

# Zastosowanie formoterolu w generatorze Easyhaler – wyniki badań klinicznych

Prof. dr hab. n. med.  
**Michał Pirożyński**

Kierownik Zakładu Alergologii i  
Pneumonologii  
Centrum Medycznego  
Kształcenia Podyplomowego  
Warszawa

T E R A P I A

## Formoterol Easyhaler® – results of clinical studies

### S U M M A R Y

$\beta_2$  agonists are currently used mainly in treatment of asthma and COPD. They provide rapid and effective symptom relief principally by opposing the bronchoconstriction induced by excitatory airway mediators. Depending on the action time of the  $\beta_2$  agonists molecules are divided into short acting (4 – 6 hours, i.e. fenoterol, salbutamol) long acting (action duration up to 12 hours, i.e. formoterol, salmeterol) and ultra long acting (action duration of 24 hours, i.e. vilanterol, indacaterol and lately registered in the USA – olodaterol). The rapid action and quick symptom relief in asthma is their main advantage in asthma treatment. The complementary role of  $\beta_2$  agonists and steroids in the treatment of asthma, combination therapy using these drugs has been shown to improve disease control and lower exacerbation rates in asthma and COPD. Formoterol from the very beginning of its introduction has been shown to be a safe and effective inhaled molecule. Results of clinical studies of inhaled formoterol Easyhaler® are discussed showing evidence of therapeutic equivalency with the reference products formoterol Aerolizer® and Turbuhaler®. The conducted analysis showed a favorable safety profile of single and multi component products. This allows exchangeability of formoterol and the different DPI's – Aerolizer®, Turbuhaler® and Easyhaler® in children and adults with asthma as well as in patients with COPD.

Leki  $\beta_2$  agonistyczne stosowane są powszechnie w astmie jak i POChP. Główny mechanizm ich działania to zniesienie ostrego skurczu dróg oddechowych, który wywołany jest przez drażnienie zainhalowanym czynnikiem zewnętrznym. W zależności od czasu działania  $\beta_2$  agonisty leki te dzielimy na krótkodziałające (przeciętnie 4 – 6 godzin, przykładem jest fenoterol, salbutamol), długodziałające (czas działania do 12 godzin, przykładem jest salmeterol, formoterol) oraz ultradługodziałające (czas działania do 24 godzin, przykładem są vilanterol, indakaterol czy ostatnio dopuszczony do obrotu w USA - olodaterol). Szybkość działania objawowego tej klasy leków stanowi ich główny atut w znoszeniu skurczu oskrzeli w przebiegu astmy /POChP. Ponadto ich komplementarne działanie z lekami przeciwzapalnymi (wGKS – flutykazon, budesonid) oraz cholinolitykami (bromek ipratropium, tiotropium) stanowi cenny oręż w leczeniu astmy / POChP. Spośród wymienionych  $\beta_2$  agonistów stosowanym w leczeniu astmy / POChP jest formoterol. Omówiono badania kliniczne wykazujące równoważność terapeutyczną formoterol Easyhaler® z produktami jednoskładnikowych

**zawierającymi wyłącznie formoterol, z takimi inhalatorami jak Aerolizer®, Turbuhaler®. Analiza pozwoliła również potwierdzić profil bezpieczeństwa formoterol Easyhaler®, podobny do innych produktów referencyjnych. Podobną analizę przeprowadzono między produktami dwuskładnikowymi (budesonid/formoterol) generowanymi z inhalatorów Easyhaler® i Turbuhaler® Podsumowując formoterol inhalowany z Easyhaler® jest równoważny w stosunku do podobnych formułacji molekuł leczniczych w Aerolizer® oraz Turbuhaler®. Dotyczy to zarówno monoterapii jak również leków dwuskładnikowych ( budesonid / formoterol). Wykazano możliwość zamiany wszystkich badanych inhalatorów zawierających formoterol.**

Pirożyński M.: Zastosowanie formoterol w generatorze Easyhaler – wyniki badań klinicznych. *Alergia*, 2015, 2: 15-20

Leki  $\beta_2$  agonistyczne stosowane są powszechnie w astmie jak i POChP. Główny mechanizm ich działania to zniesienie ostrego skurczu dróg oddechowych, który wywołany jest przez drażnienie zainhalowanym czynnikiem zewnętrznym.

