

# Nové lieky v terapii aj v profylaxii migrény.

XXX. Kongres nemocničného lekárstva

Bratislava, 13. -14. 10. 2022

PharmDr. Lucia Černušková, CSc.  
Ústav farmácie LF, SZU, Bratislava  
Nem. lekárň, Nemocnica ak. L. Dérerera, UNB



SLOVENSKÁ  
ZDRAVOTNICKÁ  
UNIVERZITA



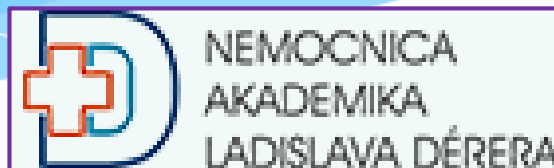
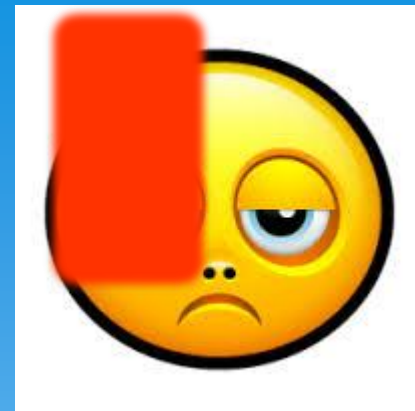
NEMOCNICA  
AKADEMIKA  
LADIŠLAVA DÉRERA

# Bolešť hlavy

- je veľmi časté ochorenie
- problém - nie len vlastná bolesť
- môže dochádzať aj k zhoršeniu kvality života
- **veľa foriem aj príčin**
  - rôzna terapia

# Migréna

- je záchvatovité ochorenie
- charakterizované opakovanými, prevažne 1-strannými bolesťami hlavy
- stredná alebo silná intenzita, 4-72 hod
- často sa spolu s bolesťou hlavy vyskytuje: nauzea, vomitus, diarhea, potenie, fotofóbia, fonofóbia, tachykardia



SLOVENSKÁ  
ZDRAVOTNICKÁ  
UNIVERZITA



# Migréna

- predzvestné príznaky a symptómy:

- kolísanie nálady

- GIT-t'ažkosti

- aura (15% pac.)

aura: abnormálne pocity alebo vnemy, ktoré bezprostredne predchádzajú bolestiam hlavy (poruchy zraku a poruchy/zmeny citlivosti)

# Migréna

do nedávna:

- multifaktoriálny pôvod
- kaskáda procesov
- zmena aktivity monoaminonergných neurónov, ako odpoveď na rôzne spúšťacie mechanizmy
- základný mechanizmus - nadmerná dilatácia ciev v kraniálnom a cerebrálnom riečisku
- patogenéza nejasná, najdôležitejšiu úlohu má **serotonín**

# Migréna

➤ profylaxia záchvatov



➤ terapia záchvatov

*Máme niečo nové?*

# Migréna

➤ profylaxia záchvatov

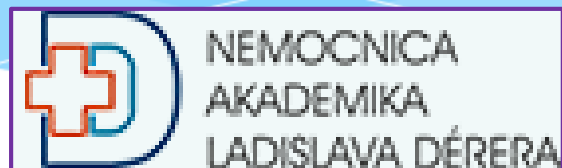


➤ terapia záchvatov

***Máme niečo nové?***

***N02CD***

***Calcitonine gene-related peptide (CGRP) antagonists***



**SLOVENSKÁ  
ZDRAVOTNÍCKA  
UNIVERZITA**



# N02CD Calcitonine gene-related peptide (CGRP) antagonists

Analgetiká, antagonisty peptidu súvisiaceho s génom kalcitonínu

N02CD 01 erenumab	AIMOVIG	pr.	04/2019
N02CD 02 galkanezumab	EMGALITY	pr.	11/2018
N02CD 03 fremanezumab	AJOVY	pr.	03/2019
N02CD 05 eptinezumab	VYEPTI	pr.	01/2022
N02CD 04 ubrogepant	(UBRELVY)	th.	
N02CD 06 rimegepant	VYDURA	th., pr.	04/2022
N02CD 07 atogepant	(Qulipta)	pr.	



