



(19) REPUBLIKA HRVATSKA
DRŽAVNI ZAVOD ZA
INTELEKTUALNO VLASNIŠTVO



(10) Identifikator
dokumenta:

HR P20040846 A2

HR P20040846 A2

(12) **PRIJAVA PATENTA**

(51) Int. cl.⁷: A 61 K 45/06
A 61 K 31/35
A 61 P 25/06

(21) Broj prijave u HR: P20040846A
(22) Datum podnošenja prijave patenta u HR: 15.09.2004.
(43) Datum objave prijave patenta u HR: 30.06.2005.
(86) Broj međunarodne prijave: PCT/US03/05463
Datum podnošenja međunarodne prijave: 25.02.2003.
(87) Broj međunarodne objave: WO 03/072138
Datum međunarodne objave: 04.09.2003.

(31) Broj prve prijave: 60/359,894 (32) Datum podnošenja prve prijave: 26.02.2002. (33) Država ili organizacija podnošenja prve prijave: US

(71) Podnositelj prijave: Ortho-McNeil Pharmaceutical, Inc., U.S. Route 202, Raritan, 08869 NJ, US
(72) Izumitelj: Ian, R. Livingstone, 11 State Road, Suite 300, Princeton, 08540 NJ, US
(74) Punomoćnik: CPZ - CENTAR ZA PATENTE d.d., ZAGREB, HR

(54) Naziv izuma: **KOMBINIRANO LIJEČENJE MIGRENE KOJE OBUHVAĆA DERIVATE ANTIKONVULZIVA I ANTIMIGRENIKE**

(57) Sažetak: Predloženi izum opisuje postupak za liječenje i/ili sprječavanje migrene i pridruženih simptoma (mučnina, povraćanje, fotofobija, fonofobija, itd.) koji obuhvaća kombinirano liječenje s terapeutske djelotvornom količinom jednog ili više antimigrenika i jednog ili više derivata antikonvulziva.

HR P20040846 A2

OPIS IZUMA**Osvrt na srodnu prijavu**

- 5 Ova prijava zahtijeva prioritet u odnosu na United States Provisional Application serijskog br. 60/359,894 podnesenu 26. veljače 2002., čiji je sadržaj ovdje u potpunosti uključen referencom.

Pozadina izuma

- 10 Migrena je kronično, epizodno i iscrpljujuće kliničko stanje koje je dijagnosticirano prisutnošću umjerenih do jakih pulzirajućih jednostranih glavobolja koje traju između 4 i 72 h. Dodatno, glavobolja je ponekad povezana s privremenim osjetnim (fotofobija i fonofobija) i/ili gastrointestinalnim (mučnina, povraćanje) poremećajima. Migrenske glavobolje mogu biti prisutne sa ili bez aure.

- 15 Migrena bez aure definirana je s najmanje pet napadaja koji ispunjavaju sljedeće kriterije: (a) napadaji glavobolje traju 4-72 sata s glavoboljom koja ima barem dva od sljedećih svojstava: na jednoj strani, pulzirajuća, srednjeg do snažnog intenziteta s izravnim utjecajem na dnevne aktivnosti, i otežava uspinjanje uz stepenice ili slične rutine; (b) tijekom glavobolje pojavljuje se barem jedno od sljedećeg: mučnina i/ili povraćanje, fotofobija ili fonofobija (klasifikacija i dijagnostički kriteriji za poremećaje povezane s glavoboljom, kranijalne neuralgije i facijalnu bol. Povjerenstvo za klasifikaciju glavobolje međunarodne udruge za glavobolju. *Cephalalgia* 1988; 8 Suppl 7: 1-96).

- 25 Migrena s aurom definirana je s barem dva napadaja praćena s barem 3 od 4 sljedeća svojstva: (a) jedan ili više potpuno reverzibilnih simptoma aure; (b) barem jedan simptom aure koji se postupno razvija tijekom više od četiri minute ili dva ili više simptoma koji dolaze jedan za drugim; (c) bez simptoma aure što traje više od 60 minuta; (d) glavobolja započinje prije, istovremeno sa ili slijedeći auru, sa slobodnim intervalom između aure i glavobolje od manje od oko 60 minuta (klasifikacija i dijagnostički kriteriji za poremećaje povezane s glavoboljom, kranijalne neuralgije i facijalnu bol. Povjerenstvo za klasifikaciju glavobolje međunarodne udruge za glavobolju. *Cephalalgia* 1988; 8 Suppl 7: 1-96).

- 30 Klinički profili pacijenata s migrenskim glavoboljama predstavljeni su s migrenom bez aure (oko 70% pacijenata) i migrenom s aurom (oko 30%). Migrena bez aure također je poznata kao obična migrena i tipično ima prosjek trajanja od oko 18 do 24 sata. Bol je obično jednostrana, ali može mijenjati strane ili obostrana tijekom napadaja. Migrena s aurom može biti povezana sa smetnjama vida i aura se obično razvije postupno tijekom 5-20 min i obično traje manje od 60 minuta. Migrena sekvencijalno može povezana s napadajima bez aure. Najčešći oblik migrene s aurom je migrena s tipičnom aurom također poznata kao klasična migrena. Glavobolja započinje unutar 60 minuta od kraja aure. Ostali manje česti tipovi migrenskih glavobolja postoje i uključuju, ali nisu ograničeni na, migrenu s dugotrajnom aurom koja je povezana sa simptomima aure koji traju duže od 60 minuta; migrenska aura bez glavobolje; migrena s akutnim nastupom aure; bazilarna migrena koja može biti povezana s vrtoglavicom, smetnjama u hodu i/ili gubitku svijesti; oftalmoplegična migrena povezana s očnom paralizom, diplopija and ptoza; retinalna migrena; i obiteljska hemiplegična migrena povezana s hemiparezom ili hemiplegijom (Migraine. Cognos. Decision Resources, 2000).

- 40 Farmakološki zahvati za terapijsko upravljanje migrenom mogu se kategorizirati u dvije opće strategije: preventivni pristupi i liječenja kako bi se ublažila bol i povezana simptomatologija ili abortivno liječenje (za ublažavanje simptoma i skraćivanje trajanja).

- 45 Svrha je preventivnog (profilaktičkog) liječenja da se smanji učestalost napadaja migrene, smanji težina i/ili skрати trajanje napadaja. Profilaktička liječenja za migrenu uključuju antikonvulzive, antidepresive, beta blokatore, blokatore kalcijevih kanala, nesteroidne protuupalne lijekove (NSAID), antagoniste serotoninog receptora. Mnoga od ovih sredstava upotrijebljena su off-label u profilaksi migrene. (Migraine. Cognos. Decision Resources, 2000).

- 50 Bazirano na kliničkim studijama, za specifična sredstva unutar razreda antidepresiva i beta blokatora pokazalo se da imaju najvišu djelotvornost i najbolji profil štetnih nuspojava.

- 55 Antikonvulzivi upotrijebljeni u profilaksi migrene uključuju, ali nisu ograničeni na, topiramate (Ortho-McNeil TOPAMAX), valproičnu kiselinu (Abbott DEPAKENE), divalproeks natrij (Abbott DEPAKOTE), i gabapentin (Warner-Lambert NEURONTIN).

- 60 Antidepresivi upotrijebljeni u profilaksi migrene uključuju, ali nije ograničeno na, tricikličke antidepresive kao što je amitriptilin (Schering ETRAFON, ICN's LIMBITROL, Banyu TRYPTANOL, Bayer SAROTEN, Roche LAROXYL, Astra Zeneca ELAVIL, i generički pripravci), nortriptilin (Novartis PAMELOR, i generički pripravci), klomipramin (Novartis ANAFRANIL, i generički pripravci), imipramin (Novartis TOFRANIL, i generički pripravci), doksepin (Pfizer SINEQUAN, i generički pripravci); inhibitore monoaminoksidaze kao što je fenezin (Parke-Davis NARDIL); selektivne inhibitore ponovnog unosa serotonina kao što je fluoksetin (Eli Lilly PROZAC, SARAFEM i generički

pripravci), fluvoksamin (Solvay LUVOX), citalopram (Lundbeck CIPRAMIL, i Forest CELEXA); i selektivne inhibitore ponovnog unosa serotonin noradrenalina kao što je venlafaksin (Wyeth-Ayerst EFFEXOR XR).

5 Beta blokatori upotrijebljeni u profilaksi migrene uključuju, ali nisu ograničeni na, metoprolol (Astra-Zeneca TOPROL-XR, Novartis LOPRESSOR, i generički pripravci), atenolol (Astra Zeneca TENORMIN, TEMORETIC, i generički pripravci), propanolol (Wyeth-Ayerst INDERAL, i generički pripravci), timolol (Merck, Sharp and Dohme BLOCADREN, Falcon TIMOLOL, i generički pripravci), i nadolol (Bristol-Myers Squibb Monarch CORGARD/SOLGOL, Dainippon NADIC, i generički pripravci).

10 Blokatori kalcijevih kanala upotrijebljeni u profilaksi migrene uključuju, ali nisu ograničeni na, verapamil (Knoll ISOPTIN, Schwarz Verelan, Searle Covera i CALAN, i generički pripravci), lomerizin (Nippon Organon TERRANAS), flunarizin (Janssen Pharmaceutica SIBELIDM), diltiazem (Biovail CARDIZEM, i generički pripravci), nimodipin (Bayer, NIMOTOP i ESTEVE), zucapsaicin (Winston Laboratories Civamide), i dotarizin (Mylan/Ferrer).

15 Nesteroidni protuupalni lijekovi upotrijebljeni u profilaksi migrene uključuju, ali nisu ograničeni na, naproksen (Roche Laboratories Naprosyn i generički pripravci) i ketoprofen (Wyeth-Ayerst ORUDIS i ORUVAIL i generički pripravci).

20 Antagonisti receptora za serotonin upotrijebljeni u profilaksi migrene uključuju, ali nisu ograničeni na, Pizotifen (Novartis SANOMIGRAN/PIZOTYLINE), metisergid (Novartis SANSERT/DESERIL, i generički pripravci), i ciproheptadin (Merck PERIACTIN).

25 Abortivna liječenja u upravljanju migrenskom glavoboljom (ublažavanje boli i/ili povezane simptomatologije migrenskih napadaja) uključuju analgetike i kombinacije, antiemetike, derivate ergot alkaloida, nesteroidne protuupalne lijekove, i triptane. Također su istraživani neuropeptidni antagonisti. (Migraine. Cognos. Decision Resources, 2000).

30 Analgetici i kombinacije (uključujući kombinacije s ostalim lijekovima kao što su antiemetici) za abortivno liječenje migrene uključuju, ali nisu ograničeni na, aspirin, acetaminofen, paracetamol, meperidin, kodein, hidrokodon, Novartis FIORICET ili Forests ESGIC ili generičke pripravke (kombinaciju acetaminofena i butalbitala i kofeina), FIORINAL ili generičke pripravke (kombinaciju aspirina, butalbitala i kofeina, Novartis), MIGPRIV ili generički pripravci (kombinaciju aspirina i metoklopramida; Sanofi-Synthelabo), MIDRIN/MIDRID ili generičke pripravke (kombinaciju acetaminofena i dikloralfenazona; Carnick), Sanofi-Synthelabo PARAMAX ili Dolorgiet MIGRAENERTON ili generičke pripravke (kombinaciju paracetamola i metoklopramida), Abbott VICODIN ili generičke pripravke (kombinaciju acetaminofena i hidrokodona), STADOL NS (butorfanol nosni sprej; Bristol-Myers Squibb), Boehringer Ingelheim LONARID ili Pfizer MIGRALEVE ili generičke pripravke (kombinaciju paracetamola i kodeina).

35 Antiemetici za abortivno liječenje migrene uključuju, ali nisu ograničeni na, metoklopramid (SmithKline Beecham MAXOLON, Robin REGLAN, i generički pripravci), domperidon (Janssen Pharmaceutica MOTILIUM, i generički pripravci), proklorperazin (SmithKline Beecham COMPAZINE, i generički pripravci), i prometazin (Wyeth-Ayerst PHENERGAN/MEPERGAN, i generički pripravci).

40 Derivati ergot alkaloida za abortivno liječenje migrene uključuju, ali nisu ograničeni na, dihidroergotamin (Novartis DHE-45, MIGRANAL nosni sprej), ergotamin (Lotus Biochemical ERGOMAR, i generički pripravci), i kombinaciju ergotamina s kofeinom (Novartis CAFERGOT, Organon WIGRAINE, i generički pripravci).

45 Nesteroidni protuupalni lijekovi za abortivno liječenje migrene uključuju, ali nisu ograničeni na, aspirin, ibuprofen, diklofenak (Novartis VOLTAREN, i generički pripravci), naproksen (Roche NAPROSYN, i generički pripravci) i ketoprofen (Wyeth-Ayerst ORUDIS i ORUVAIL, i generički pripravci).

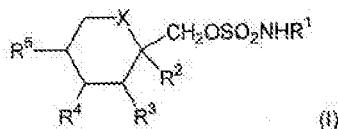
50 Triptani za abortivno liječenje migrene uključuju, ali nisu ograničeni na, sumatriptan (IMITREX/IMIGRAN, Glaxo Wellcome), naratriptan (AMERGE, Glaxo Wellcome), rizatriptan (MAXALT, Merck), zolmitriptan (ZOMIG, Astra Zeneca), eletriptan (RELPAX, Pfizer), frovatriptan (MIGUARD, Vernalis/Elan /Menarini), i almotriptan (AXERT, Pharmacia).

55 Neuropeptidni antagonisti koji mogu biti korisni u profilaktičkom kao i u abortivnom liječenju migrene uključuju, ali nisu ograničeni na, sljedeća sredstva: antagonist receptora za peptid povezan s genom za kalcitonin (BIBN 4096, Boehringer Ingelheim), i antagonisti supstance P kao što je dapitant (Aventis ERISPANT), lanepitant (Lilly LY-303870) i FK-888 iz Fujisawe.

