

# Indacaterol - nový nadějný lék pro léčbu CHOPN

**MUDr. Stanislav Kos, CSc.**  
Léčebna TRN, Janov

*Od uvedení posledního nového účinného léku proti chronické obstrukční plicní nemoci (= CHOPN) tiotropia (Spiriva), který je zatím u nás jediným dlouhodobě účinným inhalačním anticholinergikem (LAMA = Long Acting Muscarinic Antagonist) s 24 hodinovou účinností, se teprve v posledních dvou letech objevují první zprávy o dvou nových dlouhodobě účinkujících lécích proti této nemoci. Každý z nich má jiný mechanismus účinku: zatímco inhalační indacaterol začíná vytvářet novou indikační skupinu ultra dlouhodobě působících beta-2-mimetik, roflumilast patří mezi nové per os podávané léky s převážně specifickým protizánětlivým účinkem.*

Preparát obsahující indacaterol byl již v České republice zaregistrován pod názvem Onbrez Breezhaler (firma Novartis) a je prvním a zatím jediným zástupcem nové skupiny bronchodilancií, která se pracovně nazývá U-LABA (Ultra Long Acting Beta Agonist). Mechanismus jeho účinku spočívá v selektivní stimulaci beta-2 receptorů v bronších, která vede k bronchodilataci relaxací hladké svaloviny bronchů. Vedle poměrně rychlého nástupu účinku je pro indacaterol typický jeho dlouhotrvající účinek (24 hodin).

## Indikace

Hlavní indikací je udržovací bronchodilatační léčba CHOPN u dospělých osob.

## Výsledky klinických zkoušek

Program klinického vývoje zahrnoval jednu 12týdenní, dvě šestimě-

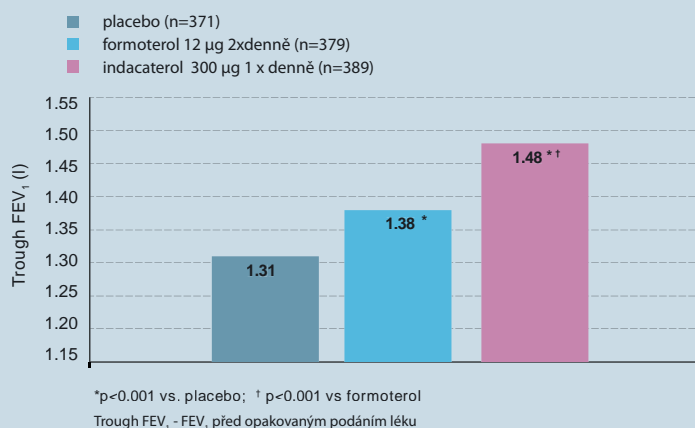
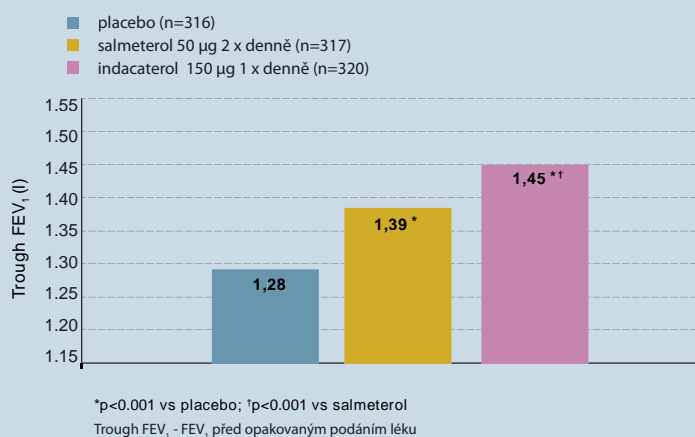
síční (z nichž jedna byla kvůli vyhodnocení bezpečnosti a snášenlivosti prodloužena na jeden rok) a jednu roční randomizovanou kontrolovanou studii u pacientů s klinickou diagnózou CHOPN. Tyto studie zahrnovaly parametry funkce plic a ukazatele zdravotního stavu jako dušnost, exacerbace a kvalita života odvíjející se od zdravotního stavu. Indacaterol podávaný jednou denně v dávkách 150 a 300 mikrogramů poskytoval po dobu 24 hodin konzistentně klinicky významné zlepšení funkce plic (měřeno jako usilovně vydechnutý objem za 1 sekundu - FEV<sub>1</sub>) napříč řadou klinických studií farmakodynamiky a účinnosti. Rychlý nástup účinku během 5 minut po inhalaci, s nárůstem FEV<sub>1</sub> o 110-160 ml oproti výchozím hodnotám, byl srovnatelný s účinkem krátkodobě působícího beta2-ago-