# CGRP

- calcitonin gene-related peptide
- ŠÚKL – SPC: peptid súvisiaci s génom kalcitonínu
- (kalcitonínu génovo príbuzný peptid)
- **neuropeptid**, ktorý moduluje nociceptívnu signalizáciu a
- vazodilatátor, ktorý sa spája s patofyziológiou migrény

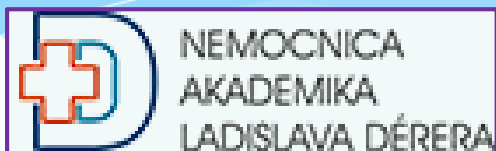
# CGRP

- na rozdiel od iných neuropeptidov:
  - ➔ hladiny CGRP významne stúpajú počas migrény
  - ➔ po ustúpení bolesti hlavy sa vracajú do normálu
  - ➔ intravenózna infúzia CGRP spúšťa u pacientov migrenóznou bolesť hlavy

---

agonisty 5HT<sub>1</sub>- receptoru (napr. triptány)

- ➔ zvyšujú hladinu intracelulárneho Ca<sup>2+</sup>
- ➔ tým znižujú aktivitu CGRP



SLOVENSKÁ  
ZDRAVOTNÍCKA  
UNIVERZITA



# CGRP-receptor

- receptor kalcitonínovej skupiny
- sa nachádza na miestach, ktoré sú relevantné pre patofyziológiu migrény
  - napr. trigeminálny ganglión

# N02CD Calcitonine gene-related peptide (CGRP) antagonists

Analgetiká, antagonisty peptidu súvisiaceho s génom kalcitonínu

N02CD 01	erenumab	AIMOVIG	prev.
N02CD 02	galkanezumab	EMGALITY	prev.
N02CD 03	fremanezumab	AJOVY	prev.
N02CD 05	eptinezumab	VYEPTI	prev.
N02CD 04	ubrogepant	(UBRELVY)	th.
N02CD 06	rimegepant	VYDURA	th., prev.
N02CD 07	atogepant	(Qulipta)	prev.

# Biologické lieky

- bielkoviny
- veľké molekuly
- na rozdiel od liečiv s malou molekulou (klasických liečiv) sú produkované

živými bunkami

# Biologické lieky

= lieky vyrobené jednou alebo viacerými biotechnologickými metódami, napr.:

- rekombinantná DNA technológia
- erenumab – produkovaný bunkami CHO
- galkanezumab – produkovaný bunkami CHO
- fremanezumab – produkovaný bunkami CHO
- eptinezumab – produkovaný bunkami kvasinky *Pichia pastoris*

# erenumab

# AIMOVIG

- plne humánna monoklonová protilátka IgG2
- indikovaný na profylaxiu migrény u dospelých pacientov, ktorí majú minimálne 4 dni migrény za mesiac
- s.c., zaškolenie
- 2-8 °C
- do 7 dní pri 25 °C (použiť/zlikvidovať)

# erenumab      AIMOVIG

- viaže sa na CGRP-receptor
- silne a špecificky súťaží o väzbové miesto s neuropeptidom CGRP
- inhibuje jeho pôsobenie na CGRP-receptor
- nemá však žiadnu významnú aktivitu voči iným receptorom kalcitonínovej skupiny
  - napr. kalcitonín, amyln, intermedín, adrenomedulín



# erenumab

# AIMOVIG

NÚ časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ):

- reakcie z precitlivosti, vrátane vyrážky, opuchu/edému a urtikárie
- zápcha
- pruritus
- svalové spazmy
- reakcie v mieste vpichu

# erenumab

# AIMOVIG

- očakáva sa, že erenumab nemá žiadny alebo má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje

INT:

„Vzhľadom na metabolické cesty pre monoklonové protilátky sa neočakáva žiadny vplyv na expozíciu súbežne podávaných liekov.“

# erenumab

# AIMOVIG

G:

- štúdie reprodukčnej toxicity – nepreukázali účinky (zvieratá)
- prestupuje placentárnou bariérou (ako iné IgG protilátky)

L:

- prvé dni vylučovanie do materského mlieka
- následne rýchly pokles koncentrácií
  - LactMed: veľká molekula – malé množstvo do mlieka – GIT dieťaťa bielkovinu pravdepodobne rozloží