### **W zależności od czasu działania $\beta_2$ agonisty leki te dzielimy na**

- **krótkodziałające (przeciętnie 4 – 6 godzin, przykładem jest fenoterol, salbutamol),**
- **długodziałające (czas działania do 12 godzin, przykładem jest salmeterol, formoterol)**
- **ultradługodziałające (czas działania do 24 godzin, przykładem są vilanterol, indakaterol czy ostatnio dopuszczony do obrotu w USA - olodaterol).**

Szybkość działania objawowego tej klasy leków stanowi ich główny atut w znoszeniu skurczu oskrzeli w przebiegu astmy /POChP. Ponadto ich komplementarne działanie z lekami przeciwzapalnymi (wGKS – flutykazon, budesonid) oraz cholinolitykami (bromek ipratropium, tiotropium) stanowi cenny oręż w leczeniu chorych na astmę / POChP.

$\beta_2$  mimetyki nie powinny być stosowane w monoterapii w astmie jak i POChP. Jest to stanowisko głównych międzynarodowych zaleceń (GINA, GOLD)(1;2). Wyjątek stanowią krótkodziałające  $\beta_2$  mimetyki konieczne do przerywania napadowego skurczu oskrzeli zarówno w astmie jak i POChP. Należy jednak mieć na uwadze, że stosowanie przewlekłe w monoterapii  $\beta_2$  mimetykami nie przynosi żadnej korzyści w poprawie długoterminowej.

Analizując przydatność  $\beta_2$  w leczeniu astmy / POChP należy zawsze uwzględniać rodzaj generatora stosowanego w dostarczaniu drobin leku do dróg oddechowych. Najlepsza nawet molekula, o najlepszym i najbezpieczniejszym profilu działania może, na skutek nieodpowiedniego generatora aerozolu, charakteryzować się niskim stosunkiem korzyści terapeutycznej / ryzyka wystąpienia objawów niepożądanych. Tym samym lek taki może być całkowicie nieodpowiedni w leczeniu astmy / POChP. Generatory proszkowe zależne od generowanego przepływu przez chorego mogą w krańcowych przypadkach nie emitować dawki respirabilnej. Stąd w momencie pojawienia się nowego generatora aerozolu istnieje konieczność przeprowadzenia badań klinicznych.

## **Easyhaler®**

Easyhaler® zastosowano po raz pierwszy w 1995 (4). Generator ten skonstruowano w celu zastąpienia pMDI (5). Ten wielodawkowy inhalator suchego proszku nie wymagał koordynacji (tak jak pMDI) wdechu z wyzwoleniem aerozolu. Tym samym był łatwiejszy w użyciu. Sam inhalator składa się z siedmiu części, a substancja czynna umieszczona jest

w zbiorniku (rezerwarze). Zbiornik substancji czynnej zawiera 200 dawek. Pobieranie proszku do inhalacji jest łatwo zauważalne przez chorego (widoczny ubytek proszku w zbiorniczku). Założeniem konstrukcji Easyhaler® było stworzenie generatora aerozolu najbardziej podobnego do dotychczas stosowanego pMDI. Dotyczy to nie tylko zbliżonej budowy, ale również identycznego sposobu korzystania z niego i podobnych cech generowanej chmury aerozolu. Formulacja proszku (dodanie laktozy jako nośnika) zapewniała ocenę prawidłowej inhalacji przez chorego (słodki smak laktozy). Cząstki laktozy są na tyle duże, by zapobiec przedostawaniu się tej substancji do obwodowych dróg oddechowych. Wykazano w badaniach przedklinicznych powtarzalność dawek leku niezależnie od przepływu powietrza przez inhalator. Spełniono warunek powtarzalności przy przepływie 28 L/min, objętości wdechu 0,7 L oraz czasie inhalacji 1,5s (4). Warunek ten został również spełniony przy przepływach 40 L/min oraz 60 L/min. Oceniając udział FPF (cząstek o średnicy < 5 µm) wykazano, że różne przepływy nie powodują zmiany frakcji drobnocząstkowej (FPF). Dla przepływu 28 L/min FPF – 31,5% ± 2,7; 40 L/min – 37,4% ± 0,9; 60 L/min – 45,2% ± 0,4. Odpowiada to dawce dostarczonej odpowiednio 182 µg ± 6; 188 µg ± 8; 191 µg ± 8. Wykazano na podstawie tych badań równoważność obu inhalatorów pMDI i Easyhaler®.

