZANIA PRAC

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.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO AJOVY 225 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce AJOVY 225 mg roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu **2.SKŁAD JAKOŚCIOWY ILOŚCIOWY** Ampułko-strzykawka Każda ampułko-strzykawka zawiera 225 mg fremanezumabu. Wstrzykiwacz półautomatyczny napełniony Każdy wstrzykiwacz półautomatyczny napełniony wstrzykiwacz) zawiera 225 mg fremanezumabu. Fremanezumab jest humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym wytwarzany 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 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. 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 4.3Przeciwwskazania 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 informując 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 2 500 pacjentów (ponad 1 900 pacjento-lat). Ponad 1 400 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 (≥1/1 000 do <1/100); rzadko (≥1/10 000 do <1/1 000); 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** wydane przez Komisję Europejską 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. **10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO** 06.11.2023 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. Cena detaliczna: Ajovy, roztwór do wstrzykiwań, 225 mg x1 amp.-strzyk. 1,5 ml – lek refundowany w ramach programu lekowego. Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy: oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją - B.133; poziom odpłatności: bezpłatny – 0,00 zł. (Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 11 grudnia 2023 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2024 r.). Informacji udziela: Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o., ul. Osmańska 12, 02-823 Warszawa, tel. +48 22 345 93 00, www.teva.pl. Charakterystyka Produktu Leczniczego dostępna na stronie www.tevamed.pl