# galkanezumab

# EMGALITY

- rekombinantná humanizovaná monoklonová protilátka IgG4
- indikovaná na profylaxiu migrény u dospelých pacientov, ktorí majú migrénu minimálne 4 dni za mesiac
  - s.c., zaškolenie
  - 2-8 °C
  - do 7 dní pri 30 °C (použiť/zlikvidovať)

galkanezumab

EMGALITY

- viaže sa na CGRP
- zabraňuje jeho biologickej aktivite

galkanezumab

EMGALITY

NÚ

- veľmi časté ( $\geq 1/10$ ):
  - bolesť/ reakcie v mieste podania
- časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ):
  - závrat
  - zápcha
  - pruritus, vyrážka

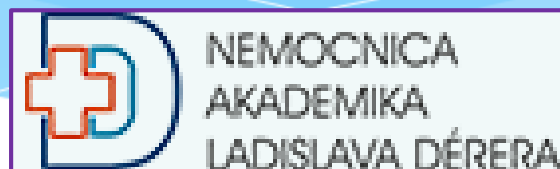
galkanezumab

EMGALITY

NÚ

- ! boli hlásené prípady závažných hypersenzitívnych reakcií vrátane anafylaxie, angioedému a urtikárie
- ! môže mať mierny vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje

INT – „neočakávajú sa“



SLOVENSKÁ  
ZDRAVOTNÍCKA  
UNIVERZITA



# galkanezumab

# EMGALITY

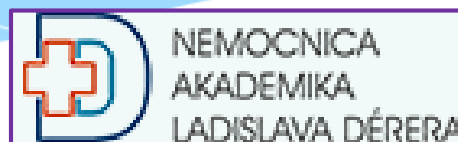
G:

- štúdie reprodukčnej toxicity – nepreukázali účinky (zvieratá)
- prestupuje placentárnou bariérou (ako iné IgG protilátky)

L:

- neznáme, či do materského mlieka, ale iné humánne IgG prvé dni vylučovanie do materského mlieka
- následne rýchly pokles koncentrácií

➤ LactMed: dtto



SLOVENSKÁ  
ZDRAVOTNÍCKA  
UNIVERZITA





# fremanezumab

# AJOVY

- humanizovaná IgG2 monoklonová protilátka
- indikovaná na profylaxiu migrény u dospelých pacientov, ktorí majú migrénu minimálne 4 dni mesačne
- á 1 mesiac, á 3 mesiace
  - s.c., zaškolenie
  - 2-8 °C
  - do 7 dní pri 30 °C (použiť/zlikvidovať)

# fremanezumab

# AJOVY

- selektívne sa viaže na ligand CGRP
- blokuje väzbu oboch izoforiem CGRP ( $\alpha$ -a  $\beta$ -CGRP) na receptor CGRP
- presný mechanizmus účinku nie je známy
- predpokladá sa, že prevencia migrény sa dosahuje jeho modulačným účinkom na trigeminálny systém
- je vysoko špecifický pre CGRP a neviaže sa na blízke členy tejto skupiny (napr. kalcitonín, amylín, intermedín, adrenomedulín)

fremanezumab

AJOVY

NÚ

- veľmi časté ( $\geq 1/10$ ):
  - bolesť/ stvrdnutie/ erytém v mieste podania
- časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ):
  - pruritus
- nemá žiadny alebo má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje

# fremanezumab

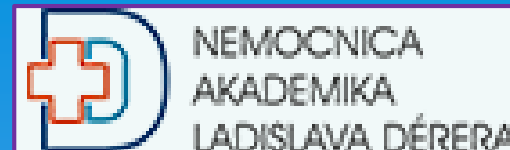
# AJOVY

## INT

- neočakávajú sa žiadne farmakokinetické liekové interakcie
- bežné používanie iných typov liečby akútnej migrény (špecificky analgetík, triptánov) a preventívnych liekov na migrénu **nemalo** počas klinických štúdií žiadny vplyv na farmakokinetiku fremanezumabu

# fremanezumab

# AJOVY



G:

- štúdie reprodukčnej toxicity – nepreukázali účinky (zvieratá)
- prestupuje placentárnou bariérou (ako iné IgG protilátky)

L:

- neznáme, či do materského mlieka, ale iné humánne IgG prvé dni vylučovanie do materského mlieka
- následne rýchly pokles koncentrácií
  - LactMed: dtto