## Formoterol

Formoterol, długodziałający β2 mimetyk, o szybkim początku działania (2-3 minuty od inhalacji) jest powszechnie stosowany zarówno w astmie jak i POChP głównie z powodu właśnie tych dwóch cech szybkości działania i ponad 12 godzinnej efekty rozkurczowego. Cecha ta uwarunkowana jest magazynowaniem (mikro-depot) w fosfolipidach zewnętrznej błony komórkowej nabłonka oddechowego (3).

Formoterol należy do najpopularniejszych leków z grupy β2-mimetyków o długim działaniu (LABA) stosowanych w astmie /POChP (6). Bezpieczeństwo jego jak również szybszy początek działania od innych LABA wykazano u chorych z ciężkim skurczem oskrzeli (7). Przydatność formoterolu aplikowanego z inhalatora suchego proszku wykazano m.in. w pracy Aalbers i wsp na grupie 692 chorych na POChP (średnie wyjściowe FEV1 – 54% w.n.)(8). 12 tygodniowe badanie wykazało spadek objawów chorobowych u chorych otrzymujących aktywne leczenie (o 13%), zwiększając liczbę nocy bez wybudzeń spowodowanych dusznością o 15%, oraz liczbę dni bez objawów o 71% i 86% (w zależności od dawki 9 lub 12 µg). Badanie to przeprowadzono wykorzystując inhalator Turbuhaler. Ponieważ we wcześniejszych badaniach wykazano porównywalność Easyhaler® i Turbuhaler można przyjąć podobne wyniki w populacji chorych na POChP wykorzystujących inhalator Easyhaler®(5).

## Badanie Randel i wsp.

Porównano również bezpieczeństwo dawki skumulowanej formoterolu aerosolizowanego z dwóch odmiennych DPI – Easyhaler® i Aerolizer. Randel i wsp w badaniu randomizowanym, podwójnie zaślepionym wykazał w grupie 32 dorosłych chorych na astmę podobny profil bezpieczeństwa dla obu inhalatorów (9). Oceniono wpływ stężenie potasu w surowicy (s-K+), oraz inne parametry pozapłucnego wpływu formoterolu. Badano jego wpływ na czynność serca, długość odcinka QTc, ciśnienie tętnicze krwi, stężenie glukozy w surowicy, drżenie mięśni. Oceniano również wpływ formoterolu inhalowanego z porównywanych inhalatorów na częstość występowania objawów niepożądanych. Porównując oba inhalatory skumulowana dawka (96 µg) formoterolu nie wywołała różnic w stężeniu potasu w surowicy. Podawanie coraz wyższej dawki formoterolu powodowało spadki s-K+. Normalizację stężenia potasu w surowicy obserwowano już po podaniu ostatniej dawki formoterolu. U chorych otrzymujących formoterol przez Aerolizer wykazano większe spadki s-K+. Najniższy poziom to 2,8 mmol/L. Największe różnice obserwowano po podaniu skumulowanej dawki 48 i 96 mg

formoterolu. Godzinę po podaniu ostatniej dawki formoterolu, nieprawidłowe dawki potasu w surowicy stwierdzono u 55% chorych stosujących Easyhaler® i u 81% stosujących Aerolizer.

Niższe dawki formoterolu (12, 24, 48 µg) nie wpływały na czynność serca. Dopiero dawka 96 µg wywoła przyspieszenie czynności serca (dla Easyhaler 71,1 ± 8,7 uderzeń / minutę, Aerolizer 75,4 ± 10,1 uderzeń / minutę). Różnice te były znamienne statystycznie.

Oceniając wartość QTc, już po początkowej dawce 12 µg zaobserwowano jego zmniejszenie. Najwyższe wartości QTc obserwowano 1 godzinę po podaniu 96 µg formoterolu. Wydłużenie czasu QTc wynosiło dla Easyhaler – 17,4 ms, a dla Aerolizer 19,9 ms. Różnice te nie były statystycznie znamienne.