60 Lijekovi za profilaktičko liječenje migrene moraju se uzimati dnevno i mnogi su povezani s neželjenim štetnim učincima. Primjerice, uporaba metisergida nosi sa sobom opasnost od retroperitonealne fibroze. Za nesteroidne protuupalne lijekove potreba za visokim dozama kako bi se postigla djelotvornost je nedostatak. Triciklički antidepressivi povezani su s višestrukim nuspojavama uključujući ošamućenost, debljanje i antikolinergičke učinke

uključujući suha usta, zamagljeni vid, konstipaciju, kognitivno oštećenje, i zadržavanje urina. Inhibitori monoaminoksidaze često su povezani s nuspojavama koje uključuju ortostatičku hipotenziju, hipertenzijske krize, debljanje, nesanicu i spolnu disfunkciju. Nuspojave selektivnih inhibitora ponovnog unosa serotonina uključuju mučninu, proljev, konstipaciju, poremećaj spavanja, spolnu disfunkciju, i anksioznost te rizik od serotoniniskog sindroma. Venlafaksin može biti povezan s neželjenim kardiovaskularnim učincima, ošamućenost, antikolinergičke učinke, gastrointestinalne poremećaje, i spolnu disfunkciju. Nuspojave valproične kiseline uključuju pospanost, mučninu, malaksalost, drhtavicu, i debljanje. U mnogim slučajevima su nuspojave te koje uzrokuju neslaganje pacijenta s liječenjem te samoinicijativni prekid. Dodatno, ustanovljeno je da je vjerojatnost uspjeha s bilo kojim od dostupnih profilaktičkih antimigrenika oko 60-70% (Harrison's Principles of Internal Medicine, izd. Isselbacher et al., McGraw-Hill, Inc., New York, 1994, str/69).

Spojevi formule (I):



su strukturalno novi antiepileptični spojevi koji su visoko djelotvorni antikonvulzivi u testovima na životinjama (MARYANOFF, B.E, NORTEY, S.O., GARDOCKI, J.F., SHANK, R.P. I DODGSON, S.P. *J. Med. Chem.* **1987**, *30*, 880-887; MARYANOFF, B.E., COSTANZO, M.J., SHANK, R.P., SCHUPSKY, J.J., ORTEGON, M.E., I VADGHT J.L. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1993**, *3*, 2653-2656; SHANK, R.P., GARDOCKI, J.F., VAUGHT, J.L., DAVIS, C.B., SCHUPSKY, J.J., RAFFA, R.B., DODGSON, S.J., NORTEY, S.O., MARYANOFF, B.E. *Epilepsia* **1994**, *35*, 450-460; MARYANOFF BE, COSTANZO MJ, NORTEY SO, GRECO MN, SHANK RP, SCHUPSKY JJ, ORTEGON MP, VAUGHT JL. *J. Med. Chem.* **1998**, *41*, 1315-1343). Ovi spojevi pokriveni su trima US Patentima: Br. 4,513,006, Br. 5,242,942, i Br. 5,384,327. Jedan od tih spojeva, 2,3:4,5-bis-O-(1-metiletiliden)-p-D-fruktopiranoza sulfamat poznat kao topiramata u kliničkim studijama humane epilepsije pokazao se djelotvornim kao pomoćna terapija ili kao monoterapija u liječenju jednostavnih i složenih djelomičnih udara i sekundarno generaliziranih udara (E. FAUGHT, B.J. WILDER, R.E. RAMSEY, R.A. REIFE, L.D. KRAMER, G.W. PLEDGER, R.M. KARIM et al., *Epilepsia* **1995**, *36* (S4), 33; S.K. SACHDEO, R.C. SACHDEO, R.A. REIFE, P. LIM i G. PLEDGER, *Epilepsia* **1995**, *36* (S4), 33; T.A. GLAUSER, *Epilepsia* **1999**, *40* (S5), S71-80; R.C. SACHKDO, *Clin. Pharmacokinet.* **1998**, *34*, 335-346), i trenutno se prodaje za liječenje udara u pacijenata s jednostavnom i složenom djelomičnom epilepsijom i udara u pacijenata s primarno ili sekundarno generaliziranim udarima u Sjedinjenim Državama, Europi i većini tržišta diljem svijeta.

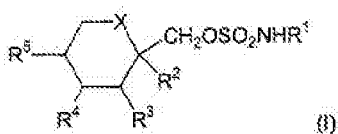
Za spojeve formule (I) se na početku pronašlo da imaju antikonvulzivno djelovanje u tradicionalnom testu udara izazvanog maksimalnim elektrošokom na miševima (MES) (SHANK, R.P., GARDOCKI J.F., VAUGHT, J.L., DAVIS, C.B., SCHUPSKY, J.J., RAFFA, R.B., DODGSON, S.J., NORTEY, S.O., i MARYANOFF, B.E., *Epilepsia* **1994**, *35*, 450-460). Daljnje studije otkrile su da su spojevi formule (I) također bili visokodjelotvorni u MES testu u štakora. Za topiramata je također pronađeno da djelotvorno blokira udare u nekoliko modela epilepsije na glodavcima (J. NAKAMURA, S. TAMURA, T. KANDA, A. ISHII, K. ISHIHARA, T. SERIKAWA, J. YAMADA, i M. SASA, *Eur. J. Pharmacol.* **1994**, *254*, 83-89), te u životinjskom modelu rasplamsane (*kindled*) epilepsije (A. WAUQUIER i S. ZHOU, *Epilepsy Res.* **1996**, *24*, 73-77).

Ehrenberg et al., u U.S. Patentu Br. 5,999,380 iznosi uporabu spojeva formule (I) za liječenje migrene u neepileptičkih pacijenata. Posebno, Ehrenberg et al., iznose uporabu spojeva formule (I) za smanjenje učestalosti ili ozbiljnosti epizoda migrene u neepileptičkih pacijenata.

Neočekivano je pronađeno da je kombinirano liječenje koje obuhvaća jedan ili više derivata antikonvulziva, spojeva formule (I), i jedan ili više lijekova koji se koriste za sprječavanje i/ili liječenje migrene korisno za liječenje i/ili sprječavanje migrene.

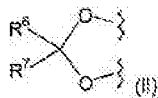
Sažetak izuma

Predloženi izum usmjeren je na liječenje i/ili sprječavanje migrene s kombiniranim liječenjem koje obuhvaća davanje terapijski djelotvorne količine jednog ili više antimigrenika i jednog ili više spojeva formule (I)



u kojem je
X CH₂ ili kisik;
R¹ je vodik ili alkil; i

R^2 , R^3 , R^4 i R^5 su nezavisno vodik ili niži alkil i, kada je X CH_2 , R^4 i R^5 mogu biti alkenske skupine povezane kako bi se oblikovao benzenski prsten i, kada je X kisik, R^2 i R^3 i/ili R^4 i R^5 zajedno mogu biti metilendioksi skupina sljedeće formule (II):



5 u kojoj su

R^6 i R^7 su isti ili različiti i predstavljaju vodik, niži alkil ili su alkil i povezani su kako bi se oblikovao ciklopentilni ili cikloheksilni prsten.

10 Predloženi izum dalje je usmjeren na postupak liječenja mučnine, povraćanja, fotofobije i/ili fonofobije, posebno mučnine, fotofobije i/ili fonofobije, povezanih s migrenskim glavoboljama u subjeka kojem je takvo liječenje potrebno koje obuhvaća kombinirano liječenje s terapijski djelotvornom količinom spoja formule (I) i antimigrenikom. Posebno, spoj formule (I) je topiramate i antimigrenik je abortivno sredstvo. Još povoljnije spoj formule (I) je topiramate i antimigrenik je triptan.

15 U ostvarenju predloženog izuma, spoj formule (I) je topiramate. U ostvarenju predloženog izuma, antimigrenik je profilaktičko sredstvo. U drugom ostvarenju predloženog izuma antimigrenik je abortivno sredstvo.

20 U ostvarenju predloženog izuma, antimigrenik je triptan. Poželjno je da triptan bude izabran iz skupine koju čine sumatriptan (IMITREX/IMIGRAN, Glaxo Wellcome), naratriptan (AMERGE, Glaxo Wellcome), rizatriptan (MAXALT, Merck), zolmitriptan (ZOMIG, Astra Zeneca), eletriptan (RELMAX, Pfizer), frovatriptan (MIGUARD, Vernalis/Elan/Menarini), i almotriptan (AXERT, Pharmacia).

25 U ostvarenju predloženog izuma je postupak za liječenje i/ili sprječavanje migrene koji uključuje kombinirano liječenje s terapijski djelotvornom količinom topiramata i antimigrenikom, pri čemu je antimigrenik profilaktičko sredstvo. U drugom ostvarenju predloženog izuma je postupak liječenja i/ili sprječavanja migrene koji obuhvaća kombinirano liječenje s terapijski djelotvornom količinom topiramata i antimigrenikom, pri čemu je antimigrenik abortivno sredstvo.

30 U ostvarenju predloženog izuma je postupak za liječenje i/ili sprječavanje migrene koji uključuje kombinirano liječenje s terapijski djelotvornom količinom topiramata i spojem izabranim iz skupine koju čine analgetici, antiemetici, derivati ergot alkaloida, nesteroidni protuupalni lijekovi, triptani, neuropeptidni antagonisti, antikonvulzivi, antidepresivi, beta blokatori, blokatori kalcijevih kanala i antagonisti serotoninškog receptora.

35 U ostvarenju predloženog izuma je postupak za liječenje migrene koji uključuje kombinirano liječenje s terapijski djelotvornom količinom topiramata i spojem izabranim iz skupine koju čine analgetici, antiemetici, derivati ergot alkaloida, nesteroidni protuupalni lijekovi, triptani i neuropeptidni antagonisti.

40 U ostvarenju predloženog izuma je postupak za sprječavanje migrene koji uključuje kombinirano liječenje s terapijski djelotvornom količinom topiramata i spojem izabranim iz skupine koju čine antikonvulzivi, antidepresivi, beta blokatori, blokatori kalcijevih kanala, nesteroidni protuupalni lijekovi i antagonisti serotoninškog receptora.

45 U ostvarenju predloženog izuma je postupak za liječenje i/ili sprječavanje migrene koji uključuje kombinirano liječenje s terapijski djelotvornom količinom topiramata i spojem izabranim iz skupine koju čine antidepresivi, beta blokatori i triptani.

Detaljan opis izuma

50 Kako se ovdje rabi, pojam "migrena" značit će kronično, epizodno i iscrpljujuće kliničko stanje koje je dijagnosticirano prisutnošću umjerenih do ozbiljnih pulzirajućih jednostranih glavobolja koje traju između 4 i 72 h, koje uključuje migrenu bez aure i migrenu s aurom.

55 Kako se ovdje rabi, "migrena bez aure" značit će barem pet napadaja koji ispunjavaju sljedeće kriterije: (a) napadaji glavobolje traju 4-72 sata s glavoboljom koja ima barem dva od sljedećih svojstava: na jednoj strani, pulzirajuća, srednjeg do snažnog intenziteta s izravnim utjecajem na dnevne aktivnosti, i otežava uspinjanje uz stepenice ili slične rutine; (b) tijekom glavobolje pojavljuje se barem jedno od sljedećeg: mučnina i/ili povraćanje, fotofobija ili fonofobija.

Kako se ovdje rabi, "migrena s aurom" značit će barem dva napadaja praćena s barem 3 od 4 sljedeća svojstva: (a) jedan ili više potpuno reverzibilnih simptoma aure; (b) barem jedan simptom aure koji se postupno razvija tijekom više od četiri minute ili dva ili više simptoma koji dolaze jedan za drugim; (c) bez simptoma aure što traje više od 60 minuta; (d)

glavobolja započinje prije, istovremeno sa ili slijedeći auru, sa slobodnim intervalom između aure i glavobolje od manje od oko 60 minuta.

5 Kako se ovdje rabi, pojam "sprječavanje" uključit će sprječavanje napadaja migrene, smanjenje učestalosti napadaja migrene, smanjenje ozbiljnosti napadaja migrene i/ili smanjenje trajanja napadaja migrene.

10 Kako se ovdje rabi, pojam "profilaktičko sredstvo" značit će bilo koje farmaceutsko sredstvo koje se može upotrijebiti za sprječavanje ili profilaksu. Prikladni primjeri uključuju, ali nisu ograničeni na farmaceutska sredstva u razredima antikonvulziva, antidepresiva, beta blokatora, blokatora kalcijevih kanala, nesteroidnih protuupalnih lijekova (NSAID) i antagonista serotoniniskog receptora.

Kako se ovdje rabi, pojam "abortivno sredstvo" značit će bilo koje farmaceutsko sredstvo koje se može upotrijebiti za liječenje migrene.

15 Prikladni ekscipijensi uključuju, ali nisu ograničeni na, farmaceutska sredstva u razredima analgezika i kombinacije, antiemetike, derivate ergot alkaloida, nesteroidne protuupalne lijekove (NSAID), triptane i neuropeptidne antagoniste.

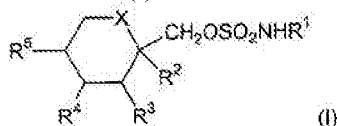
Kako se ovdje rabi, pojam "subjekt" odnosi se na životinju, povoljno na sisavca, najpovoljnije na čovjeka, koji je predmet liječenja, promatranja ili eksperimenta.

20 Pojam "terapeutske djelatne količine" kako se ovdje rabi, znači količinu aktivnog spoja ili farmaceutskog sredstva koja izaziva biološki ili medicinski odgovor u tkivu, životinje ili čovjeka kojeg ispituje istraživač, veterinar ili doktor medicine ili drugi kliničar, koji uključuje sprječavanje i/ili ublažavanje simptoma bolesti ili poremećaja kojeg se liječi. Gdje je predloženi izum usmjeren na kombinirano liječenje koje uključuje davanje jednog ili više spojeva formule (I) i jednog ili više antimigrenika, "terapeutske djelatne količine" značit će količinu kombinacije sredstava uzetih zajedno tako da kombinirani učinak izaziva željeni biološki ili medicinski odgovor. Primjerice, terapeutske djelatne količine kombiniranog liječenja koje uključuje davanje spoja formule (I) i antimigrenika bila bi količina spoja formule (I) i količina antimigrenika koje kada se uzmu zajedno ili jedna za drugom imaju kombinirani učinak koji je terapeutske djelatno. Nadalje, osoba vična struci prepoznat će da u slučaju kombiniranog liječenja s terapeutske djelatnom količinom, kao što je primjer ovdje, količina spoja formule (I) i/ili količina antimigrenika pojedinačno može ili ne mora biti terapeutske djelatno.