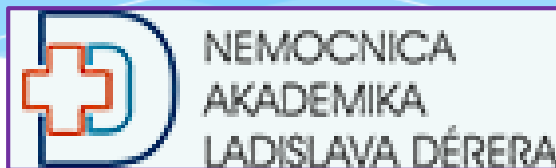
SLOVENSKÁ  
ZDRAVOTNICKÁ  
UNIVERZITA



# eptinezumab

# VYEPTI

- humanizovaná monoklonová protilátka
- indikovaná na profylaxiu migrény u dospelých pacientov, ktorí majú migrénu minimálne 4 dni mesačne
- á 3 mesiace
  - i.v.
  - 2-8 °C
  - po nariadení do 25 °C , alebo 2-8 °C



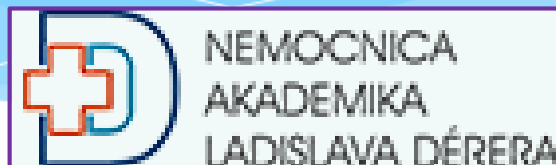
SLOVENSKÁ  
ZDRAVOTNÍCKA  
UNIVERZITA



eptinezumab

VYEPTI

- zabraňuje aktivácii receptorov CGRP
- inhibuje neurogénny zápal a vazodilatáciu sprostredkovanú  $\alpha$ - a  $\beta$ -CGRP
- a tým zabraňuje následnej kaskáde fyziologických dejov, ktoré sú spojené so spustením záchvatov migrény

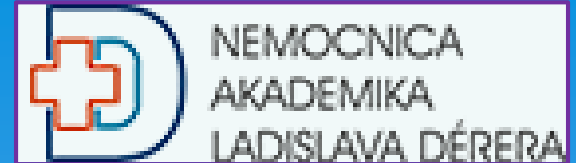


SLOVENSKÁ  
ZDRAVOTNÍCKA  
UNIVERZITA



eptinezumab

VYEPTI



NÚ

- časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ):
  - nazofaringitída
  - reakcie z precitlivenosti
  - reakcie v mieste podania
  - únava
- nemá žiadny alebo má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje



SLOVENSKÁ  
ZDRAVOTNÍCKA  
UNIVERZITA





eptinezumab

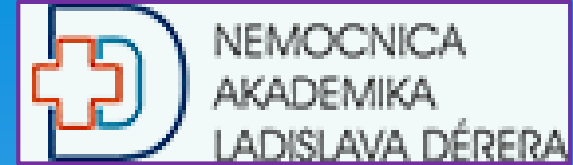
VYEPTI

INT

- nepravdepodobné

# eptinezumab

# VYEPTI



G:

- štúdie reprodukčnej toxicity – nepreukázali účinky (zvieratá)
- prestupuje placentárnou bariérou (ako iné IgG protilátky)

L:

- neznáme, či do materského mlieka, ale iné humánne IgG prvé dni vylučovanie do materského mlieka
- následne rýchly pokles koncentrácií
  - LactMed: dtto



SLOVENSKÁ  
ZDRAVOTNICKÁ  
UNIVERZITA



# N02CD Calcitonine gene-related peptide (CGRP) antagonists

Analgetiká, antagonisty peptidu súvisiaceho s génom kalcitonínu

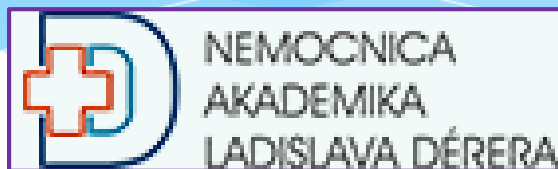
N02CD 01 erenumab	AIMOVIG	prev.
N02CD 02 galkanezumab	EMGALITY	prev.
N02CD 03 fremanezumab	AJOVY	prev.
N02CD 05 eptinezumab	VYEPTI	prev.
N02CD 04 ubrogepant	(UBRELVY)	th.
N02CD 06 rimegepant	VYDURA	th., prev.
N02CD 07 atogepant	(Qulipta)	prev.

# rimegepant

# VYDURA

IND:

- akútna liečbu migrény s aurou alebo bez nej u dospelých
  - odporúčaná dávka je 75 mg podľa potreby **jedenkrát denne**
- preventívna liečbu epizodickej migrény u dospelých, ktorí majú najmenej 4 záchvaty migrény za mesiac
  - odporúčaná dávka je 75 mg rimegepantu **raz za dva dni**
- maximálna denná dávka je 75 mg rimegepantu
- perorálny lyofilizát