Oceniając wpływ skumulowanej dawki formoterolu na ciśnienie tętnicze krwi nie wykazano w obu grupach chorych istotnych różnic.

Stężenie glukozy w surowicy rosło wraz ze wzrostem wartości skumulowanej dawki formoterolu. Wyższe stężenie glukozy obserwowano w grupie inhalujących się z Aerolizer. Częstość występowania drżenia rąk była podobna w obu grupach chorych.

Skumulowana dawka formoterolu nie wpłynęła zasadniczo na przyrost FEV1 w obu grupach. Po 96 µg przyrost FEV1 w grupie Easyhaler wynosił 280 ± 110 ml, a Aerolizer 330 ± 130 ml. Najwyższe przyrosty obserwowano po pierwszej dawce (12 µg) formoterolu, w grupie Easyhaler przyrost o 970 ml, Aerolizer 950 ml.

Oceniając częstość występowania objawów niepożądanych, wykazano że każdy chory w badaniu doświadczał wystąpienia co najmniej jednego objawu niepożądanego.

Stwierdzono łącznie 158 zgłoszeń objawów niepożądanych związanych z inhalowanym formoterolem. Wśród chorych korzystających z inhalatora Easyhaler zanotowano 70 objawów niepożądanych, i 88 w grupie stosujących Aerolizer. Większość objawów obserwowano po inhalacji ostatniej dawki formoterolu. Najczęściej obserwowano drżenie mięśni, spadki potasu w surowicy, bóle głowy i przyspieszoną czynność serca. Wykazano ewidentny wpływ dawki na obserwowane objawy (tabela 1).

**Tabela 1** Częstość występowania objawów niepożądanych w zależności od stosowanego inhalatora i dawki skumulowanej formoterolu (9)

| Objaw niepożądany  | Dawka skumulowana formoterolu (µg) |    |    |    |                   |    |    |    |
|--------------------|------------------------------------|----|----|----|-------------------|----|----|----|
|                    | Easyhaler® (N=33)                  |    |    |    | Aerolizer® (N=32) |    |    |    |
|                    | 12                                 | 24 | 48 | 96 | 12                | 24 | 48 | 96 |
| <b>Drżenie</b>     |                                    | 6  | 12 | 18 |                   | 10 | 11 | 14 |
| <b>Hipokalemia</b> |                                    | 2  |    | 13 |                   | 1  | 1  | 20 |
|                    |                                    |    |    |    |                   |    |    |    |

|                      |  |   |  |   |   |   |   |   |
|----------------------|--|---|--|---|---|---|---|---|
| <b>Ból głowy</b>     |  |   |  | 2 |   |   | 1 | 5 |
| <b>Niemiarowość</b>  |  |   |  | 3 | 1 |   |   | 4 |
| <b>Hiperglikemia</b> |  |   |  | 2 |   |   |   | 3 |
| <b>Tachykardia</b>   |  | 1 |  | 1 |   | 1 |   | 2 |
| <b>Pobudzenie</b>    |  |   |  |   | 1 | 1 |   | 1 |

Podsumowując, nie wykazano znamienych różnic w bezpieczeństwie chorych stosujących oba inhalatory.