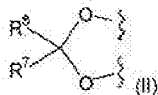
35 Kako se ovdje rabi, pojam "kombinirano liječenje" značit će liječenje subjekta kojem je takvo liječenje potrebno davanjem jednog ili više spojeva formule (I) s jednim ili više antimigrenikom, pri čemu se spoj(evi) formule (I) i antimigren(ik) (ici) daju bilo kojim prikladnim načinima, istovremeno, sekvencijalno, odvojeno ili u jednoj farmaceutskoj formulaciji. Gdje se spojevi formule (I) i antimigrenik daju u odvojenim oblicima doziranja, broj doza koje se daju dnevno za svaki spoj može biti isti ili različit. Spoj(evi) formule (I) i antimigrenici mogu se davati istim ili različitim načinima davanja. Primjeri prikladnih postupaka davanja uključuju, ali nisu ograničeni na, oralno, intravenozno (iv), intramuskularno (im), subkutano (se), transdermalno, i rektalno. Spojevi se također mogu davati izravno u nervni sustav uključujući, ali ne ograničujući na, intracerebralne, intraventrikularne, intracerebroventrikularne, intratekalne, intracisternalne, intraspinalne i/ili peri-spinalne načine davanja dovođenjem putem intrakranijalnih ili intravertebralnih igala i/ili katetera sa ili bez pumpi. Spoj(evi) formule (I) i antimigrenik mogu se davati prema istovremenim ili izmjeničnim režimima, u isto ili različita vremena u toku trajanja liječenja, istodobno u podijeljenim ili jednostrukim oblicima.

45 Optimalne doze i režime doziranja koji se trebaju davati osobe vične struci mogu jednostavno odrediti, i varirat će s načinom davanja, jačini pripravka i uznapredovalosti bolesnog stanja. Dodatno, faktori povezani s određenim pacijentom kojeg se liječi, uključujući pacijentov spol, dob, masu, prehranu, fizičku aktivnost, vrijeme davanja i istovremene bolesti, rezultat će potrebom za podešavanjem doza i/ili režima.

50 Antikonvulzivni derivati iz izuma su sljedeće formule (I):



u kojoj je X CH₂ ili kisik; R¹ je vodik ili alkil; i R², R³, R⁴ i R⁵ su nezavisno vodik ili niži alkil i, kada je X CH₂, R⁴ i R⁵ mogu biti alkenске skupine povezane kako bi se oblikovao benzenski prsten i, kada je X kisik, R² i R³ i/ili R⁴ i R⁵ zajedno mogu biti metilendioksi skupina sljedeće formule (II):



pri čemu su

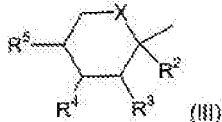
R⁶ i R⁷ isti ili različiti i predstavljaju vodik, niži alkil ili su alkil i povezani su oblikujući ciklopentilni ili cikloheksilni prsten.

R¹ je naročito vodik ili alkil od oko 1 do 4 ugljika, kao što je metil, etil i izo-propil. Alkil u ovoj prijavi uključuje alkil ravnog ili razgranatog lanca. Alkilne skupine za R², R³, R⁴, R⁵, R⁶ i R⁷ su od oko 1 do 3 ugljika i uključuju metil, etil, izo-propil i n-propil. Kada je X CH₂, R⁴ i R⁵ mogu se kombinirati i oblikovati benzenski prsten fuzioniran na 6-eročlani prsten koji sadrži X, tj., R⁴ i R⁵ definirani su alkatrienilnom skupinom =C-CH=CH-CH=.

Posebna skupina spojeva formule (I) je ona u kojoj je X kisik i oba R² i R³ i R⁴ i R⁵ zajedno su metilendioksi skupine formule (II), pri čemu su oba R⁶ i R⁷ vodik, oba alkil ili se kombiniraju oblikujući spiro ciklopentilni ili cikloheksilni prsten, posebno gdje su oba R⁶ i R⁷ alkil kao što je metil. Druga skupina spojeva je ona u kojoj je X CH₂ i R⁴ i R⁵ su vezani zajedno oblikujući benzenski prsten. Treća skupina spojeva formule (I) je ona u kojoj su oba R² i R³ vodik.

Spojevi formule (I) mogu se sintetizirati sljedećim postupcima:

(a) Reakcijom alkohola formule RCH₂OH s klorosulfamatom formule ClSO₂NH₂ ili ClSO₂NHR¹ u prisutnosti baze kao što je kalijev t-butoksid ili natrijev hidrid na temperaturi od oko -20 do 25°C i u otapalu kao što je toluen, THF, ili dimetilformamid pri čemu je R skupina sljedeće formule (III) :



(b) Reakcijom alkohola formule RCH₂OH sa sulfurilkloridom formule SO₂Cl₂ u prisutnosti baze kao što je trietilamin ili piridin na temperaturi od oko -40 do 25°C u otapalu kao što je dietileter ili metilcnklorid kako bi se proizveo klorosulfat formule RCH₂OSO₂Cl.

Klorosulfat formule RCH₂OSO₂Cl može zatim reagirati s aminom formule R¹NH₂ na temperaturi od oko 40 do 25°C u otapalu kao što je metilenklorid ili acetonitril kako bi se proizveo spoj formule (I). Reakcijski uvjeti za (b) također su opisali T. Tsuchiya et al. u *Tetrahedron Lett.*, 1978, 3365.

(c) Reakcijom klorosulfata RCH₂OSO₂Cl s metalnim azidom kao što je natrijev azid u otapalu kao što je metilenklorid ili acetonitril dobiva se azidosulfat formule RCH₂OSO₂N₃ kako je opisao M. Hedavatullah u *Tetrahedron Lett.* 1975, 2455. Azidosulfat je zatim reduciran u spoj formule (I) u kojem je R¹ vodik katalitičkom hidrogenacijom, npr. s plemenitim metalom i H₂ ili zagrijavanjem s bakrovim metalom u otapalu kao što je metanol.

Početni materijali formule RCH₂OH mogu se dobiti na tržištu ili kako je poznato u struci. Primjerice, početni materijali formule RCH₂OH u kojima su oba R² i R³ i R⁴ i R⁵ identični i formule (II) mogu se dobiti postupkom R.F. Brady u *Carbohydr. Res.* 1970, 14, 35 ili reakcijom trimetilsilil enol etera R⁶COR⁷ ketona ili aldehida s fruktozom na temperaturi od oko 25°C, u otapalu kao što je halougljik, npr. metilenklorid u prisutnosti protične kiseline kao što je klorovodična kiselina ili Lewisove kiseline kao što je cink-klorid. Reakciju trimetilsilil enol etera opisao je G. L. Larson et al. u *J. Org. Chem.* 1973, 38, 3935.

Nadalje, karbocikličke kiseline i aldehidi formula RCOOH i RCHO mogu se reducirati u spojeve formule RCH₂OH standardnim redukcijским tehnikama, npr. reakcijom s litij aluminij hidridom, natrijevim borohidridom ili boran-THF kompleksom u inertnom otapalu kao što je diglim, THF ili toluen na temperaturi od oko 0 do 100°C, npr. kako je opisao H.O. House u "Modern Synthetic Reactions", 2. izd., stranice 45 do 144 (1972).

Spojevi formule (I) također se mogu načiniti procesom iznesenim u US Patentima: Br. 4,513,006, Br. 5,242,942, i Br. 5,384,327, koji su ovdje uključeni referencom.

Spojevi formule (I) uključuju različite pojedinačne izomere kao i njihove racemate, npr., različite alfa i beta nastavke, tj., ispod i iznad ravnine crtnje, R², R³, R⁴ i R⁵ na 6-eročlanom prstenu. Poželjno je da su kisici metilendioksi skupine formule (II) vezani na istu stranu 6-eročlanog prstena.

Kako se ovdje rabi, pojam "antimigrenik" uključit će bilo koje farmakološko sredstvo koje se može upotrijebiti za liječenje ili sprječavanje napadaja migrene (tj. bilo koje farmakološko sredstvo koje se može upotrijebiti za liječenje ili profilaksu migrene). Prikladni primjeri uključuju, ali nisu ograničeni na, farmakološka sredstva u razredima antidepresiva, beta blokatora, blokatora kalcijevih kanala, nesteroidnih protuupalnih sredstava, antagonist

serotoninskog receptora, inhibitora ponovnog unosa serotonina, inhibitora ponovnog unosa serotonin noradrenalina, analgetika, antiemetika, derivata ergot alkaloida, triptana, neuropeptidnih antagonista i riboflavina (vitamin B2).

5 Kako se ovdje rabe, antikonvulzivi uključuju, ali nisu ograničeni na, valproičnu kiselinu (uobičajena dnevna oralna doza od 10 do 60 mg) (Abbott, DEPAKENE), divalproeks natrij (uobičajena dnevna oralna doza od 10 do 60 mg) (Abbott, DEPAKOTE), i gabapentin (uobičajena dnevna oralna doza od 300 do 1800 mg za odrasle, s nižim razinama doziranja za djecu) (Warner-Lambert, NEURONTIN).

10 Kako se ovdje rabe, antidepresivi uključuju, ali nisu ograničeni na, tricikličke antidepresive kao što je amitriptilin (uobičajeni dnevni raspon terapijske oralne doze od 150-300 mg) (Schering, ETRAFON, ICN, LIMBITROL, Banyu, TRYPTANOL, Bayer, SAROTEN, Roche, LAROXYL, Astra Zeneca, ELAVIL, i generički pripravci), nortriptilin (uobičajeni dnevni raspon terapijske oralne doze od 50-150 mg) (Novartis, PAMELOR, i generički pripravci), klomipramin (uobičajeni dnevni raspon terapijske oralne doze od 100-250 mg) (Novartis, ANAFRANIL, i generički pripravci), imipramin (uobičajeni dnevni raspon terapijske oralne doze od 150-300 mg) (Novartis, TOFRANIL, i generički pripravci), doksepin (uobičajeni dnevni raspon terapijske oralne doze od 150-300 mg) (Pfizer, SINEQUAN, i generički pripravci); inhibitore monoamin oksidaze kao što je fencizid (uobičajeni dnevni raspon terapijske oralne doze od 45-90 mg) (Parke-Davis, NARDIL); selektivne inhibitore ponovnog unosa serotonina kao što je fluoksetin (uobičajeni dnevni raspon terapijske oralne doze od 20-60 mg) (Eli Lilly, PROZAC, SARAFEM i generički pripravci), fluvoksamin (uobičajeni dnevni raspon terapijske oralne doze od 100-300 mg) (Solvay, LUVOX), citalopram (uobičajeni dnevni raspon terapijske oralne doze od 20-40 mg) (Lundbeck, CIPRAMIL, i Forest, CELEXA); selektivne inhibitore ponovnog unosa serotonina noradrenalina kao što je venlafaksin (uobičajeni dnevni raspon terapijske oralne doze od 125-375 mg) (Wyeth-Ayerst, EFFEXOR).

25 Beta blokatori uključuju, ali nisu ograničeni na, metoprolol (uobičajena dnevna oralna terapijska doza od oko 200 mg) (Astra-Zeneca, TOPOL-XL, Novartis, LOPRESSOR, i generički pripravci), atenolol (uobičajena dnevna oralna terapijska doza od oko 100 mg) (Astra Zeneca, TENORMIN i TEMORETIC, i generički pripravci), propranolol (uobičajena dnevna oralna terapijska doza od oko 160 mg) (Wyeth-Ayerst, INDERAL, i generički pripravci), timolol (uobičajena dnevna oralna terapijska doza od oko 20 mg) (Merck, Sharp and Dohme, BLOCADREN, Falcon, TIMOLOL, i generički pripravci), i nadolol (uobičajena dnevna oralna terapijska doza od oko 160 mg) (Bristol-Myers Squibb-Monarch, CORGARD/SOLGOL, Dainippon, NADIC, i generički pripravci).

30 Blokatori kalcijevih kanala uključuju, ali nisu ograničeni na, verapamil (uobičajena dnevna oralna doza od 120 do 480 mg) (Knoll, ISOPTIN, Schwarz, Verelan, Searle, Covera i CALAN, i generički pripravci), lomerizin (TERRANAS iz Nippon Organon), flunarizin (SIBELIUM iz Janssen Pharmaceutica), diltiazem (uobičajena dnevna oralna doza od 120 do 360 mg) (Biovail CARDIZEM, i generički pripravci), nimodipin (uobičajena dnevna oralna doza od 60 do 240 mg) (Bayer, NIMOTOP i ESTEVE), zucaspaicin (Civamide iz Winston Laboratories), i dotarizin (iz Mylan/Ferrer).

40 Nesteroidni protuupalni lijekovi uključuju, ali nisu ograničeni na, aspirin, ibuprofen, diklofenak (uobičajena dnevna oralna doza od 50 do 200 mg) (Novartis, VOLTAREN, i generički pripravci), naproksen (uobičajena dnevna oralna doza od 500 do 1000 mg) (Roche, NAPROSYN, i generički pripravci) i ketoprofen (uobičajena dnevna oralna doza od 150 do 300 mg) (Wyeth-Ayerst, ORUDIS i ORUVAIL, i generički pripravci).

45 Kako se ovdje rabe, antagonisti serotoninskog receptora uključuju, ali nisu ograničeni na, pizotifen (Novartis, SANOMIGRAN/PIZOTYLINE), metisergid (Novartis, SANSERT/DESERIL, i generički pripravci), i ciproheptadin (uobičajena dnevna oralna doza od 4 do 20 mg) (Merck, PERIACTIN).

50 Analgetici i kombinacije (uključujući kombinacije s ostalim lijekovima kao što su antiemetici) uključuju, ali nisu ograničeni na aspirin, acetaminofen, paracetamol, meperidin, kodein, hidrokodon, Novartisov FIORICET ili Forestsov ESGIC ili generičke pripravke (kombinacija acetaminofena i butalbitala i kofeina), FIORINAL ili generičke pripravke (kombinacija aspirina i metoklopramida; Sanofi-Synthelabo), MIDRIN/MIDRID ili generičke pripravke (kombinacija acetaminofena i dikloralfenazona; Carnick), Sanofi-Synthelabov PARAMAX ili Dolorgietov MIGRAENERTON ili generičke pripravke (kombinacija paracetamola i metoklopramida), Abbottov VIKODIN ili generičke pripravke (kombinacija acetaminofena i hidrokodona), STADOL NS (butorfanol nosni sprej; Bristol-Myers Squibb), Boehringer Ingelheimov LONARID ili Pfizerov MIGRALEVE ili generičke pripravke (kombinacija paracetamola i kodeina).

60 Kako se ovdje rabi, antiemetici uključuju, ali nisu ograničeni na, metoklopramid (uobičajena oralna doza od 10 do 15 mg q.i.d.) (SmithKline Beecham, MAXOLON, Robin, REGLAN, i generički pripravci), domperidon (Janssen Pharmaceutica, MOTILIUM, i generički pripravci), proklorperazin (uobičajena oralna doza od 5 do 20 mg q.i.d.) (Smith Kline Beecham, COMPAZINE, i generički pripravci) i prometazin (uobičajena oralna doza od 12.5 do 50 mg) (Wyeth-Ayerst, PHENERGAN/MEPERGAN, i generički pripravci).