SLOVENSKÁ  
ZDRAVOTNÍCKA  
UNIVERZITA



# rimegepant

# VYDURA

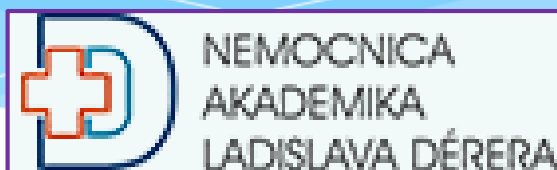
- viaže sa selektívne, s vysokou afinitou, na ľudský receptor pre peptid súvisiaci s génom kalcitonínu (CGRP)
- antagonizuje funkciu receptora CGRP
- *vzťah medzi farmakodynamickou aktivitou a mechanizmom (mechanizmami), ktorým rimegepant vyvoláva svoje klinické účinky, **nie je známy***

rimegepant

VYDURA

NÚ

- časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ):
  - profylaxia – nevoľnosť
  - akútna terapia – nevoľnosť
- menej časté ( $\geq 1/1\ 000$  až  $< 1/100$ )
  - akútna terapia – precitlivenosť, zahŕňajúca dyspnoe a závažnú vyrážku
- nemá žiadny alebo má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje



SLOVENSKÁ  
ZDRAVOTNÍCKA  
UNIVERZITA



# rimegepant

# VYDURA

## INT

- substrát CYP3A4
- substrát efluxných transportérov P-glykoproteínu (P-gp)
- súbežné podávanie **so silnými inhibítormi** CYP3A4 (napr. klaritromycín, itrakonazol, ritonavir) **sa neodporúča**
- pri súbežnom podávaní rimegepantu **so stredne silnými** inhibítormi CYP3A4 (napr. flukonazol) je potrebné vyhnúť sa podaniu ďalšej dávky rimegepantu v priebehu 48 hodín

# rimegepant

# VYDURA

## INT

- súbežné podávanie **so silnými induktormi** CYP3A4 (napr. fenobarbital, rifampicín, ľubovník bodkovaný ) alebo **stredne silnými** induktormi CYP3A4 (napr. bosentan, modafinil) **sa neodporúča**
- pri súbežnom podávaní so silnými inhibítormi P-gp (napr. cyklosporín, verapamil) je potrebné sa vyhnúť podaniu ďalšej dávky v priebehu 48 hodín

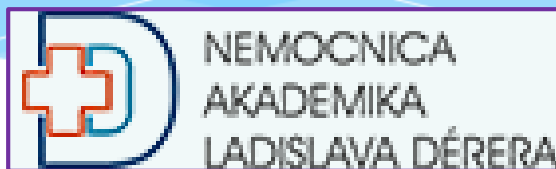


# rimegepant

# VYDURA

G:

- štúdie na zvieratách preukázali, že rimegepant nie je embryocídny a pri klinicky relevantných expozíciách sa nepozoroval žiadny teratogénny potenciál
- nežiaduce účinky na embryofetálny vývoj (znížená telesná hmotnosť plodu a zvýšený výskyt odchýliek na kostre potkanov) sa počas gravidity pozorovali len pri hladinách expozície spojených s toxicitou pre matku
- ako preventívne opatrenie **je vhodné vyhnúť sa používaniu** počas gravidity



SLOVENSKÁ  
ZDRAVOTNÍCKA  
UNIVERZITA

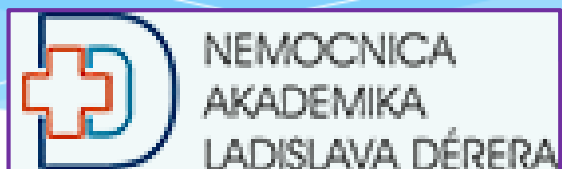


# rimegepant

# VYDURA

L

- v štúdiu s jedným centrom, v ktorej bolo liečených jednou dávkou rimegepantu 75 mg 12 dojčiacich žien, sa v materskom mlieku pozorovali minimálne koncentrácie rimegepantu
- odhaduje sa, že relatívne percento dávky matky, ktoré sa dostane k dojčaťu, je menej ako 1 %
- o vplyve na produkciu mlieka nie sú k dispozícii žiadne údaje.
- prínosy dojčenia sa majú zvážiť → **benefit vs. riziko**



SLOVENSKÁ  
ZDRAVOTNÍCKA  
UNIVERZITA





*InFrame*

**Đakujem  
za pozornost!**



NEMOČNICA  
AKADEMIKA  
LADISLAVA ĐÉREĀA



SLOVENSKA  
ZDRAVOTNIĐKA  
UNIVERZITA