### Badanie Dubakiene i wsp

W pracy Dubakiene i wsp wykazano podobny efekt bronchodilacyjny między chorymi inhalującymi formoterol z Easyhaler® i Aerolizer® (10). Badanie randomizowane, naprzemienne, z podwójnie ślepą próbą przeprowadzono na grupie 67 chorych na astmę. Oceniano wpływ dwóch dawek formoterolu – 24 i 48 µg inhalowanych z inhalatora Easyhaler oraz Aerolizer. Badanie spirometryczne wykonywano przed inhalacją oraz w 3, 15, 30, 60 minucie, i 2, 3, 4, 6, 8, 10, i 12 godzinie po inhalacji. Pierwotną zmienną był obszar pod krzywą (AUC0-12 FEV1). Zmiennymi wtórnymi były pomiary FEV1MAX oraz FVC, liczba dodatkowych wdechów SABA (lek na ratunek), czas do wzrostu o 12% FEV1, czas działania bronchodilacyjnego. Notowano również objawy niepożądane wywołane inhalacją formoterolu. Wykazano porównywalny efekt bronchodilacyjny w obu grupach chorych inhalujących się z Easyhaler® i Aerolizer® (tabela 2). Szybkość działania formoterolu inhalowanego z obu inhalatorów była porównywalna. 28 chorych zgłosiło 68 objawów niepożądanych. Najwięcej objawów notowano w grupach chorych z grupy placebo i inhalujących najwyższą dawkę formoterolu (48 µg) (tabela 3). Najczęściej zgłaszano duszność, palpacje, tachykardię. Zatem na podstawie obu omówionych badań można stwierdzić, że oba inhalatory (Easyhaler® Aerolizer®) są równoważne w przypadku inhalacji formoterolu u chorych na astmę (9;10).

**TABELA 2** Średnie wartości FEV1 (L) w różnych punktach czasowych w badaniu Dubakiene i wsp (10)

| Czas (min) | Easyhaler® |      | Aerolizer® |      |
|------------|------------|------|------------|------|
|            | FEV1 (L)   | SD   | FEV1 (L)   | SD   |
| 0          | 2,73       | 0,67 | 3,83       | 0,95 |
| 3          | 2,94       | 0,79 | 3,96       | 0,98 |

|     |      |      |      |      |
|-----|------|------|------|------|
| 15  | 3,01 | 0,81 | 3,98 | 0,99 |
| 30  | 3,05 | 0,79 | 3,99 | 1,02 |
| 60  | 3,14 | 0,84 | 4,04 | 0,99 |
| 120 | 3,13 | 0,84 | 4,03 | 1,02 |
| 180 | 3,13 | 0,89 | 4,03 | 1    |
| 240 | 3,13 | 0,87 | 4,05 | 0,98 |
| 360 | 3,07 | 0,85 | 4,03 | 1,03 |
| 480 | 2,96 | 0,85 | 3,94 | 1,01 |
| 600 | 2,93 | 0,85 | 3,9  | 1,03 |
| 720 | 2,9  | 0,88 | 3,88 | 0,96 |

**TABELA 3** Liczba objawów niepożądanych w badaniu Dubakiene i wsp (10)

| <b>Grupa badana</b> | <b>Liczba objawów niepożądanych</b> |
|---------------------|-------------------------------------|
| Easyhaler® 12 µg    | 7                                   |
| Easyhaler® 48 µg    | 24                                  |
| Aerolizer® 12 µg    | 6                                   |
| Placebo             | 31                                  |

### **Badanie Haahteli i wsp.**

W związku z doniesieniami o niebezpieczeństwie stosowania LABA u chorych na astmę (GOLD 2015, GINA 2014), zagadnieniu temu poświęcił pracę Haahteli i wsp (1;2;11). Autorzy przeanalizowali trzy otwarte badania, randomizowane, krzyżowe oceniające bezpieczeństwo formoterolu inhalowanego z Easyhaler® i Aerolizer® w różnych grupach wiekowych chorych na astmę / POChP. Liczbę objawów niepożądanych w poszczególnych badaniach przedstawiono w tabeli 4. Większość raportowanych objawów niepożądanych związana była z astmą / POChP. W grupach chorych na astmę częstość objawów wahała się między 1,4 a 8,5%, natomiast u chorych na POChP 12-16%.

Wbrew niepokojom związanym z występowaniem objawów niepożądanych o intensywnym przebiegu lub ciężkim nie zanotowano zwiększonej liczby tych zdarzeń w analizowanym materiale.

Tylko niewielka liczba objawów zmusiła chorych do przerwania udziału w badaniach (Tabela 4). Najczęściej występujące objawy niepożądane podano w Tabeli 5.