Derivati ergot alkaloida uključuju, ali nisu ograničeni na, dihidroergotamin (Novartis DHE-45, MIGRANAL nosni sprej), ergotamin (Lotus Biochemical, ERGOMAR, i generički pripravci), i kombinaciju ergotamina s kofeinom (Novartis CAFERGOT, Organon WIGRAINE, i generički pripravci).

5 Triptani koji uključuju, ali nisu ograničeni na, sumatriptan (uobičajena terapijska oralna doza od oko 50 mg) (IMITREX/IMIGRAN, Glaxo Wellcome uobičajena terapijska oralna doza od oko mg) (AMERGE, Glaxo Wellcome), rizatriptan (uobičajena terapijska oralna doza od 5-10 mg) (MAXALT, Merck), zolmitriptan (uobičajena terapijska oralna doza od oko 2.5 mg) (ZOMIG, Astra Zeneca), i novije triptane uključujući, ali ne ograničujući na eletriptan (RELPAK, Pfizer), frovatriptan (MIGUARD, Vernalis/Elan/Menarini), i almotriptan (AXERT from Pharmacia).

10 Kako se ovdje rabe, neuropeptidni antagonisti uključuju, ali nisu ograničeni na sljedeća sredstva: antagonist receptora za peptid povezan s genom za kalcitonin (BIBN 4096, Boehringer Ingelheim), i antagonist supstance P kao što je daptant (Aventis ERISPANT), lanepitant (Lilly LY-303870) i FK-888 iz Fujisawe.

15 Terapijski djelotvorne razine doze i režime doziranja za antikonvulzive, antidepresive, beta blokatore, blokatore kalcijevih kanala, nesteroidne protuupalne lijekove, antagoniste serotoninškog receptora, antagoniste serotoninškog receptora, analgetike, antiemetike, derivate ergot alkaloida, triptane, neuropeptidne antagoniste, i za ostala farmaceutska sredstva iznesena ovdje, može jednostavno odrediti prosječan stručnjak. Primjerice, količine i režimi terapijske doze za farmaceutska sredstva odobrena za prodaju javno su dostupni, na primjer kako je navedeno na deklaracijama na pakiranju, u standardnim smjernicama za doziranje, u standardnim referencama za doziranje kao što je Physician's Desk Reference (Medical Economics Company ili on-line na <http://www.pdrel.com>) i u ostalim izvorima.

25 Djelotvornost kombiniranog liječenja koje obuhvaća davanje terapijski djelotvorne količine jednog ili više antimigrenika s jednim ili više spojeva formule (I) za liječenje ili sprječavanje migrene bazirana je na analizama pojedinih slučajeva i rezultira iz kliničkih ispitivanja, kako je ovdje detaljnije opisano.

Analiza slučaja 1

Pacijent je bila ženska osoba, dobi od 15 godina, s nepopustljivom dnevnom glavoboljom sa svojstvima migrene. Standardna neurološka obrada uključujući MRI snimku bila je normalna. Pacijentica nije odgovarala na PERIACETIN (ciproheptadin HCl), niti na triptilin i INDERAL (propranolol HCl). Njezine ozbiljne glavobolje, međutim su odgovarale na naratriptan. Pacijentica je počela primati topiramata po 25 mg/dnevno, povećavajući do 75 mg/dnevno sa značajnim poboljšanjem i razdvajanjem dnevnih glavobolja; i smanjenjem učestalosti migrenske glavobolje na približno jednu tjedno. Poboljšanje je opaženo s liječenjem koje je uključilo topiramata u dozi od 75 mg/dnevno i INDERAL po 20 mg/dnevno.

Analiza slučaja 2

Pacijent je bio muška osoba, dobi od 41 godine, s dugotrajnom povijesti refraktorne migrene (migrene bez aure), s prosjekom od 8 migrena mjesečno. Pacijent nije odgovarao na CORGARD (nadolol) u kombinaciji s PROZAKOM (fluoksetin HCl) ili CELEXA (citalopram HCl) ili trazodon. Uzimanje riboflavina (vitamina B2) po 400 mg/dnevno također nije rezultiralo poboljšanjem. Pacijentu je započeto davanje topiramata po 25 mg/dnevno, uz povećavanje doze do 75 mg/dnevno. Istovremeno je smanjena doza beta blokatora, CORGARDa na 20 mg/dnevno, a također je nastavljeno davanje CELEXA po 20 mg/dnevno. Pri 75 mg/dnevno topiramata, 20 mg/dnevno CORGARDa i 20 mg/dnevno CELEXA, pacijent je izvijestio o značajnom smanjenju učestalosti glavobolje, a bez glavobolje je bio sve do četiri tjedna.

Analiza slučaja 3

Pacijent je bila ženska osoba, dobi od 51 godine, s poviješću ozbiljne refraktorne migrene sa ili bez aure od dvadeset godina. Pacijentica je imala skroman simptomatičan odgovor na DEPAKOTE (valproičnu kiselinu), koja je prekinuta zbog debljanja. Samo skroman odgovor prijavljen je s INDERALom pri 120 mg/dnevno u kombinaciji s tricikličkim antidepresivima; dok je simptomatičan odgovor prijavljen za ponovljenu čestu uporabu sumatriptana. Pacijentica je započela s topiramatom od 50 mg/dnevno povećavajući do 100 mg u jutro i 100 mg navečer, u kombinaciji s INDERALom od 160 mg/dnevno. Pacijentica je izvijestila o početnom pozitivnom odgovoru, ali su glavobolje uznapredovale. Nakon približno 6 mjeseci, pacijentici je prepisan EFFEXORXR (vanlafaksin HCl) od 37 mg/dnevno, i povećana je doza topiramata od 125 mg u jutro i 150 mg navečer, i 160 mg/dnevno INDERALa. Ovom kombinacijom prijavljeno je umjereno, ali neprekidno poboljšanje.

Klinički protokol studija ispitivanja #1 i #2:

Dvostruko slijepa, placebom kontrolirana, studija odgovora na dozu za paralelne skupine

60 Primarni cilj ovih studija bio je ocijeniti sigurnost i djelotvornost tri doze topiramata (50, 100, i 200 mg/dnevno) u odnosu na placebo u profilaksi migrene zasnovanoj na promjeni u mjesečnoj (28 dana) stopi perioda migrene od prospektivnog polaznog perioda do dvostruko slijepe faze. Drugi ciljevi studija bili su procijeniti odnos doze i odgovora,

ocijeniti učinak profilaktičkog liječenja s topiramatom (50, 100, i 200 mg/dnevno) naspram placeba na Kvalitetu života s obzirom na zdravlje (Health-Related Quality of Life (HRQL)). Studije su bile na temelju slučajnog odabira, dvostruko slijepo, placebo kontrolirane, za paralelne skupine, mnogocentrične. Muški i ženski subjekti odabrani su slučajno i ujednačeno u četiri grupe za obradu. Subjekti su morali imati utvrđenu povijest koja se slaže s dijagnozom migrene od barem šest mjeseci, sa ili bez aure, bazirano na kriterijima međunarodne udruge za glavobolju (International Headache Societv (IHS)). Dok su kriteriji IHS upotrijebljeni za utvrđivanje dijagnoze na početku studije, ocjena djelotvornosti bazirana je na periodima migrene. Period migrene definiran je kao duljina vremena između nastupa i prekida bolnih simptoma migrene. Taj period mogao je trajati sve do, ali ne više od, 24 sata. Ako su bolni simptomi ostali 24 nakon njihovog početnog nastupa, to se smatralo novim, drugim periodom migrene. Ako su se simptomi vratili unutar 24 sata od početnog nastupa, to se smatralo dijelom istog, početnog perioda. Kada je došlo do aure, ali je uspješno abortivno liječenje spriječilo nastanak glavobolje, ta klinička situacija računala se kao period migrene. U ovim studijama postojalo je pet faza: polazna, dvostruko-slijepa, slijepi prijelaz, Open-Label ekstenzija, i sužavanje/izlaz, koje su detaljnije opisane ispod.

15 **Faza polaznih vrijednosti:**

Faza polaznih vrijednosti trajala je sve do 42 dana (uključujući maksimalno 14 dnevni period eliminacije) i uključivala je dva perioda: eliminacijske i prospekcijske polazne vrijednosti.

Pri polaznoj posjeti 1 (screening), subjekti su procijenjeni kako bi se utvrdilo da zadovoljavaju kriterije uključivanja/isključivanja. Dodatno, zabilježena je retrospektiva tromjesečne povijesti glavobolje. Tijekom tri mjeseca prije posjete 1, subjekti su trebali imati prosjek od ne više od 8 napadaja migrene i ne više od ukupno 15 dana glavobolje (migrena i ne-migrena) mjesečno. Podobni subjekti zatim su podvrgnuti ostalim procedurama studije i te im je dan zapisnik o glavobolji/liječenju. Subjekti su popunjavali zapisnike iz posjete 1 dalje kroz cijelo sudjelovanje u studiji, dokumentirajući pojavu bilo kakvih glavobolja ili aura, kao i trajanje, ozbiljnost, i simptomatologiju bilo kakvih napadaja glavobolje. Subjekti su također bilježili uporabu bilo kakvog abortivnog/hitnog lijeka uzetog za ublažavanje boli zbog migrene ili glavobolje i popratnih simptoma, ili tijekom aure kako bi se spriječila migrenska bol ili ublažili simptomi. Dodatno, za svaki napadaj migrene, subjekti su odgovarali na pitanja u zapisniku o glavobolji u vezi s gubitkom rada i produktivnosti. Ako su podobni subjekti, na početku ispitivanja, primali profilaktičke lijekove za liječenje migrena, ušli su u period čišćenja od do 14 dana kako bi u potpunosti nestao učinak lijekova. To čišćenje je završilo (to jest, profilaktički lijekovi izgubili su svoj učinak) do vremena kada je subjekt ušao u prospekcijski polazni period, 28 dana prije posjete 2. Podobni subjekti koji nisu uzimali nikakve profilaktičke lijekove za liječenje migrena nisu ušli u period čišćenja, nego su odmah ušli u prospekcijski polazni period. U polaznoj posjeti 2 (dan 1), pregledane su informacije iz zapisnika o glavobolji/liječenju. Kako bi postao podoban za slučajni odabir u ispitivanju subjekt je trebao imati 3 do 12 perioda migrene, ali ne više od 15 (migrena i ne-migrena) dana glavobolje tijekom 28 dana prije posjete 2. Dan glavobolje definiran je kao kalendarski dan tijekom kojeg je subjekt iskusio glavobolju u trajanju od najmanje 30 minuta.

40 **Dvostruka slijepa faza:**

Subjekti koji su završili polaznu fazu i zadovoljili ulazne kriterije nasumce su raspoređeni u jednu od četiri skupine koje se obrađuju: 50 mg/dnevno topiramata, 100 mg/dnevno topiramata, 200 mg/dnevno topiramata ili placebo. Dvostruka slijepa faza imala je dva perioda: titraciju i održavanje, koji su detaljnije opisani ispod.

Period titracije:

Period titracije slijedio je odmah nakon polazne faze i protegnuo se osam tjedana (56 dana). Tijekom tog perioda, subjekti koji su nasumce izabrani za topiramat počeli su s dozom od 25 mg/dnevno i dnevna doza rasla je 25 mg tjedno sve dok nisu dostigli dodijeljenu dozu (ili maksimalnu dozu koja se može tolerirati, što god je manje). Od trećeg tjedna titracije sve do kraja perioda održavanja, omogućene su redukcije najviše na razini od dvije doze zbog neočekivanih problema s tolerancijom. Ako je subjekt još bio u periodu titracije nakon smanjenja, moglo je doći do ponovnog pokušaja kako bi se postigla subjektova dodijeljena doza, i, ako je bio neuspješan, doza se mogla ponovo smanjiti na originalnu smanjenu dozu. Subjekti kojima je dvaput smanjena doza u ispitivanju, i koji su i dalje imali neočekivane probleme s tolerancijom koji su opravdali dodatna smanjenja doze napustili su studiju. Do kliničkih posjeta došlo je na dan 29 (posjeta 3) i dan 57 (posjeta 4/kraj titracije).

Period održavanja:

Tijekom tog perioda od 18-tjedana, subjekti su ostali na dozi lijeka iz studije koju su dosegli na kraju perioda titracije (dodijeljena doza ili maksimalna doza koja se može tolerirati). Ako je subjekt iskusio neočekivane probleme tolerancije, doza je smanjena, bilo je dozvoljeno samo jedno smanjenje doze u održavanju. Tijekom perioda održavanja nije bio dozvoljen ponovni pokušaj, tako da je subjekt nastavio sa smanjenom dozom ostatak vremena. Subjekti koji su već imali smanjenje doze lijeka iz studije za dvije razine, i koji su dalje imali neočekivane probleme s tolerancijom koji su opravdali dodatna smanjenja doze, napustili su studiju. Do kliničkih posjeta došlo je na dan 85 (posjeta 5), dan 113 (posjeta 6), dan 141 (posjeta 7) i dan 183 (posjeta 8/dvostruko slijepa konačna posjeta ili rano odbacivanje).

Za subjekte je smatrano da su završili dvostruku slijepu fazu ako su završili svih 26 tjedana faze (8 tjedana titracije i 18 tjedana održavanja) bez prijevremenog prekida liječenja iz studije.

Mogućnost ulaska u Open-Label ekstenzijsku fazu dana je samo subjektima koji su završili svih 26 tjedana dvostruke slijepo faze i/ili su izašli iz dvostruke slijepo faze radi nedostatka djelotvornosti (nakon završetka barem 4 tjedna faze održavanja). Oni subjekti koji su izabrali da ne uđu u Open-Label ekstenzijsku fazu potaknuti su da završe fazu sužavanja/izlaznu fazu. Subjekti koji su izašli iz dvostruke slijepo faze zbog drugih razloga (nedostatak djelotvornosti prije završetka 4 tjedna održavanja, odabir subjekta, štetni događaji) nisu bili podobni za ulaz u Open-Label ekstenzijsku fazu, ali su poticani da završe fazu sužavanja/izlaznu fazu.