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO Zolmiles, 2,5 mg, tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej Zolmiles, 5 mg, tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej **2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY** Każda tabletka ulegająca rozpadowi w jamie ustnej 2,5 mg zawiera 2,5 mg zolmitryptanu. Każda tabletka ulegająca rozpadowi w jamie ustnej 5 mg zawiera 5 mg zolmitryptanu. Substancja pomocnicza o znanym działaniu: Każda tabletka ulegająca rozpadowi w jamie ustnej 2,5 mg zawiera 0,3 mg glukozy (składnik maltodekstryny) oraz 4 mg aspartamu. Każda tabletka ulegająca rozpadowi w jamie ustnej 5 mg zawiera 0,6 mg glukozy (składnik maltodekstryny) oraz 8 mg aspartamu. Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt CHPL 6.1. **3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA** Tabletka ulegająca rozpadowi w jamie ustnej. Zolmiles, 2,5 mg, tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej są barwy białej, okrągłe i płaskie, o średnicy . Zolmiles, 5 mg, tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej są barwy białej, okrągłe i płaskie, o średnicy . **4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE** 4.1 Wskazania do stosowania Doraźne leczenie bólu migrenowego, z aurą lub bez aury. 4.2 Dawkowanie i sposób podawania Dawkowanie Dla dawek, których nie można uzyskać za pomocą tabletek o tej mocy, dostępne są inne moce tego produktu leczniczego. Zalecana dawka zolmitryptanu w leczeniu napadu bólu migrenowego wynosi 2,5 mg. Zaleca się, aby zolmitryptan zażyć jak najszybciej po wystąpieniu migrenowego bólu głowy, ale jest on także skuteczny, jeżeli zostanie zastosowany w późniejszym czasie. Jeśli w ciągu 24 godzin od zażycia początkowej dawki wystąpi nawrót objawów, można zastosować drugą dawkę leku. Jeśli występuje konieczność podania drugiej dawki, nie należy jej stosować wcześniej niż po dwóch godzinach od zażycia pierwszej dawki. Jeśli u pacjenta nie wystąpiła odpowiedź po podaniu pierwszej dawki, jest mało prawdopodobne, żeby kolejna dawka była skuteczna w tym samym napadzie. Jeżeli pacjent nie odczuje ulgi po przyjęciu leku w dawce 2,5 mg, kolejne napady można leczyć podając zolmitryptan w dawkach 5 mg. Całkowita dawka dobowa nie powinna przekroczyć 10 mg. W ciągu 24 godzin można przyjąć nie więcej niż 2 dawki zolmitryptanu. Zolmitryptan nie jest wskazany w profilaktyce napadów migreny. Dzieci i młodzież Dzieci (w wieku poniżej 12 lat) Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania zolmitryptanu w postaci tabletek nie były oceniane u dzieci. Dlatego nie zaleca się jego stosowania w tej grupie pacjentów. Młodzież (w wieku 12- 17 lat) Skuteczność zolmitryptanu w tabletkach nie została wykazana podczas badań klinicznych kontrolowanych placebo u pacjentów w wieku 12-17 lat. Dlatego nie zaleca się jego stosowania w tej grupie pacjentów. Stosowanie u pacjentów w wieku powyżej 65 lat Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania zolmitryptanu nie były oceniane u pacjentów w wieku powyżej 65 lat. Dlatego nie zaleca się jego stosowania w tej grupie pacjentów. Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby U pacjentów z niewielkimi do umiarkowanych zaburzeniami czynności wątroby, dostosowanie dawki nie jest wymagane, jednakże w przypadku pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby zaleca się stosowanie maksymalnej dawki 5 mg na dobę. Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek Nie jest wymagane dostosowania dawki leku u pacjentów z klirensem kreatyniny powyżej 15 ml/min. (Patrz punkt 4.3 i punkt 5.2). Interakcje z innymi produktami leczniczymi wymagające dostosowania dawki (patrz punkt CHPL 4.5) U pacjentów leczonych inhibitorami monoaminooksydazy (MAO-A) maksymalna dawka to 5 mg zolmitryptanu na dobę. U pacjentów przyjmujących cymetydynę maksymalna dawka zolmitryptanu wynosi 5 mg na dobę. U pacjentów leczonych inhibitorami izoenzymu CYP 1A2, takimi jak fluwoksamina i antybiotyki z grupy chinolonów (na przykład ciprofloksacyna), maksymalna dawka zolmitryptanu wynosi 5 mg na dobę. Sposób podawania Nie ma potrzeby przyjmowania tabletek z płynem. Tabletka rozpuszcza się na języku i jest połykana ze śliną. Ta postać może być stosowana w przypadkach, gdy niedostępne są płyny lub w celu uniknięcia nudności i wymiotów, które mogą towarzyszyć przyjmowaniu tabletek z płynem. Jednakże, możliwe jest wystąpienie spowolnionego wchłaniania zolmitryptanu z tabletek ulegających rozpadowi, co może opóźnić rozpoczęcie działania produktu leczniczego. Opakowanie blistrowe należy otworzyć poprzez usunięcie folii (tabletek nie należy wyciskać z folii). Tabletkę należy umieścić na języku, gdzie zostanie rozpuszczona, a następnie połknięta ze śliną. 4.3 Przeciwwskazania Nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1. Umiarkowane lub ciężkie nadciśnienie tętnicze oraz łagodne, niekontrolowane lekami nadciśnienie tętnicze. Ta grupa związków (agoniści receptora 5HT1B/1D) powoduje skurcz naczyń wieńcowych, z tego powodu w badaniach klinicznych nie uczestniczyli pacjenci z chorobą niedokrwienną serca. Dlatego też nie należy stosować zolmitryptanu u pacjentów po zawale mięśnia sercowego lub z chorobą niedokrwienną serca, ze skurczem naczyń wieńcowych (dławica Prinzmetala), z chorobą naczyń obwodowych lub u pacjentów, u których występują objawy przedmiotowe i podmiotowe choroby niedokrwiennej serca. Przeciwwskazane jest jednoczesne stosowanie zolmitryptanu z ergotaminą, pochodnymi ergotaminy (w tym metysergidem), z sumatryptanem, naratryptanem oraz z innymi agonistami receptorów 5HT1B/1D (patrz punkt CHPL 4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji). Nie należy stosować zolmitryptanu u pacjentów z incydentem naczyniowo-mózgowym (CVA) lub z napadami przemijającego niedokrwienia mózgu (TIA) w wywiadzie. Zolmitryptan jest przeciwwskazany u pacjentów z klirensem kreatyniny mniejszym niż 15 ml/min. 4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania Zolmitryptan należy stosować tylko w razie jednoznacznego rozpoznania migreny. Tak jak w przypadku innych terapii stosowanych w napadach migreny, u pacjentów, u których wcześniej nie rozpoznano migreny i u pacjentów z uprzednio rozpoznaną migreną, u których ból przebiega z nietypowymi objawami, należy zachować ostrożność i wykluczyć inne ciężkie schorzenia neurologiczne. Zolmitryptan nie jest wskazany do stosowania w migrenie hemiplegicznej, podstawnej