nisty salbutamolu v dávce 200 mikrogramů a statisticky významně rychlejší v porovnání s kombinací salmeterol/flutikazon 50/500 mikrogramů. Průměrné zlepšení FEV<sub>1</sub> v ustáleném stavu činilo v porovnání s výchozími hodnotami 250-330 ml. Bronchodilatační účinek nezávisel na době podání (ráno nebo večer). Indacaterol snižoval plicní hyperinflaci, což znamenalo zvýšenou inspirační kapacitu při fyzické námaze a v klidu v porovnání s placebem. 24hodinový bronchodilatační účinek indacaterolu přetrvával od první dávky po celou dobu roční léčby bez známek ztráty účinnosti (tachyfyaxe).

Oproti salmeterolu se potvrdil rychlejší nástup účinku i větší bronchodilatace v průběhu 24 hodin po podání jedné dávky indacaterolu 150 μg (p<0,05), resp. dvou dávek salmeterolu 50 μg. Studie srovnávající bronchodilatační efekt indacaterolu oproti salmeterolu a placebo prokázala po 12 týdnech léčby dávkou 150 μg indacaterolu nárůst FEV<sub>1</sub> před opakovaným podáním léku o 130-180 ml (p<0,001) oproti placebo a nárůst o 60 ml v porovnání se salmeterolem 50 μg dvakrát denně (p<0,001). Studie porovnávající bronchodilatační efekt indacaterolu (300 μg jednou denně) oproti formoterolu (12 μg dvakrát denně) a placebo prokázala po 12 týdnech léčby nárůst FEV<sub>1</sub> před opakovaným podáním léku o 170 ml (p<0,001) oproti placebo, resp. nárůst 100 ml (p<0,001) oproti formoterolu. Přetrvávající efekt potvrdily i studie sledující bronchodilataci po 26 a 52 týdnech léčby, opět s prokázanou superioritou oproti salmeterolu, formoterolu i tiotropiu.

Indacaterol prokázal statisticky významné zlepšení úlevy od příznaků v případě dušnosti a zdravotního stavu (hodnoceného prostřednictvím indexu přechodné dušnosti [TDI], případně Dotazníku kvality života Nemocnice Sv. Jiří [SGRQ]). Souhrnná analýza účinnosti 6měsíční léčby prokázala, že podíl exacerbací CHOPN byl statisticky významně nižší než u placebo.

## Porovnání bronchodilatačního efektu indacaterolu proti formoterolu a salmeterolu po 12-ti týdnech léčby.



## Nežádoucí účinky

Přípravek je obvykle velmi dobře snášen a případné nežádoucí účinky obvykle nejsou klinicky závažné. K těm nejčastějším nežádoucím účinkům patří nasofaryngitida, kašel, infekce horních cest dýchacích či bolest hlavy, jejichž četnost klesá úměrně déle trvání léčby.

## Lékové interakce

Vzhledem k mechanismu účinku indacaterolu je třeba věnovat zvýšenou pozornost při současném podávání jiných sympatomimetik vzhledem k možnosti vzájemné synergizace jejich účinku, respektive antagonizace v případě užití sympatolytik. Popisována je i hypokalémie při současném užití metylxantinů, kortikosteroidů nebo kalium nešetřících diuretik.

## Dávkování

Velikost jednotlivé dávky odpovídá 150 či 300 µg indacaterolu podaného inhalačně prostřednictvím přiloženého inhalátoru 1x denně. Maximální denní dávka činí 300 µg/den. Úprava velikosti dávky u seniorů, ani u osob se sníženou funkcí ledvin není třeba. Zkušenosti s podáváním u osob s jaterní insuficiencí prozatím nejsou dostatečné.

