

autoinjektoru vzhledem k degradaci adrenalinu. V roztoku úměrně s časem klesá množství účinné látky, a tím při možném použití dojde k poddávkování léku. Adrenalin je citlivý na kyslík a světlo, oxiduje na látku zvanou adrenochrom a mění svou barvu dorůžova až dohněda. V autoinjektoru lze roztok kontrolovat přes kontrolní okénko, zda je preparát čirý. Lék by měl být uchováván při teplotě do 25 °C a chráněn před chladem nebo mrazem. EpiPen má standardní dobu použitelnosti 12 až 18 měsíců od data výroby (15).

Nazální aplikace adrenalinu

Užití autoinjektorů s adrenalinem může být omezeno několika faktory – nízkou mírou preskripce, nenošením autoinjektoru na aktivity mimo domov a/nebo váháním aplikace injekční formy během rozvoje anafylaxe. Odložená léčba je spojena se zvýšením rizika bifázických reakcí, hospitalizací a úmrtí (17). Uváděným důvodem opožděné léčby je také fobie z jehel (18), která by mohla být odstraněna snadno použitelnými „bezjehlovými“ autoaplikátory. V předregistračních studiích prokázala uspokojivou farmakokinetiku **intranazální** a **sublinguální** aplikace adrenalinu.

Nazální sprej s adrenalinem prošel klíčovými registracemi u FDA (USA) i EMA (Evropská unie). **EURneffy** je obchodní název používaný v **Evropské unii**, **Neffy** je název používaný ve **Spojených státech** a někdy se tak tento produkt označuje i v mezinárodním kontextu nebo ve Velké Británii.

Intranazální podávání léčiv není novinkou, aplikace je méně invazivní, nabízí snadné použití, rychlou absorpci a vyhnutí se bolesti u injekční aplikace. Tato možnost podání léku je výhodná pro děti, u kterých je větší pravděpodobnost strachu z injekční aplikace léku.

Preparát EURNeffy/Neffy je kombinací tří složek: 1) adrenalinu, aktivní složky; 2) intravailu (dodecylmaltosid), patentované látky zvyšující vstřebávání, která má zlepšit biologickou dostupnost intravenózně podávaných léků; 3) jednodávkového spreje (UDS – Unidose Nasal Spray), který maximalizuje dodání do nosního průduchu.

Intravail, často označovaný zkratkou DDM (dodecylmaltosid), je inovativní technologie pro zvyšování absorpce léčiv. DDM je alkylsacharid, který působí jako no-

sič. Látka zvyšuje propustnost sliznic tím, že přechodně a vratně uvolňuje těsná spojení (tight junctions) mezi buňkami v nosní sliznici a podporuje transcelulární transport. Použití komponenty zvyšující vstřebávání umožňuje udržet dávku adrenalinu co nejnižší při zachování účinnosti a umožňuje nižší dávku ve srovnání s jinými infuzními formulacemi bez srovnatelných komponent. Mohou existovat určité obavy, že vazokonstrikční účinek adrenalinu může negativně ovlivnit jeho vstřebávání, ale takový účinek nebyl u přípravku Neffy s Intravilem pozorován. Schopnost použít co nejnižší dávku adrenalinu a zároveň dosáhnout expozice podobné injekční aplikaci byla klíčovou součástí vývojové strategie.

Neffy aplikátor, jednodávkový sprej se snadno používá a je vysoce spolehlivý s mírou selhání nižší než 1/100 000 použití. Aplikátor je navržen tak, aby dodával více než 80 % léku v kapénkách o velikosti mezi 20 a 120 µm, z nichž téměř všechny jsou zachyceny výhradně na nosních skořepinách (19).

Etická a praktická omezení brání provádění randomizovaných kontrolovaných studií k posouzení účinnosti přípravků s adrenalinem při léčbě závažných typů anafylaxe. Bylo provedeno několik typů předregistračních studií k hodnocení farmakokinetické a farmakodynamické odpovědi k vyhodnocení bezpečnosti a účinnosti Neffy. Klinické studie byly uskutečněny za různých potenciálních reálných podmínek, včetně samoaplikace, alergické rýmy a infekční rýmy, stejně jako těžké hypotenze na zvířecím modelu.

Pro toto sdělení uvádíme studii, která již byla provedena s určenou dávkou Neffy 2,0 mg. Vzorky krve pro farmakokinetickou analýzu byly odebrány před podáním dávky a 2, 4, 6, 8, 10, 12,5, 15, 20, 30, 45, 60, 90, 120, 150, 180 a 240 minut po podání dávky. Plazmatické koncentrace adrenalinu byly stanoveny pomocí validované metody kapalinové chromatografie s hmotnostní spektrometrií. Farmakodynamické parametry, včetně systolického krevního tlaku, diastolického krevního tlaku a pulzní frekvence, byly měřeny na začátku studie; před podáním dávky; a 1 (v závislosti na studii), 5, 10, 15, 20, 25, 30, 45, 60, 90 a 120 minut po podání dávky (19, 20). Jedná se o studii na zdravých subjektech. Cíl studie byl zaměřen na farmakokinetiku

a farmakodynamiku Neffy 2,0 mg ve srovnání s EpiPenem 0,3 mg a manuální intramuskulární aplikací adrenalinu 0,3 mg.

Celkem bylo analyzováno 59 subjektů ve věku 21 až 54 let, kteří dostali jednorázovou dávku z Neffy 2 mg, z EpiPenem 0,3 mg a adrenalinu 0,3 mg intramuskulárně a následně opakovanou dávku.

Průměrné koncentrace adrenalinu byly nejvyšší po jednorázové dávce EpiPenem 0,3 mg, která přetrvávala přibližně do 20 minut po podání dávky (viz Obr. 2). Od 30 do 360 minut po podání adrenalinu z Neffy byly pozorovány vyšší průměrné koncentrace adrenalinu v porovnání s EpiPenem i adrenalinem intramuskulárním. Po opakovaných dávkách byly u nazální aplikace pomocí Neffy pozorovány vyšší průměrné koncentrace adrenalinu ve srovnání s EpiPenem.

Farmakodynamická odpověď Neffy na systolický krevní tlak byla pozorována po jedné minutě po podání a přetrvávala 120 minut. EpiPen byl spojen s méně výrazným zvýšením systolického krevního tlaku ve srovnání s nazální aplikací. U diastolického krevního tlaku vedly všechny léčebné postupy k jeho okamžitému zvýšení, následovanému poklesem. Pokles byl výraznější po podání EpiPenem a intramuskulárního adrenalinu ve srovnání s Neffy (20).

Tato studie prokázala, že nazální aplikace Neffy 2 mg má farmakokinetický profil v rámci aktuálně schválených injekčních přípravků s adrenalinem a farmakodynamický profil, který je srovnatelný nebo lepší než u injekčních přípravků.

Na základě zpětné vazby od FDA byla provedena studie k posouzení vlivu aktivní alergické rýmy vyvolané nosní provokací na komparativní biologickou dostupnost přípravku Neffy 2 mg oproti manuálnímu intramuskulárnímu podání adrenalinu 0,3 mg a následně za normálních nosních podmínek. Podání jednorázové dávky přípravku Neffy při aktivních nosních alergických příznacích vedlo ke zvýšení rychlosti absorpce adrenalinu. Předpokládá se, že tato zvýšená absorpce je způsobena zvýšenou propustností zánětlivé nosní sliznice (19).

Studie s nazální aplikací adrenalinu v průběhu infekcí horních cest dýchacích prokázala obdobnou farmakokinetiku a farmakodynamiku jako za normálních podmínek (21).