Slijepa prijelazna faza:

Prije nego su podobni subjekti ušli u Open-Label ekstenzijsku fazu, najprije su završili slijepu prijelaznu fazu. Tijekom te faze, subjektima je smanjeno liječenje iz dvostruke slijepo faze na slijepi način dok im je istovremeno titrirano na liječenju topiramatom otvorene etikete (Open-label). Open-label brzina titracije preporučena je kao tjedno povišenje dnevne doze po 25 mg. Ova faza trajala je sve do sedam tjedana ovisno o dozi koja se postigla tijekom dvostruke slijepo faze. Klinička posjeta bila je zakazana dan nakon što je završeno čišćenje iza slijepog liječenja (posjeta 10/kraj slijepog prijelaza). Tijekom prijelazne faze periodično su održavani telefonski kontakti (npr., svaka dva tjedna) kako bi se ocijenio klinički ishod i/ili podesilo open-label doziranje.

Faza Open-Label ekstenzije:

Ova faza slijedila je odmah nakon slijepo prijelazne faze. Subjekti su primili topiramat na open-label način do šest mjeseci, ili sve dok subjekt nije odustao. Open-label doza mogla se podesiti po nahodjenju istraživača, uz dnevnu dozu koja nije prelazila 1600 mg. Tijekom te faze, bila su dozvoljena višestruka podešavanja liječenja kako bi se maksimizirala djelotvornost ili minimizirale nuspojave. Subjekti su tijekom ove faze pregledani kvartarno (posjete 11 i 12/ konačna posjeta Open-Label ekstenzije). Periodično su održavani telefonski kontakti kako bi se ocijenio klinički ishod i/ili podesilo doziranje.

Za subjekte se smatralo da su završili fazu Open-Label ekstenzije ako su završili svih šest mjeseci faze bez prijevremenog prekida liječenja iz studije.

Faza sužavanja/izlaza:

Preporučeno je da se svim subjektima koji izlaze iz studije suzi liječenje iz studije. Ako su subjekti izašli iz studije tijekom dvostruke slijepo faze (period titracije ili održavanja), liječenje im je suženo na slijepi način. Duljina sužavanja varirala je prema dozi koju je subjekt postigao. Subjektima koji su izašli iz studije tijekom slijepo prijelazne faze suženo je open-label liječenje slijedeći preporučeni raspored sužavanja od 50-100 mg/tjedno uz istovremeno sužavanje slijepog liječenja. Subjekti koji su izašli iz studije tijekom faze Open-Label proširenja slijedili su preporučeni raspored sužavanja od 50-100 mg/tjedno.

Unutar tjedan dana od završetka svog liječenja iz studije došlo je do kontakt posjeta (posjeta 9 u dvostruko slijepoj fazi i posjeta 13 u fazi Open-Label proširenja).

Doziranje i davanje

Subjekti su nasumce raspoređeni u jednu od četiri skupine: a) placebo, b) 50 mg/dnevno topiramata, c) 100 mg/dnevno topiramata, ili d) 200 mg/dnevno topiramata. Svi subjekti primili su lijekove b.i.d. režimom doziranja osim tijekom prvog tjedna titracije, tijekom kojeg su uzeli jednostruke večernje doze.

Istovremeno liječenje

Idealno, ne primjenjuje se nikakvo drugo liječenje osim lijekova iz studije i dozvoljenog liječenja određenog ovim protokolom tijekom studija. Zbog mogućeg povišenog rizika od nastanka bubrežnih kamenaca iz sljedećih lijekova: acetazolamida, zonisamida i triamterena, preporučeno je da ih se ne uzima zajedno s topiramatom. Također je preporučeno da se glavni lijekovi za umirenje (neuroleptici) triciklički antidepressivi, MAO inhibitori, ili simpatomimetici koji djeluju na središnji živčani sustav (npr., dekatroampetamin sulfat [Dexedrine]) ne koriste u ovom ispitivanju.

Abortivno/Hitno liječenje

U skladu s dobrim običajima pri upravljanju bolom, subjektima koji su ušli u ove studije dozvoljeno je da uzmu akutne abortivne/hitne lijekove kako je naznačeno za liječenje boli tijekom napadaja migrene/glavobolje. Tip i količinu upotrijebljenih lijekova zabilježio je subjekt na zapisniku o glavobolji/liječenju. Lijekovi koji su bili dopušteni za liječenje boli tijekom napadaja migrene/glavobolje uključivali su sljedeće, u preporučenoj učestalosti doziranja::

Ne više od 15 epizoda liječenja mjesečno: acetilsalicilna kiselina, acetaminofen, nesteroidni protuupalni lijekovi, izometeptan mukat i acetaminofen, butalbital s aspirinom i kofeinom, butalbital s acetaminofenom i kofeinom.

Ne više od 8 epizoda liječenja/mjesečno: dihidroergotamin mezilat, ergotamin tartrat, kodein, derivati kodeina i triptani (bilo injekcijom, oralno, ili nosnim sprejem).

5 **Ne više od 6 epizoda liječenja/mjesečno:** moćni opiodi kao što je meperidin/oksikodon.

Ne više od 2 epizode liječenja/mjesečno kortikosteroidi za **status migraine attacks**.

10 Epizoda liječenja definirana je kao kalendarska dnevna uporaba određenog lijeka, (doze koje su dopuštene kao za sam lijek)

Ako je uporaba hitnih lijekova bila češća od ovih frekvencija, razmatralo se odbacivanje subjekta iz studije zbog smanjenja djelotvornosti i slabog udovoljenja studiji.

15 Lijekovi koji su uzeti za ublažavanje ostalih simptoma migrene (npr., povraćanja, mučnine) dozvoljeni su na p.r.n. bazi i zabilježeni su u zapisniku o glavobolji.

Ocjene studije

20 Na početku i na kraju studija obavljena su fizička ispitivanja (uključujući visinu) i neurološka ispitivanja. Polazni elektrokardiogram također je načinjen na početku studija. Pri svakoj kliničkoj posjeti zabilježeni su vitalni znakovi i masa. Nakon početka primanja lijekova u studiji zabilježeni su štetni događaji te su praćeni sve dok nisu uklonjeni ili do klinički stabilne završne točke. Klinički laboratorijski testovi za sve subjekte, i testovi trudnoće pomoću urina za žene koje mogu roditi dijete izvedeni su u odabranim intervalima tijekom studije. Ocjene kvalitete života napravljene su pri posjetama 2 (dan 1), 4 (dan 57/kraj titracije), 6 (dan 113) i 8 (dan 183/dvostruko slijepa konačna posjeta/rano odustajanje). Health Care Resource Use informacije zabilježene su pri posjetama 3 do 8. Pojava bilo kakvih glavobolja i aura, ozbiljnosti i simptomatologije bilo kakvih glavobolja, i primjena abortivnog/hitnog liječenja prepisana je iz subjektivog zapisnika o glavobolji u zapisnik o slučaju iz svake posjete.

30 Nakon posjete 1 u polaznoj fazi, subjekti su vraćeni na propisane posjete unutar raspona od +/-3 dana sve dok nisu počele kvartarne posjete (faza Open-Label proširenja) kada su rasponi bili +/-2 tjedna.

35 Ocjene djelotvornosti bazirane su na informacijama iz subjektovog zapisnika o glavobolji/liječenju i Health-Related Quality of Life (HRQL) ocjenama. U zapisniku o glavobolji/liječenju subjekti su tijekom sudjelovanja u studiji dokumentirali sljedeće: pojavu i trajanje glavobolja (i aura ako nije došlo do razvoja glavobolje), ozbiljnost glavobolje i popratnih simptoma, kao i uporabu lijekova koji su uzimani za ublažavanje glavobolje ili simptoma (ili uzetih tijekom aure kako bi se ublažili simptomi ili spriječila migrenska bol). HRQL ocjene načinili su u određenim intervalima tijekom studije (vidi raspored vremena i događaja) subjekti od 18 godina ili stariji u vremenu ulaska u studiju. Kako bi se ocijenio HRQL korištena su dva instrumenta, Migrensko-specifični upitnik o kvaliteti života (Migraine-Specific Quality of Life questionnaire - (MSQ)), i Kratki oblik studije medicinskih rezultata (Medical Outcomes Study Short Form-36 (SF-36)).

45 SF-36 je najčešće korištena generička mjera HRQL u pacijenata s migrenom i korištena je u nekoliko studija migrene. SF-36 je upitnik od 36 stavaka koji mjeri osam područja. SF-36 pokazao se pouzdanim i valjanim u širokom rasponu populacije pacijenata kao i za pacijente s migrenom.

50 U ovim kliničkim studijama također je davan MSQ, razvijen u Glaxo Welcome. To je instrument specifičan za bolest razvijen kako bi se ocijenila kvaliteta života u odnosu na migrenu. Trenutna verzija (2.1) ima 14 stavaka unutar tri područja. MSQ je najčešće korišten u objavljenim kliničkim studijama liječenja migrene i dokazao je pouzdanost, valjanost i prijemljivost.

Kriteriji djelotvornosti

Primarna završna točka djelotvornosti bila je promjena u mjesečnoj (28 dana) stopi perioda migrene od prospekcijskog polaznog perioda do dvostruko slijepa faze.

55 Sekundarne završne točke djelotvornosti uključile su omjer subjekata koji su odgovarali na liječenje (50% ili veće smanjenje mjesečne stope perioda migrene), promjenu broja napadaja migrene (po kriteriju IHS) od prospekcijskog polaznog perioda do dvostruko slijepa faze, promjenu broja dana migrene u mjesecu od prospekcijskog polaznog perioda do dvostruko slijepa faze, promjenu broja dana u mjesecu u kojima je potrebno hitno liječenje od prospekcijskog polaznog perioda do dvostruko slijepa faze, i HRQL ocjene. Kriteriji djelotvornosti primarno su bazirani na nadmoćnosti jedne ili više doza topiramata prema placebo u smislu statistički značajne razlike u primarnoj završnoj točki. Sekundarne završne točke korištene su kao podrška zaključku baziranom na primarnoj završnoj točki, i za ocjenu učinka liječenja na pacijentovu kvalitetu života.

Ocjene djelotvornosti

Primarna završna točka djelotvornosti bila je promjena u mjesečnoj (28 dana) stopi perioda migrene od prospektijskog polaznog perioda do dvostruko slijepe faze. Sekundarne završne točke djelotvornosti uključile su: omjer subjekata koji su odgovarali na liječenje (50% ili veće smanjenje mjesečne stope perioda migrene od prospektijskog polaznog perioda do dvostruko slijepe faze), promjenu broja napadaja migrene (po kriteriju IHS) od prospektijskog polaznog perioda do dvostruko slijepe faze, promjenu broja dana migrene u mjesecu od prospektijskog polaznog perioda do dvostruko slijepe faze, promjenu broja dana u mjesecu u kojima je potrebno hitno liječenje od prospektijskog polaznog perioda do dvostruko slijepe faze. Ostale sekundarne varijable djelotvornosti uključuju mjerenja specifična za migrenu kvalitete života u odnosu na zdravlje (MSQ) i SF-36 mjerenja kvalitete života. Svi statistički testovi izvedeni su dvostrano pri vrijednosti p od manje ili jednako 0.05 razini signifikantnosti ako drugačije nije navedeno.

Statističke analize primarno su bazirane na principu namjere obrade (*intent-to-treat*). Populacija *Intent-to-treat* analize uključila je sve slučajno odabrane subjekte koji su prijavili podatke tijekom dvostruko slijepe faze. Podaci koji su nedostajali umetnuti su uporabom *the value carrying forward* pristupa (LVCF). Ako broj subjekata koji su narušili glavni protokol nije bio beznačajan, tada je izvedena per-protokol analiza isključujući subjekte koji su narušili glavni protokol kako bi se ocijenila ustrajnost rezultata. Sva narušavanja protokola su identificirana, a odluka o potrebi za per-protokol analizom načinjena je prije otkrivanja baze podataka. Popis glavnih narušavanja protokola uključen je u plan formalne analize podataka.

Primarna završna točka djelotvornosti, promjena u mjesečnoj stopi perioda migrene od prospektijskog polaznog perioda do dvostruko slijepe faze, ocijenjena je linearnim modelom s faktorima za polaznu vrijednost, liječenje, i centar studije. Načinjene su usporedbe doza topiramata s placebom primjenom Tukey-Ciminera-Heys test trenda koji je step-down procedura koja uključuje sve doze i placebo u prvoj fazi. Ako je detektiran značajan trend u odgovoru s dozom, tada se doza od 200 mg smatrala značajno različitom od placeba i izbačena je iz testa trenda 100 mg doze, koji je uključio 100 mg, 50 mg i placebo doze. Ako je 100 mg doza bila značajno različita od placeba prema testu trenda, tada je 50 mg doza uspoređena s placebom. Taj test trenda kontrolira ukupnu grešku usporedbe tipa-I u pronalaženju minimalne djelotvorne razine doze. Nije bilo potrebno daljnje podešavanje α -razine, budući da postoji samo jedna završna točka. Rezultati sekundarnih završnih točaka djelotvornosti korišteni su kao podrška zaključku baziranom na primarnoj završnoj točki djelotvornosti te se stoga nisu primijenila nikakva podešavanja mnogostrukosti.

Međudjelovanja liječenja centrom ispitana su grafičkim prikazom rezultata pojedinih centara i istim linearnim modelom s dodatnim faktorom za međudjelovanje liječenja centrom pri 0.10 razini signifikantnosti. Potvrđene su pretpostavke normalnosti i homogenosti.

Kako bi se pristupilo odnosu doze-odgovora i kako bi se olakšala diskusija odabira doze, uz gornju analizu trend-testa, izvedena je sekundarna analiza kako bi se načinila usporedba među dozama topiramata. Nadalje, upotrijebljeni su intervali pouzdanosti i grafički postupci kako bi se procijenio odnos između doze i primarne završne točke kao i sekundarnih završnih točaka. Omjer subjekata koji su odgovorili na liječenje analiziran je pomoću primjenom procedure Cochran-Armitage trend-testa. Promjena od polazne vrijednosti u broju napadaja migrene mjesečno (po IHS kriteriju) i dana migrene u mjesecu i promjena od polaznih vrijednosti u broju dana u kojima je potrebno hitno liječenje ocijenjena je na isti način kao za primarnu završnu točku. Nisu primijenjena nikakva podešavanja mnogostrukosti na višestruke sekundarne usporedbe budući su rezultati iz tih sekundarnih završnih točaka upotrijebljeni kao potpora zahtjevu baziranom na primarnoj završnoj točki djelotvornosti.

Podaci za sve tipove glavobolje, trajanje migrene, ozbiljnost migrenskih glavobolja, i ozbiljnost popratnih simptoma migrene sažeti su i/ili analizirani ako je bilo potrebno.