lub oftalmoplegicznej. U pacjentów leczonych agonistami receptorów 5HT1B/1D występuje zwiększone ryzyko udaru i innych zdarzeń mózgowo-naczyniowych. Należy zauważyć, że pacjenci z migrenami mogą należeć do osób z grupy ryzyka wystąpienia niektórych incydentów mózgowo-naczyniowych. Nie należy stosować zolmitryptanu u pacjentów z objawowym zespołem WolffaParkinsonaWhite'a lub zaburzeniami rytmu serca związanymi z obecnością dodatkowych dróg przewodzenia w mięśniu sercowym. W bardzo rzadkich przypadkach po zastosowaniu zolmitryptanu, podobnie jak po zażyciu innych produktów leczniczych z grupy agonistów receptora 5HT1B/1D, obserwowano skurcz naczyń wieńcowych, objawy choroby niedokrwiennej serca i zawał mięśnia sercowego. Zolmitryptanu nie należy stosować u pacjentów, u których istnieją czynniki ryzyka choroby niedokrwiennej serca (tj. palenie tytoniu, nadciśnienie tętnicze, hiperlipidemia, cukrzyca, czynniki dziedziczne) bez wcześniejszych badań wykluczających choroby układu krążenia (patrz punkt CHPL 4.3.). Zalecenie to dotyczy przede wszystkim kobiet po menopauzie i mężczyzn w wieku powyżej 40 lat, u których występują czynniki ryzyka. Czasami pomimo przeprowadzonych badań nie u każdego pacjenta z niedokrwienną chorobą serca, udaje się ją wykryć i w bardzo rzadkich przypadkach odnotowano ciężkie zdarzenia sercowe u pacjentów, u których w przeprowadzonych badaniach nie wykryto chorób sercowo-naczyniowych. Po zastosowaniu zolmitryptanu, podobnie jak w przypadku stosowania innych produktów leczniczych z grupy agonistów receptora 5HT1B/1D, opisywano występowanie uczucia ciężaru, ucisku lub napięcia w okolicy przedsercowej (patrz punkt CHPL 4.8.). Jeżeli pojawia się ból w klatce piersiowej lub występują inne objawy charakterystyczne dla choroby niedokrwiennej serca, należy odstawić zolmitryptan aż do uzyskania wyników odpowiednich badań. Podobnie jak inne produkty lecznicze z grupy agonistów receptora 5HT1B/1D, zolmitryptan może powodować przemijający wzrost ciśnienia tętniczego zarówno u pacjentów ze stwierdzonym nadciśnieniem tętniczym w wywiadzie, jak i u tych, u których ciśnienie było dotychczas prawidłowe. Bardzo rzadko wzrost ciśnienia tętniczego był istotny klinicznie. Zalecane dawkowanie zolmitryptanu nie powinno zostać przekroczone. Działania niepożądane mogą występować częściej podczas jednoczesnego stosowania tryptanów i preparatów ziołowych zawierających ziele dziurawca (Hypericum perforatum). Zespół serotoninowy (obejmujący zaburzenia stanu psychicznego, zaburzenia układu autonomicznego i zaburzenia nerwowo-mięśniowe) obserwowano w następstwie jednoczesnego przyjmowania tryptanów i selektywnych inhibitorów wychwytu zwrotnego serotoniny (SSRI) lub inhibitorów wychwytu zwrotnego noradrenaliny (SNRI). Tego typu reakcje mogą być ciężkie. Jeżeli jednoczesne stosowanie zolmitryptanu i inhibitorów wychwytu zwrotnego serotoniny (SSRI) lub noradrenaliny (SNRI) jest uzasadnione klinicznie, zalecana jest odpowiednia obserwacja pacjenta, zwłaszcza podczas rozpoczynania leczenia, zwiększania dawki lub wprowadzania do leczenia innego leku serotoninergicznego (patrz punkt CHPL 4.5). Długotrwałe stosowanie jakiegokolwiek rodzaju leków przeciwbólowych może nasilać bóle głowy. Jeżeli taki stan wystąpi lub istnieje podejrzenie, że może wystąpić, należy zasięgnąć porady lekarza i nie należy kontynuować leczenia. Rozpoznanie bólów głowy występujących z powodu nadużycia leków należy podejrzewać u pacjentów, którzy mają częste lub codzienne bóle głowy, pomimo (lub z powodu) regularnego stosowania leków przeciwbólowych. Substancje pomocnicze Glukoza (składnik maltodekstryny) Pacjenci z zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy, nie powinni przyjmować tego produktu leczniczego. Aspartam (E951) Aspartam po podaniu doustnym jest hydrolizowany w przewodzie pokarmowym. Jednym z głównych produktów hydrolizy jest fenyloalanina. Może być szkodliwy dla pacjentów z fenyloketonurią (PKU). Sód Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na tabletkę ulegającą rozpadowi w jamie ustnej, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu". 4.8 Działania niepożądane Możliwe działania niepożądane są zwykle przemijające, z tendencją do wystąpienia w ciągu czterech godzin od zażycia leku, a ich częstość jest taka sama po kolejnych dawkach i ustępują samoistnie bez dodatkowego leczenia. Częstość występowania działań niepożądanych zdefiniowano następująco: bardzo często (≥1/10), 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). W ramach każdej grupy działania niepożądane są przedstawione w kolejności zmniejszającej się ciężkości. Następujące działania niepożądane obserwowano po podaniu zolmitryptanu: Zaburzenia układu immunologicznego Rzadko: reakcje nadwrażliwości, w tym pokrzywka, obrzęk naczynioruchomy i reakcje anafilaktyczne. Zaburzenia układu nerwowego Często: nieprawidłowości lub zaburzenia czucia, zawroty głowy pochodzenia ośrodkowego, ból głowy, przeczulica, parestezja, senność, uczucie gorąca. Zaburzenia serca Często: kołatanie serca Niezbyt często: tachykardia Bardzo rzadko: zawał serca, dławica piersiowa, skurcz tętnicy wieńcowej. Zaburzenia naczyniowe Niezbyt często: nieznaczny wzrost ciśnienia krwi, przemijające zwiększenie ciśnienia krwi. Zaburzenia żołądka i jelit Często: bóle brzucha, nudności, wymioty, suchość w jamie ustnej, dysfagia Bardzo rzadko: niedokrwienie jelita cienkiego, zawał jelit, zawał śledziony, których objawami może być krwawa biegunka lub bóle brzucha. Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łączne Często: osłabienie siły mięśni, ból mięśni. Zaburzenia nerek i dróg moczowych Niezbyt często: wielomocz, zwiększenie częstości oddawania moczu Bardzo rzadko: parcie na mocz. Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania Często: astenia, ociężałość, sztywność, ból lub ucisk w gardle, szyi, kończynach lub klatce piersiowej. Niektóre objawy mogą być częścią samego napadu migreny. 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. **7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU** Actavis Group PTC ehf. Dalshraun 1 220 Hafnarfjörður Islandia Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 2,5 mg: 16952 5 mg: 16953 wydane przez Prezesa URPLWMiPB **10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO** 16.05.2023 r.
Kategoria dostępności RP – Produkt wydawany z przepisu lekarza.
Charakterystyka Produktu Leczniczego dostępna na stronie www.tevamed.pl