## Závěr pro praxi

Na českém farmaceutickém trhu by se mohl a měl v brzké době objevit nový perspektivní inhalační lék určený pro dlouhodobou udržovací léčbu CHOPN – Onbrez Breezhaler. Jeho velkými výhodami jsou: rychlý nástup účinku, dlouhodobost trvání navozené bronchodilatace a příznivý bezpečnostní profil. Do budoucna by se jevila jako velmi výhodná kombinace dvou inhalačních léků s ultra dlouhodobým účinkem: U-LABA + LAMA. V současnosti se i tímto směrem ubírá klinický výzkum společnosti Novartis sledující účinnost a bezpečnost fixní kombinace indacaterolu s glycopyrronium bromidem - novým přípravkem ze skupiny LAMA.

## Literatura

- Summerhill S, Stroud T, Nagendra R, Perros-Huguet C, Trevethick M. A cell-based assay to assess the persistence of action of agonists acting at recombinant human β2 adrenoceptors. *Journal of Pharmacological and Toxicological Methods* 2008;189-197.
- Cazzola M, Matera MG. Novel long-acting bronchodilators for COPD and asthma. *British Journal of Pharmacology* 2008; 155:291-299.
- Beier J, Beeh KM, Brookman L, Peachey G, Hmissi A, Pascoe S. Bronchodilator effects of indacaterol and formoterol in patients with COPD. *Pulmonary Pharmacology & Therapeutics* 2009; 22:492-496.
- Lombardi D, Cuenoud B, Krämer SD. Lipid membrane interactions of indacaterol and salmeterol: Do they influence their pharmacological properties? *European Journal of Pharmaceutical Sciences* 2009; 38:533-547.
- Rennard S, Bantje T, Centanni S, Chanez P, Chuchalin A, D'Urzo A. A dose-ranging study of indacaterol in obstructive airways disease, with a tiotropium comparison. *Respir. Med.* 2009; 102:1033-1044.
- Fogarty C, Hébert J, Iqbal A. Indacaterol once-daily provides effective 24-h bronchodilation in COPD patients: a 26-week evaluation vs placebo and tiotropium. *Eur Respir.J.* 2009; 34:P2025.
- Dahl R, Kolman P, Jack D. Bronchodilator therapy with indacaterol once-daily in COPD: a 52-week comparison with formoterol. *Eur Respir.J.* 2009; 34:E4350.
- Kornmann O, Luthra A, Owen R. Once-daily indacaterol provides superior bronchodilation, health status and clinical outcomes compared with salmeterol in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD): A 26-week placebo-controlled study. *Chest* 2009; 136:152S.

## ZKRÁCENÁ INFORMACE

### Onbrez Breezhaler 150 µg, prášek k inhalaci v tvrdé tobolce Onbrez Breezhaler 300 µg, prášek k inhalaci v tvrdé tobolce

#### Složení:

**Léčivá látka:** Indacateroli maleas. Jedna tobolka obsahuje indacateroli maleas odpovídající indacaterolum 150 mikrogramů, resp. indacaterolum 300 mikrogramů.

#### Indikace:

Udržovací bronchodilatační léčba obstrukce dýchacích cest u dospělých pacientů s chronickou obstrukční plicní nemocí (CHOPN).

#### Dávkování:

Doporučená dávka pro dospělé osoby je inhalace obsahu jedné 150 mikrogramové tobolky jednou denně s použitím inhalátoru Onbrez Breezhaler. Dávku lze zvýšit pouze po dohodě s lékařem. Úprava dávky u starších osob není nutná. U dětí (do 18 let) neexistuje důvod pro použití. U pacientů s mírným a středním poškozením jater a poškozením ledvin není úprava dávek nutná. Tobolky Onbrez Breezhaler musí být podány pouze s použitím inhalátoru Onbrez Breezhaler, tobolky se nesmí polykat.