Primarne završne točke HRQL analize bila su tri MSQ područja: ograničenje uloge, sprječavanje uloge, i emocionalna funkcija. Sekundarne HRQL završne točke uključile su osam SF-36 područja: fizičko funkcioniranje, ulogu-fizičku, tjelesnu bol, opće zdravlje, vitalnost, socijalno funkcioniranje, emocionalnu ulogu i mentalno zdravlje kao i SF-36 sažetak fizičkih komponenti i SF-36 sažetak mentalnih komponenti.

Usporedbe skupina izvedena je za sva HRQL mjerila.

Podešavanja vjerojatnosti za višestruku usporedbu izvedena su samo na primarnim HRQL završnim točkama (tri MSQ domene), pomoću sekvencijalno odbijajuće Bonferonni procedure podešavanja.

Hipoteze HRQL koje je trebalo testirati bile su: 1) profilaktičko liječenje topiramatom povezano s poboljšanim HRQL u odnosu na placebo; i 2) poboljšanja u HRQL povezana sa smanjenjima učestalosti migrene.

Primarna analitička tehnika za testiranje razlika između skupina bazirala je na longitudinalnoj analizi HRQL kroz kraj dvostruko slijepog liječenja (dan 183). Longitudinalna analiza koristila je po dijelovima linearni regresijski model, omogućujući da se nagib HRQL krivulje na kraju titracije promijeni (dan 57). Površina ispod analize krivulje od slučajnog odabira do dana 183 obuhvaćala je primarnu analizu uspoređujući skupine. Analize osjetljivosti izvedene su kako bi se testirale različite pretpostavke koje se odnose na nedostatak HRQL podataka (tj., podaci koji nedostaju pri slučajnom odabiru ili koji podaci koji ne nedostaju pri slučajnom odabiru).

Povezanost između promjene u učestalosti migrene i promjene u HRQL ispitana je uporabom korelacijskih postupaka. Promjena u HRQL definirana je kao apsolutna promjena u području HRQL od polazne vrijednosti do posljednje ocjene HRQL. Promjena u učestalosti migrene mjerena je kao razlika između broja migreni za vrijeme prije slučajnog odabira (Dan -28 to Dan 1) i broja migreni u posljednjem 28 dnevnom razdoblju u dvostruko slijepoj fazi studije. Višestruka podešavanja usporedbe izvedena su samo za tri primarne točke HRQL.

Određivanje veličine uzorka

Veličina uzorka od 120 po grupi dala je 95%-tnu moć otkrivanja razlike u liječenju od 1.19 u promjeni od polazne vrijednosti u stopi perioda migrene između bilo kojeg para grupa u obradi pretpostavljajući 2.50 kao zajedničku standardnu devijaciju. Vjerovalo se da je 2.50 bila razumna procjena gornje granice varijabilnosti promjene od polazne vrijednosti u stopi perioda migrene u tekućoj studiji.

Rezultati iz dva klinička pokusa opisana iznad analizirana su za učinak topiramata u kombinaciji s akutnim ili hitnim terapijama, određeni s triptanskim hitnim terapijama, na težinu i trajanje glavobolje kao i na težinu bilo kojih pridruženih simptoma mučnine, fotofobije i/ili fonofobije. Težina glavobolje i pridruženih simptoma vrednovana je od sudionika kliničkog pokusa na kategorijskoj ljestvici od 0 do 3 (0 = nikakva, 1 = blaga, 2 = umjerena, 3 = teška). Trajanje glavobolje izraženo je satima. Placebo kontrolna grupa je zatim uspoređena s grupama koje su obrađivane topiramatom uz 50 mg, 100 mg i 200 mg s rezultatima navedenima u Tablicama 1-5 ispod. Statistička značajnost izračunata je za razliku od placebo za grupu obrađenu topiramatom po 100 mg i za sve topiramatne grupe kombinirano. Statistički značajne razlike bile su one s vrijednošću p manjom ili jednakom 0.05.

TABLICA 1 Težina migrenskih glavobolja

	placebo	TPM 50 mg	TPM 100 mg	TPM 200 mg	TPM ukupno
polazna	2.27	2.32	2.33	2.26	
dvostruko- slijepa	2.23	2.18	2.14	2.16	
razlika	-0.04	-0.13	-0.19	-0.10	
vrijednost P		N/C	0.007	N/C	0.082

N/C naznačuje da vrijednost p nije bila izračunata

TABLICA 2 Trajanje migrenskih glavobolja (u satima)

	placebo	TPM 50 mg	TPM 100 mg	TPM 200 mg	TPM ukupno
polazna	13.48	12.77	14.75	10.84	
dvostruko- slijepa	12.65	11.60	13.17	12.05	
razlika	-0.82	-1.17	-1.59	+ 1.21	
vrijednost P		N/C	0.998	N/C	0.815

Gornji rezultati ukazuju da je topiramatom u kombinaciji s triptanskim hitnim lijekom rezultirao smanjenjem težine migrenskih glavobolja u usporedbi s liječenjem samim hitnim lijekovima. Numeričke razlike bile su izmjerive za grupe pacijenata koje su uzimale 50 mg, 100 mg i 200 mg topiramata. Statistički značajni rezultati izmjereni su za grupu pacijenata koji su uzimali 100 mg topiramata.

Rezultati nadalje ukazuju da je topiramatom u kombinaciji s triptanskim hitnim lijekovima rezultirao numerički izmjerivim smanjenjem trajanja migrenske glavobolje u grupama pacijenata koji su uzimali 50 mg i 100 mg topiramata. U ovom času izumitelji nemaju razumnu teoriju o tome zašto se trajanje glavobolje povećalo kod obrade s 200 mg topiramata. Vjeruje se da se to ne bi činilo u slučaju da su izučavanja bila isplanirana tako da se specifično vrednuje učinak kombinacije.

TABLICA 3 Težina migrenskih glavobolja povezanih s mučninom

	placebo	TPM 50 mg	TPM 100 mg	TPM 200 mg	TPM ukupno
polazna	1.16	1.17	1.22	1.12	
dvostruko- slijepa	1.25	1.17	1.12	1.09	
razlika	+ 0.09	-0.01	-0.10	-0.03	
vrijednost P		N/C	0.007	N/C	0.201

N/C naznačuje da vrijednost p nije bila izračunata

- 5 Gornji rezultati ukazuju da je obrada topiramatom rezultirala smanjenjem težine mučnine povezane s migrenskim glavoboljama kada su uzimani akutni ili hitni lijekovi iz razreda triptana. Učinak je bio numerički izmjeriv (i veći nego placebo) kod doza od 100 mg i 200 mg. Statistički signifikantne razlike u težini mučnine izmjerene su kod pacijenata koji su uzimali 100 mg topiramata.

10 **TABLICA 4** Težina migrenskih glavobolja povezanih s fotofobijom

	placebo	TPM 50 mg	TPM 100 mg	TPM 200 mg	TPM ukupno
polazna	1.73	1.83	1.77	1.62	
dvostruko- slijepa	1.65	1.68	1.58	1.57	
razlika	-0.08	-0.14	-0.19	-0.05	
vrijednost P		N/C	0.007	N/C	0.514

N/C naznačuje da vrijednost p nije bila izračunata

* Promjena od polazne vrijednosti u težini fotofobije za TPM po 100 mg postigla je statističku signifikantnost za Studiju 1 (p = 0.011), ali ne i za Studiju 2 (p = 0.626)

- 15 Gornji rezultati ukazuju da je obrada topiramatom u kombinaciji s triptanskim hitnim lijekom smanjila težinu pridružene fotofobije (osjetljivosti na svjetlo) s obzirom na obradu samim triptanskim hitnim lijekovima.

20 Učinak je bio numerički izmjeriv (i veći nego placebo) u grupama pacijenata koji su uzimali 50 mg i 100 mg topiramata. Statistički signifikantne razlike u težini mučnine izmjerene su kod pacijenata koji su uzimali 100 mg topiramata u Studiji 1.

TABLICA 5 Težina fonofobije povezane s migrenskim glavoboljama

	placebo	TPM 50 mg	TPM 100 mg	TPM 200 mg	TPM ukupno
polazna	1.56	1.65	1.72	1.50	
dvostruko- slijepa	1.53	1.59	1.58	1.47	
razlika	-0.03	-0.06	-0.15	-0.03	
vrijednost P		N/C	0.251*	N/C	0.762

- 25 N/C naznačuje da vrijednost p nije bila izračunata

* Promjena od polazne vrijednosti u težini fonofobije za TPM po 100 mg postigla je statističku signifikantnost u Studiji 1 (p = 0.018), ali ne i za Studiju 2 (p = 0.463)

- 30 Gornji rezultati ukazuju da je obrada topiramatom u kombinaciji s triptanskim hitnim lijekom smanjila težinu pridružene fonofobije (osjetljivosti na zvuk) s obzirom na obradu samim triptanskim hitnim lijekovima.

Učinak je bio numerički izmjeriv (i veći nego placebo) u grupama pacijenata koji su uzimali 50 mg i 100 mg topiramata. Statistički signifikantne razlike u težini mučnine izmjerene su kod pacijenata koji su uzimali 100 mg topiramata u Studiji 1.

- 35 U tijeku su dodatne analize rezultata sabranih iz gornjih studijskih ispitivanja #1 i #2.

Klinički protokol studija ispitivanja #3:

Studija odgovora na dozu temeljena na slučajnom odabiru, dvostruko slijepa, placebom kontrolirana i organizirana za paralelne skupine

Primarni cilj studije bilo je ocjenjivanje sigurnosti (neškodljivosti) i djelotvornosti dviju doza topiramata (100 i 200 mg/danu) nasuprot placebo u profilaksi povratnih epizoda migrene, zasnovano na promjeni od polazne faze do dvostruko slijepa faze u mjesečnoj (28 dana) stopi epizoda migrene.

Sekundarni ciljevi bili su a) ocijeniti učinak profilaktičkog liječenja topiramatom (100 i 200 mg/dn) nasuprot placebo u pacijenata s migrenom e na postotku subjekata s odgovorom na liječenje (50% ili više redukcije mjesečnoj stopi perioda migrene) i promjeni od polazne faze do the dvostruko slijepa faze izraženo u b) migrenskim danima po mjesecu days, c) prosječnom trajanju migrene, d) uporabi hitnog (rescue) lijeka, e) prosječnoj težini glavobolje, f) prosječnoj težini simptoma pridruženih migreni (mučnina, povraćanje, fotofobija, fonofobija); pribaviti podatke o sigurnosti i djelotvornosti za usporedbu između topiramata (100 i 200 mg/dan i propanolola (160 mg/dan) u profilaktičkom liječenju migrene; te vrednovati učinak profilaktičkog liječenja topiramatom (100 i 200 mg/dan) nasuprot placebo u pacijenata s migrenom na migrensko-specifičnim mjerenjima kvalitete života povezane sa zdravljem (HRQL) i SF-36 mjerenjima kvalitete života, kao i korelaciju između HRQL i učestalosti migrene.

Bila je to studija ne temelju slučajnog odabira, dvostruko slijepa, placebom kontrolirana, organizirana u paralelnim skupinama, za vrednovanje djelotvornosti i sigurnosti (neškodljivosti) dviju doza topiramata nasuprot placebo i propanololu u profilaksi migrene. Petsto sedamdeset i pet muških i ženskih subjekata slučajnim je izborom raspoređeno u četiri grupe za obradu.

Subjekti su morali imati dijagnosticiranu migrenu barem dvanaest mjeseci, sa ili bez aure, kako je definirala Međunarodna udruga za glavobolju (International Headache Societv (IHS)).

Dijagnostički kriteriji IHS se razlikuju od definicije perioda migrene korištenog u ovoj studiji za ocjenu djelotvornosti. Za svrhe ove studije period migrene definiran je kao dvadesetčetverosatno trajanje koje je počelo s nastupom bolnih simptoma migrene, ili aure s uspješnim abortivnim/hitnim liječenjem. Bilo koje vraćanje tijekom perioda od dvadesetčetiri sata smatrano je dijelom početne epizode. Ako je migrenska bol opstala između perioda od dvadesetčetiri sata, za svrhe ove studije, ovo je smatrano novom epizodom.

U ovoj studiji postojale su četiri faze: polazna, Core dvostruko-slijepa, slijepa ekstenzija, i sužavanje/izlaz, koje su detaljnije opisane ispod.

Polazna faza:

Polazna faza trajala je sve do 42 dana i uključivala je perioda: period ispiranja i prospekcijski polazni.

Pri polaznoj posjeti 1 (screening), subjekti su procijenjeni kako bi se utvrdilo da zadovoljavaju kriterije uključivanja/isključivanja. Dodatno, zabilježena je retrospektiva tromjesečne povijesti glavobolje. Tijekom tri mjeseca prije posjete 1, subjekti su trebali imati prosjek od ne više od 8 napadaja migrene i ne više od ukupno 15 dana glavobolje (migrena i ostali tipovi glavobolje) mjesečno. Podobni subjekti zatim su podvrgnuti ostalim procedurama studije i te im je dan zapisnik o glavobolji/liječenju. Subjekti su popunjavali zapisnike iz posjete 1 dalje kroz cijelo sudjelovanje u studiji, dokumentirajući pojavu bilo kakvih glavobolja ili aura, kao i trajanje, ozbiljnost, i simptomatologiju bilo kakvih napadaja glavobolje. Subjekti su također bilježili uporabu bilo kakvog abortivnog/hitnog lijeka uzetog za ublažavanje boli zbog migrene ili glavobolje i popratnih simptoma, ili tijekom aure kako bi se spriječila migrenska bol ili ublažili simptomi. Dodatno, za svaki napadaj migrene, subjekti su odgovarali na pitanja u zapisniku o glavobolji u vezi s gubitkom rada i produktivnosti.

Ako su podobni subjekti, na početku ispitivanja, primali profilaktičke lijekove za liječenje migrena, ušli su u period čišćenja od do 14 dana kako bi u potpunosti nestao učinak lijekova. To čišćenje je završilo (to jest, profilaktički lijekovi izgubili su svoj učinak) do vremena kada je subjekt ušao u prospekcijski polazni period, 28 dana prije posjete 2.

Podobni subjekti koji nisu uzimali nikakve profilaktičke lijekove za liječenje migrena misu ušli u period čišćenja, nego su odmah ušli u prospekcijski polazni period.

Pri polaznoj posjeti 2 (dan 1), pregledane su informacije iz zapisnika o glavobolji/liječenju. Kako bi postao podoban za slučajni odabir u ispitivanju subjekt je trebao imati 3 do 12 perioda migrene, ali ne više od 15 (migrena i ne-migrena) dana glavobolje tijekom 28 dana prije posjete 2.