teva Wspieramy terapię migreny

od A jak AJOVY® fremanezumab

AJOVY® – JEDYNE[1] przeciwciało monoklonalne anty-CGRP, stosowane w PROFILAKTYCE MIGRENY#, które może być podawane podskórnie co miesiąc lub co kwartał[2]

- **Szybki efekt działania** – mniej dni z migreną w porównaniu z placebo **już w 1. tygodniu od podania AJOVY®*,2-4**

do Z jak Zolmiles

Zolmitryptan

ZOLMILES – JEDYNY tryptan w aptekach w Polsce w postaci tabletki ulegającej rozpadowi w jamie ustnej (ODT)[5] – TERAPIA DORAŹNA MIGRENY**

- **Zolmiles** w postaci **ODT** nie wymaga popijania[6], może być przyjęty w dowolnej sytuacji[7]

U osób dorosłych, u których występują co najmniej 4 dni z migreną w miesiącu.
* U pacjentów z migreną epizodyczną (p <0,0001)[2,3]. Szybki efekt działania leku wykazano także dla populacji pacjentów z migreną przewlekłą (mniej dni z bólem głowy o co najmniej umiarkowanym nasileniu vs placebo, p <0,0001)[2,4].
** Doraźne leczenie bólu migrenowego, z aurą lub bez aury[6].
ODT – tabletka ulegająca rozpadowi w jamie ustnej (ang. orally disintegrating tablet).

1. https://www.ema.europa.eu/en/medicines (dostęp: 05.02.2024 r.). 2. Charakterystyka Produktu Leczniczego AJOVY®, listopad 2023 r. 3. Dodick DW et al. Effect of fremanezumab compared with placebo for prevention of episodic migraine: a randomized clinical trial. JAMA 2018; 319(19):1999-2008. 4. Silberstein SD et al. Fremanezumab for the preventive treatment of chronic migraine. N Engl J Med 2017; 377(22):2113-2122. 5. Based on internal analysis by Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o. using data from the following source: IQVIA Poland National Sales Data for the period 01/2024; Molecule: Triptans (Almotriptan, Eletriptan, Frovatriptan, Rizatriptan, Sumatriptan, Zolmitriptan), NFC123: AAB ORAL DISINTEGRATING TABS, Units, reflecting estimates of real-world activity. Copyright IQVIA. All rights reserved. 6. Charakterystyka Produktu Leczniczego Zolmiles, maj 2023 r. 7. Kokoszka A et al. Wiadomości Psychiatryczne. 2010;13(2):70–77.

AJO-PL-00259-03-24