**TABELA 4** Objawy niepożądane w analizie Haahtela i wsp (11)

|                                       | dzieci chore na astmę |            |            | dorośli chore na astmę |             |            | POChP      |            |            |
|---------------------------------------|-----------------------|------------|------------|------------------------|-------------|------------|------------|------------|------------|
|                                       | E                     | A          | E,F-U      | E                      | A           | E,F-U      | E          | A          | E,F-U      |
|                                       | N=72                  | N=68       | N=31       | N=219                  | N=223       | N=90       | N=118      | N=116      | N=42       |
| <b>Chorzy z co najmniej 1 AE</b>      | 22<br>(31)            | 16<br>(24) | 8<br>(26)  | 72<br>(33)             | 75<br>(33)  | 26<br>(29) | 46<br>(39) | 40<br>(35) | 15<br>(36) |
| <b>przedwczesne zakończenie</b>       | 1<br>(1,4)            | 0          | 1<br>(3,2) | 1 (0,5)                | 5 (2,2)     | 0          | 4 (3,4)    | 2 (1,7)    | 0          |
| <b>prawdopodobny związek z lekiem</b> | 1<br>(1,4)            | 1<br>(1,5) | 2<br>(6,5) | 2 (0,9)                | 9 (4,0)     | 0          | 2 (1,7)    | 5 (4,3)    | 0          |
| <b>pewny związek z lekiem</b>         | 1<br>(1,4)            | 2<br>(2,9) | 0          | 12<br>(5,5)            | 19<br>(8,5) | 6<br>(6,7) | 19<br>(16) | 14<br>(12) | 3<br>(13)  |
| <b>ciężki przebieg</b>                | 1<br>(1,4)            | 0          | 0          | 4 (1,8)                | 4 (1,8)     | 3<br>(3,3) | 4 (3,4)    | 3 (2,6)    | 1<br>(4,3) |
| <b>Chorzy z co najmniej 1 SAE</b>     | 1<br>(1,4)            | 0          | 0          | 3 (1,4)                | 4 (1,8)     | 1<br>(1,1) | 3 (2,5)    | 2 (1,7)    | 1<br>(4,3) |
| <b>przedwczesne zakończenie</b>       | 1<br>(1,4)            | 0          | 0          | 1 (0,5)                | 1 (0,4)     | 0          | 3 (2,5)    | 0          | 0          |

|                                       |            |   |   |         |         |            |         |         |            |
|---------------------------------------|------------|---|---|---------|---------|------------|---------|---------|------------|
| <b>prawdopodobny związek z lekiem</b> | 0          | 0 | 0 | 0       | 0       | 0          | 0       | 0       | 0          |
| <b>pewny związek z lekiem</b>         | 1<br>(1,4) | 0 | 0 | 1 (0,5) | 1 (0,4) | 0          | 0       | 0       | 0          |
| <b>ciężki przebieg</b>                | 1<br>(1,4) | 0 | 0 | 2 (0,9) | 3 (1,3) | 1<br>(1,1) | 2 (1,7) | 1 (0,9) | 1<br>(4,3) |
| <b>Zgon</b>                           | 0          | 0 | 0 | 0       | 0       | 0          | 0       | 0       | 1<br>(4,3) |

A - Aerolizer®, AE - objaw niepożądany, E- Easyhaler®, F-U badanie przedłużone o część otwartą z Easyhaler®, SAE - ciężki objaw niepożądany

**TABELA 5** Objawy niepożądane obserwowane w analizie Haahteli i wsp (11)

| Objawy niepożądane                          | dzieci chore na astmę |            |           | dorośli chorzy na astmę |             |            | POChP      |            |            |
|---|-----------------------|------------|-----------|-------------------------|-------------|------------|------------|------------|------------|
|   | E                     | A          | E,F-U     | E                       | A           | E,F-U      | E          | A          | E,F-U      |
|   | N=72                  | N=68       | N=31      | N=219                   | N=223       | N=90       | N=118      | N=116      | N=42       |
| Całkowita liczba chorych z co najmniej 1 AE | 22<br>(31)            | 16<br>(24) | 8<br>(26) | 72<br>(33)              | 73<br>(33)  | 26<br>(29) | 46<br>(39) | 40<br>(35) | 15<br>(36) |
| pogorszenie astmy                           | 1<br>(1,4)            | 2<br>(2,9) | 0         | 10<br>(4,6)             | 13<br>(5,8) | 3<br>(3,3) | --         | --         | --         |
| pogorszenie POChP                           | --                    | --         | --        | --                      | --          | --         | 12<br>(10) | 7 (6)      | 2<br>(4,8) |
| zapalenie nosogardła                        | 3<br>(4,2)            | 3<br>(3,4) | 0         | 8 (3,7)                 | 5 (2,2)     | 0          | 6 (5,1)    | 5 (4,3)    | 2<br>(4,8) |
| ból pleców                                  | 0                     | 0          | 0         | 5 (2,3)                 | 6 (2,7)     | 3<br>(3,3) | 0          |            | 0          |
| ból głowy                                   | 0                     | 0          | 0         | 4 (1,8)                 | 5 (2,2)     | 0          | 0          |            | 0          |