Core dvostruko slijepa faza:

Subjekti koji su završili polaznu fazu i zadovoljili ulazne kriterije (uključujući prospekcijski polazni period stope migrene/glavobolje) nasumce su raspoređeni u jednu od četiri skupine koje se obrađuju: 50 mg/dnevno topiramata, 100 mg/dnevno topiramata, 200 mg/dnevno topiramata ili placebo.

Core dvostruko slijepa faza imala je dva perioda: titraciju i održavanje, koji su detaljnije opisani ispod.

Period titracije:

5 Period titracije slijedio je odmah nakon polazne faze i protegnuo se osam tjedana (56 dana). Tijekom tog perioda, subjekti koji su nasumce izabrani za topiramata počeli su s dozom od 25 mg/dnevno i dnevna doza rasla je 25 mg tjedno sve dok nisu dostigli dodijeljenu dozu (ili maksimalnu dozu koja se može tolerirati, što god je manje). Subjekti koji su nasumce izabrani za propanolol počeli su s dozom od 20 mg/dnevno i dnevna doza je rasla po 20 mg tjedno sve dok nisu dostigli njihovu dodijeljenu dozu (ili maksimalnu dozu koja se može tolerirati, što god je manje). Od trećeg tjedna titracije sve do kraja perioda održavanja, omogućene su redukcije najviše na razini od dvije doze zbog neočekivanih problema s tolerancijom. Ako je subjekt još bio u periodu titracije nakon smanjenja, moglo je doći do ponovnog pokušaja kako bi se postigla subjektova dodijeljena doza, i, ako je bio neuspješan, doza se mogla ponovo smanjiti na originalnu smanjenu dozu. Subjekti kojima je dvaput smanjena doza u ispitivanju, i koji su i dalje imali neočekivane probleme s tolerancijom koji su opravdali dodatna smanjenja doze napustili su studiju, ili su ušli u open-label ekstenzijsku fazu, u kojoj je njihova doza dalje podešena. Do kliničkih posjeta došlo je na dan 29 (posjeta 3) i dan 57 (posjeta 4/kraj titracije).

Period održavanja:

20 Tijekom tog perioda od 18 tjedana, subjekti su ostali na dozi lijeka iz studije koju su dosegli na kraju perioda titracije (dodijeljena doza ili maksimalna doza koja se može tolerirati). Ako je subjekt iskusio neočekivane probleme tolerancije, doza je smanjena, ali su bila dozvoljena samo dva smanjenja doze za čitavu core fazu (titracija i održavanje). Tijekom perioda održavanja nije bio dozvoljen ponovni pokušaj, tako da je subjekt nastavio sa smanjenom dozom ostatak vremena. Subjekti koji su već imali smanjenje doze lijeka iz studije za dvije razine, i koji su dalje imali neočekivane probleme s tolerancijom koji su opravdali dodatna smanjenja doze, napustili su studiju. Do kliničkih posjeta došlo je na dan 83 (posjeta 5), dan 113 (posjeta 6), dan 141 (posjeta 7) i dan 183 (posjeta 8/dvostruko slijepa konačna posjeta ili rano odbacivanje).

Za subjekte je smatrano da su završili core dvostruko slijepu fazu ako su završili svih 26 tjedana faze (8 tjedana titracije i 18 tjedana održavanja) bez prijevremenog prekida liječenja iz studije.

30 Samo subjekti koji su završili 26 tjedana core faze imali su mogućnost ulaska u slijepu ekstenzijsku fazu. Subjekti koji su izašli iz core faze iz bilo kojeg razloga, ili koji su izabrali da ne uđu u slijepu ekstenzijsku fazu završili su fazu sužavanja/izlaza.

Slijepa ekstenzijska faza:

35 Tijekom ove faze, subjekti su ostali na svojem liječenju iz studije na istoj dozi koju su dosegli šest mjeseci tijekom core faze, ili dok nisu odustali, ili je razvoj prekinut. Tijekom ove faze, subjektima nije dozvoljeno podešavanje doze lijekova iz studije. Tijekom ove faze subjekti su promatrani kvartarno (posjete 10 i 11/završna posjeta za slijepu ekstenzijsku fazu).

40 Za subjekte je smatrano da su završili slijepu ekstenzijsku fazu ako su završili svih šest mjeseci faze bez prijevremenog prekida liječenja iz studije.

Faza sužavanja/izlaza:

45 Subjektima koji izlaze iz studije suženo je liječenje iz studije. Ako su subjekti izašli iz studije tijekom core dvostruke slijepa faze (period titracije ili održavanja), liječenje im je suženo na slijepi način. Duljina sužavanja bila je sve do sedam tjedana, ali je varirala prema dozi koju je subjekt postigao. Subjektima koji su izašli iz studije tijekom slijepa prijelazne faze suženo je open-label liječenje slijedeći preporučeni raspored sužavanja.

50 Istraživaču je dozvoljeno ubrzati sužavanje ako je to klinički indicirano za pojedine subjekte. Unutar jednog tjedna nakon prekida svog liječenja iz studije došlo je do kontaktne posjete (posjeta 9 u core fazi i posjeta 12 u slijepoj ekstenzijskoj fazi).

Doziranje i davanje

Subjkti su nasumce raspoređeni u jednu od četiri skupine: 100 mg/dnevno topiramata, 200 mg/dnevno topiramata, 160 mg/dnevno propanolola ili placebo. Svi subjekti primili su lijekove b.i.d. režimom doziranja osim tijekom prvog tjedna titracije, tijekom kojeg su uzeli jednostruke večernje doze.

Istovremeno liječenje

Idealno je da se nikakvi drugi lijekovi osim lijekova iz studije i dopuštenih lijekova predviđenih ovim protokolom ne upotrebljavaju tijekom trajanja ove studije. Zbog mogućeg povećanog rizika za stvaranje bubrežnog kamena od sljedećih lijekova, bilo je preporučeno da ovi lijekovi: acetazolamid, zonisamid, amilorid i triamteren, ne budu upotrijebljeni u sklopu terapije topiramatom: Također je preporučeno da se glavna sredstva za umirenje (neuroleptici) triciklički antidepresivi, inhibitori MAO ili centralno djelujući simpatomimetici (npr. dekstroamfetamin sulfat [Dexedrine]) ne upotrebljavaju u ovom ispitivanju.

Hitno liječenje

U skladu s dobrim običajima pri upravljanju bolom, subjektima koji su ušli u ove studije dozvoljeno je da uzmu akutne abortivne/hitne lijekove kako je naznačeno za liječenje epizoda migrene. Tip i količinu upotrijebljenih lijekova zabilježio je subjekt na zapisniku o glavobolji/hitnom lijeku.

Lijekovi koji su bili dopušteni za akutne simptome uključivali su sljedeće, u preporučenoj učestalosti doziranja:

Antiemetike (p.r.n.)

Ne više od 15 dana mjesečno: acetilsalicilna kislina (osim ako nije davana za profilaksu bolesti krvnih žila), acetaminofen, nesteroidni protuupalni lijekovi, izometeptan mukat i acetaminofen, butalbital s aspirinom i kofeinom, butalbital s acetaminofenom i kofeinom.

Ne više od 8 dana/mjesečno: kodein, derivati kodeina i triptani (bilo injekcijom, oralno, ili nosnim sprejem).

Ne više od 6 dana/mjesečno: moćni narkotici kao što je demerol/morfij.

Ne više od 2 dana/mjesečno kortikosteroidi za statusne napadaje migrene.

Ne više od 8 dana/mjesečno: dihidroergotamin mezilat, ergotamin tartrab (manje od 10/tjedno ili 3/dnevno)

Ako je uporaba hitnih lijekova bila češća od ovih frekvencija, razmatralo se odbacivanje subjekta iz studije zbog smanjenja djelotvornosti (ako je subjekt završio svih osam tjedana titracije, imao je mogućnost ulaska u Open Label ekstenzijsku fazu).

Isključeni abortivni/hitni lijekovi uključivali su sljedeće: ostale antikonvulzive, tricikličke, SSRI (ovi se mogu koristiti samo u stabilnoj dozi za liječenje dijagnosticirane depresije), glavna sredstva za umirenje, transkutani stimulatori, beta blokatori, nezakoniti narkotici, propanolol, blokatori kalcijevih kanala, Methvsergide, biljni pripravci za koje je poznato da su korisni u liječenju glavobolje (primjeri: Fever Few, St. John's Wort), kortikosteroidi, lokalni anestetici, botulinum toksinske injekcije koje se koriste za rutinsko liječenje glavobolje i riboflavin.

Ocjene studije

Na početku i na kraju studija obavljena su fizička ispitivanja (uključujući visinu) i neurološka ispitivanja. Polazni elektrokardiogram također je načinjen na početku studija. Pri svakoj kliničkoj posjeti zabilježeni su vitalni znakovi i masa. Nakon početka primanja lijekova u studiji zabilježeni su štetni događaji te su praćeni sve dok nisu uklonjeni ili do klinički stabilne završne točke. Klinički laboratorijski testovi za sve subjekte, i testovi trudnoće pomoću urina za žene koje mogu roditi dijete izvedeni su u odabranim intervalima tijekom studije. Ocjene kvalitete života napravljene su pri posjetama 2 (dan 1), 4 (dan 57/kraj titracije), 6 (dan 113) i 8 (dan 183/dvostruko slijepa konačna posjeta/rano odustajanje). Health Care Resource Use informacije zabilježene su pri posjetama 3 do 8. Pojava bilo kakvih glavobolja i aura, ozbiljnosti i simptomatologije bilo kakvih glavobolja, i primjena abortivnog/hitnog liječenja prepisana je iz subjektivog zapisnika o glavobolji u zapisnik o slučaju iz svake posjete.

Nakon posjete 1 u polaznoj fazi, subjekti su vraćeni na propisane posjete unutar raspona od +/-3 dana sve dok nisu počele kvartarne posjete (slijepa ekstenzijska faza) kada su rasponi bili +/-2 tjedna.

Ocjene djelotvornosti

Ocjene djelotvornosti bazirane su na informacijama iz subjektovog zapisnika o glavobolji/liječenju i Health-Related Quality of Life (HRQL) ocjenama. 0 zapisniku o glavobolji/liječenju subjekti su tijekom sudjelovanja u studiji dokumentirali sljedeće: pojavu i trajanje glavobolja (i aura ako nije došlo do razvoja glavobolje), ozbiljnost glavobolje i popratnih simptoma, kao i uporabu lijekova koji su uzimani za ublažavanje glavobolje ili simptoma (ili uzetih tijekom aure kako bi se ublažili simptomi ili spriječila migrenska bol). HRQL ocjene načinili su u određenim intervalima tijekom studije (vidi raspored vremena i događaja, stranica 9) subjekti od 18 godina ili stariji u vremenu ulaska u

studiju. Kako bi se ocijenio HRQL korištena su dva instrumenta, Migrensko-specifični upitnik o kvaliteti života (Migraine-Specific Quality of Life questionnaire - (MSQ)), i Kratki oblik studije medicinskih rezultata (Medical Outcomes Study Short Form-36 (SF-36)).

5 **Kriteriji djelotvornosti**

Primarna završna točka djelotvornosti bila je promjena u mjesečnoj (28 dana) stopi perioda migrene od prospekcijskog polaznog perioda do dvostruko slijepe faze.

10 Sekundarne završne točke djelotvornosti uključile su omjer subjekata koji su odgovarali na liječenje (50% ili veće smanjenje mjesečne (28 dana) stope perioda migrene), i smanjenje od prospekcijskog polaznog perioda do ćore dvostruko slijepe faze u a) danima migrene mjesečno, b) mjesečnoj stopi svih vrsta glavobolje, c) prosječnom trajanju migrene, d) primjeni hitnog lijećenja, e) prosječnoj ozbiljnosti migrenske glavobolje, i f) prosječnoj ozbiljnosti popratnih simptoma uz migrenu (mučnina, povraćanje, fotofobija, fonofobija). Također je ukljućen u sekundarni kriterij djelotvornosti učinak profilaktičkog lijećenja topiramatom u odnosu na placebo na mjerenjima specifičnim za migrenu
15 HRQL-a i mjerenjima SF-36 kvalitete života, kao i korelacija između HRQL i učestalosti migrene.

Studija je također iznijela podatke o sigurnosti i djelotvornosti za usporedbu između topiramata (100 i 200 mg/dnevno) i propranolola (160 mg/dnevno) u profilaktičkom liječenju migrene.

20 Kratki oblik studije medicinskih rezultata (Medical Outcomes Study Short Form-36 (SF-36)) je najčešće korištena generička mjera HRQL u pacijenata s migrenom i korištena je u nekoliko studija migrenc. SF-36 je upitnik od 36 stavaka koji mjeri osam područja. SF-36 pokazao se pouzdanim i valjanim u širokom rasponu populacije pacijenata kao i za pacijente s migrenom.

25 U ovim kliničkim studijama također je davan MSQ, razvijen u Glaxo Welcome. To je instrument specifičan za bolest razvijen kako bi se ocijenila kvaliteta života u odnosu na migrenu. Trenutna verzija (2.1) ima 14 stavaka unutar tri područja. MSQ je najčešće korišten u objavljenim kliničkim studijama liječenja migrene i dokazao je pouzdanost, valjanost i prijemljivost.

30 **Završetak**

Za subjekte se smatralo da su završili ćore dvostruku slijepu fazu ako su završili čitavih 26 tjedana faze (8 titracije i 18 tjedana održavanja) bez prijevremenog prekida liječenja iz studije. Za subjekte koji su odustali od studije iz bilo kojeg razloga prije završetka ove faze nije se smatralo kao da su završili.

35 Za subjekte se smatralo da su završili slijepu ekstenzijsku fazu ako su završili čitavih šest mjeseci faze bez prijevremenog prekida liječenja iz studije.

40 Sudjelovanje subjekta moglo je biti prekinuto prije završetka ćore dvostruke slijepe faze zbog bilo kojeg od sljedećih razloga: štetnog događaja, odabira subjekta, gubitka kontakta, nedostatka djelotvornosti, ili drugih. Kada je subjekt odustao prije završetka studije, razlog odustajanja dokumentiran je na CRF i u izvornom dokumentu.

Procjene djelotvornosti

Primarna završna točka djelotvornosti bila je promjena u mjesečnoj (28 dana) stopi perioda migrene od prospekcijskog polaznog perioda do dvostruko slijepe faze.