**Kontraindikace:** Hypersenzitivita na indacaterol, laktózu nebo na kteroukoli pomocnou látku obsaženou v přípravku.

#### Zvláštní upozornění / opatření:

Přípravek by neměl být použit u astmatu kvůli absenci dlouhodobých zkušeností. Podobně jako u jiných inhalačních přípravků může podání přípravku vyvolat paradoxní bronchospasmus, který může být život ohrožující. Pokud se paradoxní bronchospasmus objeví, je nutné podávání přípravku přerušit a nahradit ho jinou léčbou. Onbrez Breezhaler není určen k léčbě akutních epizod bronchospasmů, tzn. nepředstavuje záchrannou léčbu. V případě zhoršení CHOPN během léčby je nutné přehodnotit stav pacienta a léčebný režim CHOPN. Zvýšení denní dávky nad maximální dávku 300 mikrogramů není vhodné. U pacientů s kardiovaskulárními poruchami (onemocnění koronárních tepen, akutní infarkt myokardu, srdeční arytmie, hypertenze), u pacientů s konvulzivními poruchami nebo thyreotoxikózou a u pacientů s neobvyklou odpovědí na beta2-adrenergní agonisty je nutná obezřetnost. U některých pacientů mohou beta2-adrenergní agonisté způsobit významnou hypokalémii, která je schopna vyvolat nežádoucí kardiovaskulární účinky. Inhalace vysokých dávek beta2-adrenergních agonistů může zvýšit hladiny glukózy v plazmě, proto je po zahájení léčby nutný pečlivý monitoring glukózy v plazmě.

#### Interakce:

Souběžné podávání jiných sympatomimetik může potencovat nežádoucí účinky, přípravek nesmí být užíván souběžně s jinými beta2-adrenergními agonisty s dlouhodobým účinkem, (včetně očních kapek), pokud pro jejich podání nejsou závažné důvody. Při souběžné hypokalemické léčbě metylxanthinovými deriváty, steroidy nebo diuretiky nešetřícími draslík je nutná obezřetnost. Inhibice klíčových součástí eliminace indacaterolu, CYP3A4 a P-glykoproteinu (P-gp) zvyšuje systémovou expozici indacaterolu až na dvojnásobek, nicméně velikost nárůstu expozice nevyvolává obavy vzhledem k poznatkům o bezpečnosti získaných během klinických studií.

#### Těhotenství a kojení:

Přípravek smí být užit během těhotenství pouze tehdy, pokud očekávaný prospěch vyváží možná rizika. Při kojení nelze vyloučit riziko pro kojene dítě. Je zapotřebí rozhodnout, zda přerušit kojení a/nebo přerušit či se zdržet léčby při zvažování přínosu kojení pro dítě a přínosu léčby pro matku.

#### Nežádoucí účinky:

**Časté:** nasofaryngitida, infekce horních cest dýchacích, sinusitida, diabetes mellitus a hyperglykemie, bolest hlavy, ischemická choroba srdeční, kašel, faryngolaryngeální bolest, výtok z nosu, překrvení dýchacích cest, svalové křeče, periferní edém. **Další nežádoucí účinky** – viz úplná informace o přípravku.

**Podmínky uchovávání:** Uchovávejte při teplotě do 30 °C. Tobolky musí být uchovávány v blistru, aby byly chráněny před vlhkostí a vyjmají se bezprostředně před užitím.

**Lékové formy / balení:** 1 krabička obsahující 10 tobolek (150 µg nebo 300 µg) a jeden inhalátor, 1 krabička obsahující 30 tobolek (150 µg nebo 300 µg) a jeden inhalátor.

**Poznámka:** Dříve než lék předepíšete, přečtěte si pečlivě úplnou informaci o přípravku.

**Reg.č.:** EU/1/09/593/001-005

**Datum registrace:** 30. 11. 2009.

**Datum poslední revize textu SPC:** 01/2010.

**Držitel rozhodnutí o registraci:** Novartis Europharm Limited, Horsham, West Sussex, Velká Británie.

*Přípravek je pouze na lékařský předpis. Úhrada přípravku Onbrez Breezhaler z prostředků veřejného zdravotního pojištění dosud nebyla stanovena.*

- Přípravek Onbrez Breezhaler je určen k udržovací bronchodilatační léčbě obstrukce dýchacích cest u dospělých pacientů s chronickou obstrukční plicní nemocí (CHOPN).
- Přípravek Onbrez Breezhaler by neměl být užit u astmatu kvůli absenci dlouhodobých zkušeností s přípravkem Onbrez Breezhaler u astmatu.
- Doporučená dávka je inhalace obsahu jedné 150 mikrogramové tobolky jednou denně s použitím inhalátoru Onbrez Breezhaler. Dávku lze zvýšit pouze po poradě s lékařem.

Novartis s.r.o., Pharma, Gemini, budova B,  
Na Pankráci 1724/129, 140 00 Praha 4  
tel.: 225 775 111, fax: 225 775 222, www.novartis.com

 **NOVARTIS**