45 Sekundarne završne točke djelotvornosti uključile su: omjer subjekata koji su odgovarali na liječenje (50% ili veće smanjenje mjesečne stope perioda migrene od prospekcijskog polaznog perioda do dvostruko slijepe faze), promjenu broja napadaja migrene (po kriteriju IHS) od prospekcijskog polaznog perioda do dvostruko slijepe faze, promjenu broja dana migrene u mjesecu od prospekcijskog polaznog perioda do dvostruko slijepe faze, promjenu broja dana u mjesecu u kojima je potrebno hitno liječenje od prospekcijskog polaznog perioda do dvostruko slijepe faze. Ostale sekundarne varijable djelotvornosti uključuju mjerenja specifična za migrenu kvalitete života u odnosu na zdravlje (MSQ) i SF-36 mjerenja kvalitete života.

Ocjena djelotvornosti:

55 Djelotvornost topiramata u profilaksi ponovljenih epizoda migrene primarno je dokazana pokazivanjem da su skupine koje su primale topiramat (100 mg i/ili 200 mg/dnevno) bile nadmoćne u odnosu na skupine koje su primale placebo bazirano na promjeni od polazne faze do dvostruko slijepe faze u mjesečnoj (28 dana) stopi epizoda migrene. Dodatno, skupina koja je primala propranolol uključena je kako bi se dobili podaci za ocjenu relativne djelotvornosti liječenja topiramatom u odnosu na liječenje propranololom.

60

Analiza za ocjenu djelotvornosti 100 mg i 200 mg topiramata naspram placeba:

Statističke analize primarno su bazirane na principu namjere obrade (intent-to-treat). Populacija Intent-to-treat analize uključila je sve slučajno odabrane subjekte koji su prijavili podatke tijekom dvostruko slijepe faze. Podaci koji su nedostajali umetnuti su uporabom the value carrying forward pristupa (LVCF).

5

Primarna završna točka djelotvornosti, promjena u mjesečnoj stopi perioda migrene od prospekcijskog polaznog perioda do dvostruko slijepe faze, ocijenjena je linearnim modelom s faktorima za polaznu vrijednost, liječenje, i centar studije. Načinjene su usporedbe doza topiramata s placebo primjenom Tukey-Ciminera-Heysel test trenda koji je step-down procedura koja uključuje sve doze i placebo u prvoj fazi. Ako je detektiran značajan trend u odgovoru s dozom, tada se doza od 200 mg smatrala značajno različitom od placeba i izbačena je iz testa trenda 100 mg doze, koji je uključio 100 mg i placebo doze.

10

Taj test trenda kontrolira ukupnu grešku usporedbe tipa-I u pronalaženju minimalne djelotvorne razine doze za svaku završnu točku djelotvornosti. Rezultati sekundarnih završnih točaka djelotvornosti korišteni su kao potvrda i podrška zaključku baziranom na primarnoj završnoj točki djelotvornosti. Međudjelovanje liječenje-mjesta ispitano je pri 0.010 razini signifikantnosti.

15

Sve sekundarne završne točke (osim za postotak onih koji su odgovarali) ocijenjene su na isti način kao za primarnu završnu točku. Postotak subjekata koji su odgovarali na liječenje analiziran je procedurom Cochran-Armitage trend testa. Istražena je konzistencija učinka liječenja topiramatom povezanog s dozom po različitim podskupinama (spol, dob, itd.).

20

Usporedba između Propranolola i Placeba kako bi se uspostavila osjetljivost ispitivanja:

Skupina koja je primala propranolol uspoređena je s placebo skupinom bazirano na podacima o primarnoj završnoj točki kako bi se potvrdila trenutna osjetljivost ispitivanja.

25

Ocjnjivanje djelotvornosti 100 mg i 200 mg topiramata u odnosu na onu od 160mg/dnevno Propranolola:

Za ocjenu sličnosti u djelotvornosti dan je sažetak statističke analize promjene mjesečne stope epizode migrene i 95% intervala vjerojatnosti za razliku između topiramata (100 mg i 200 mg) skupine i propranololne skupine.

30

Određivanje veličine uzorka

Veličina uzorka od 120 po grupi dala je 95%-tnu moć otkrivanja razlike u liječenju od 1.19 u promjeni od polazne vrijednosti u stopi perioda migrene između bilo kojeg para grupa u obradi pretpostavljajući 2.50 kao zajedničku standardnu devijaciju. Vjerovalo se da je 2.50 bila razumna procjena gornje granice varijabilnosti promjene od polazne vrijednosti u stopi perioda migrene u tekućoj studiji. Prema tome, za liječenje i/ili sprječavanje migrene i/ili popratne mučnine, povraćanja, fotofobije, fonofobije ili drugih simptoma, jedan ili više spojeva formule (I) može se davati kao kombinirana terapija s jednim ili više antimigrenika. Poželjno je da kombinirano liječenje obuhvaća davanje terapijski djelotvorne količine spoja izabranog iz skupine koju čine antidepresivi, beta blokatori i triptani s topiramatom. Još povoljnije je da kombinirana terapija uključuje davanje terapijski djelotvorne količine topiramata i triptana.

35

40

Kada je spoj formule (I) topiramat, poželjno je da se topiramat daje u količini od oko 10 do oko 650 mg dnevno, još povoljnije u količini u rasponu od oko 25 do oko 325 mg jednom ili dvaput dnevno. Topiramat je trenutno dostupan u jediničnim dozama od 15 mg, 25 mg, 100 mg i 200 mg.

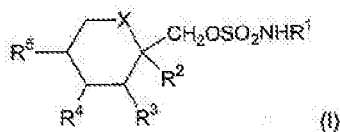
45

Dok prethodna specifikacija poučava o principima predloženog izuma, s primjerima danim u svrhu ilustracije, podrazumijevat će se da praktična primjena izuma obuhvaća sve uobičajene varijacije, prilagodbe i/ili modifikacije kako dolaze unutar dosega sljedećih patentnih zahtjeva i njihovih ekvivalenata.

PATENTNI ZAHTJEVI

50

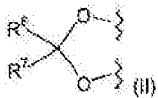
1. Postupak za liječenje migrene u subjeka koje je to potrebno, **naznačen time**, da obuhvaća kombiniranu terapiju s terapijski djelotvornom količinom antimigrenika i spoja formule (I):



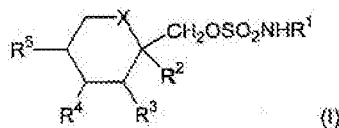
55

u kojoj
X je CH₂ ili kisik;
R¹ je vodik ili alkil; i

R^2 , R^3 , R^4 i R^5 su nezavisno vodik ili niži alkil i, kada je X CH_2 , R^4 i R^5 mogu biti alkenске skupine povezane kako bi se oblikovao benzenski prsten i, kada je X kisik, R^2 i R^3 i/ili R^4 i R^5 zajedno mogu biti metilendioksi skupina sljedeće formule (II):



- 5 u kojoj
 R^6 i R^7 su isti ili različiti i predstavljaju vodik, niži alkil ili su alkil i povezani su kako bi se oblikovao ciklopentilni ili cikloheksilni prsten.
2. Postupak iz zahtjeva 1, **naznačen time**, da je spoj formule (I) topiramata.
 3. Postupak iz zahtjeva 2, **naznačen time**, da je količina topiramata od oko 10 do oko 650 mg dnevno.
 - 10 4. Postupak iz zahtjeva 3, **naznačen time**, da je količina topiramata od oko 25 do oko 325 mg jedanput ili dvaput dnevno.
 5. Postupak iz zahtjeva 1, **naznačen time**, da je antimigrenik izabran iz skupine koju čine antikonvulzivi, antidepresivi, beta blokatori, blokatori kalcijevih kanala, nesteroidni protuupalni lijekovi, antagonisti serotoninškog receptora, inhibitori ponovnog unosa serotoninina, inhibitori ponovnog unosa serotonin noradrenalina, analgetici, antiemetici, derivati ergot alkaloida, triptani, antagonisti neuropeptida i riboflavin.
 - 15 6. Postupak iz zahtjeva 5, **naznačen time**, da je antimigrenik izabran iz skupine koju čine antidepresivi, beta-blokatori i triptani.
 7. Postupak iz zahtjeva 6, **naznačen time**, da je antimigrenik antidepresiv.
 8. Postupak iz zahtjeva 7, **naznačen time**, da je antidepresiv selektivni inhibitor ponovnog unosa serotonin noradrenalina.
 - 20 9. Postupak iz zahtjeva 8, **naznačen time**, da je selektivni inhibitor ponovnog unosa serotonin noradrenalina venlafaksin.
 10. Postupak iz zahtjeva 7, **naznačen time**, da je antidepresiv selektivni inhibitor ponovnog unosa serotoninina.
 11. Postupak iz zahtjeva 10, **naznačen time**, da je selektivni inhibitor ponovnog unosa serotonin citalopram.
 - 25 12. Postupak iz zahtjeva 6, **naznačen time**, da je antimigrenik triptan.
 13. Postupak iz zahtjeva 12, **naznačen time**, da se triptan bira iz skupine koju čine sumatriptan, naratriptan, rizatriptan, zolmitriptan, eletriptan, frovatriptan i almotriptan.
 14. Postupak za liječenje mučnine, fotofobije ili fonofobije povezane s migrenskom glavoboljom u subjekta kojem je to potrebno, **naznačen time**, da obuhvaća kombiniranu terapiju s terapijski djelotvornom količinom antimigrenika i spoja formule (I) :

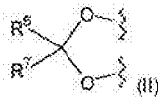


u kojoj

X je CH_2 ili kisik;

R^1 je vodik ili alkil; i

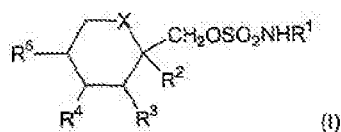
- 35 R^2 , R^3 , R^4 i R^5 su nezavisno vodik ili niži alkil i, kada je X CH_2 , R^4 i R^5 mogu biti alkenске skupine povezane kako bi se oblikovao benzenski prsten i, kada je X kisik, R^2 i R^3 i/ili R^4 i R^5 zajedno mogu biti metilendioksi skupina sljedeće formule (II):



u kojoj

- 40 R^6 i R^7 su isti ili različiti i predstavljaju vodik, niži alkil ili su alkil i povezani su kako bi se oblikovao ciklopentilni ili cikloheksilni prsten.
15. Postupak iz zahtjeva 14, **naznačen time**, da je spoj formule (I) topiramata.
 16. Postupak iz zahtjeva 15, **naznačen time**, da je količina topiramata od oko 10 do oko 650 mg dnevno.
 17. Postupak iz zahtjeva 16, **naznačen time**, da je količina topiramata od oko 25 do oko 325 mg jedanput ili dvaput dnevno.
 - 45 18. Postupak iz zahtjeva 14, **naznačen time**, da se antimigrenik bira iz skupine koju čine antikonvulzivi, antidepresivi, beta-blokatori, blokatori kalcijevih kanala, nesteroidni protuupalni lijekovi, antagonisti serotoninškog receptora, inhibitori ponovnog unosa serotoninina, inhibitori ponovnog unosa serotonin noradrenalina, analgetici, antiemetici, derivati ergot alkaloida, triptani, antagonisti neuropeptida i riboflavin.
 - 50 19. Postupak iz zahtjeva 18, **naznačen time**, da se antimigrenik bira iz skupine koju čine antidepresivi, beta-blokatori i triptani.
 20. Postupak iz zahtjeva 19, **naznačen time**, da je antimigrenik triptan.

21. Postupak iz zahtjeva 20, **naznačen time**, da se triptan bira iz skupine koju čine sumatriptan, naratriptan, rizatriptan, zolmitriptan, eletriptan, frovatriptan and almotriptan.
22. Postupak za sprječavanje migrene u subjekta koje je to potrebno, **naznačen time**, da obuhvaća kombiniranu terapiju s terapeutski djelotvornom količinom antimigrenika i spoja formule (I) :

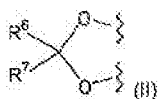


5 u kojoj

X je CH₂ ili kisik;

R¹ je vodik ili alkil; i

10 R², R³, R⁴ i R⁵ su nezavisno vodik ili niži alkil i, kada je X CH₂, R⁴ i R⁵ mogu biti alkenске skupine povezane kako bi se oblikovao benzenski prsten i, kada je X kisik, R² i R³ i/ili R⁴ i R⁵ zajedno mogu biti metilendioksi skupina sljedeće formule (II):



15 u kojoj

R⁶ i R⁷ su isti ili različiti i predstavljaju vodik, niži alkil ili su alkil i povezani su kako bi se oblikovao ciklopentilni ili cikloheksilni prsten.

23. Postupak iz zahtjeva 22, **naznačen time**, da je spoj formule (I) topiramata.
24. Postupak iz zahtjeva 23, **naznačen time**, da je količina topiramata od oko 10 do oko 650 mg dnevno.
25. Postupak iz zahtjeva 24, **naznačen time**, da je količina topiramata od oko 25 do oko 325 mg jedanput ili dvaput dnevno.
26. Postupak iz zahtjeva 22, **naznačen time**, da se antimigrenik bira iz skupine koju čine antikonvulzivi, antidepresivi, beta blokatori, blokatori kalcijevih kanala, nesteroidni protuupalni lijekovi, antagonisti serotoninskog receptora, inhibitori ponovnog unosa serotonina, inhibitori ponovnog unosa serotonin noradrenalina, analgetici, antiemetici, derivati ergot alkaloida, triptani, antagonisti neuropeptida i riboflavin.
27. Postupak iz zahtjeva 26, **naznačen time**, da se antimigrenik bira iz skupine koju čine antidepresivi, beta blokatori i triptani.
28. Postupak iz zahtjeva 27, **naznačen time**, da je antimigrenik beta blokator.
29. Postupak iz zahtjeva 28, **naznačen time**, da se beta blokator bira iz skupine koju čine propranolol and nadolol.
30. Postupak iz zahtjeva 27, **naznačen time**, da je antimigrenik triptan.
31. Postupak iz zahtjeva 30, **naznačen time**, da se triptan bira iz skupine koju čine sumatriptan, naratriptan, rizatriptan, zolmitriptan, eletriptan, frovatriptan i almotriptan.

SAŽETAK

- 35 Predloženi izum opisuje postupak za liječenje i/ili sprječavanje migrene i pridruženih simptoma (mučnina, povraćanje, fotofobija, fonofobija, itd.) koji obuhvaća kombinirano liječenje s terapeutski djelotvornom količinom jednog ili više antimigrenika i jednog ili više derivata antikonvulziva.