|                                |            |            |            |         |         |            |         |       |            |
|--------------------------------|------------|------------|------------|---------|---------|------------|---------|-------|------------|
| zakazenie układu oddechowego   | 3<br>(4,2) | 4<br>(5,9) | 1<br>(3,2) | 4 (1,8) | 4 (1,8) | 2<br>(2,2) | 0       |       | 0          |
| biegunka                       | 0          | 0          | 0          | 3 (1,4) | 0       | 0          | 0       |       | 2<br>(4,8) |
| zapalenie nosa                 | 4<br>(5,6) | 1<br>(1,5) | 0          | 3 (1,4) | 0       | 0          | 0       |       | 0          |
| zakażenie przewodu pokarmowego | 0          | 0          | 0          | 2 (0,9) | 3 (1,3) | 2<br>(2,2) | 0       |       | 0          |
| grypa                          | 0          | 0          | 3<br>(9,7) | 2 (0,9) | 3 (1,3) | 5<br>(5,6) | 0       |       | 0          |
| zapalenie gardła               | 3<br>(4,2) | 0          | 0          | 2 (0,9) | 3 (1,3) | 0          | 0       |       | 0          |
| zapalenie tchawicy/oskrzeli    | 2<br>(2,8) | 1<br>(1,5) | 1<br>(3,2) | 1 (0,5) | 6 (2,7) | 3<br>(3,3) | 6 (6,1) | 7 (6) | 2<br>(4,8) |
| kandydoza jamy ustnej          | 0          | 0          | 0          | 1 (0,5) | 3 (1,3) | 2<br>(2,2) | 0       |       | 0          |
| zapalenie płuc                 | 3<br>(4,2) | 2<br>(2,9) | 0          | 0       | 0       | 0          | 0       |       | 0          |
| zapalenie zatok                | 3<br>(4,2) | 0          | 0          | 0       | 0       | 0          | 0       |       | 0          |
| spłatanie                      | 0          | 0          | 0          | 0       | 0       | 2<br>(2,2) | 0       |       | 0          |
| skurcz mięśni                  | 0          | 0          | 1<br>(3,2) | 0       | 0       | 0          | 0       |       | 0          |
| hiperkalemia                   | 0          | 0          | 1<br>(3,2) | 0       | 0       | 0          | 0       |       | 0          |
| ekstrasystolie komorowe        | 0          | 0          | 2          | 0       | 0       | 0          | 0       |       | 0          |

|                      |   |   |            |   |   |   |   |  |   |
|----------------------|---|---|------------|---|---|---|---|--|---|
|                      |   |   | (6,5)      |   |   |   |   |  |   |
| bradykardia zatokowa | 0 | 0 | 1<br>(3,2) | 0 | 0 | 0 | 0 |  | 0 |

A - Aerolizer®, AE - objaw niepożądany, E- Easyhaler®, F-U badanie przedłużone o część otwartą z Easyhaler®, SAE - ciężki objaw niepożądany

## Leczenie skojarzone

Formoterol jest również dostępny w leczeniu skojarzonym z wGKS (budesonidem) w jednym inhalatorze.

Według standardów międzynarodowych połączenie w jednym inhalatorze LABA z wGKS (formoterolu z budesonidem) zalecane jest u chorych (w wieku > 12 lat), którzy są niedostatecznie kontrolowani niską dawką wGKS (1).

Wiadomo z wcześniejszych badań, że inhalator Easyhaler dostarcza stałą dawkę leku prawie niezależnie od generowanego przepływu przez generator (5;12). Potwierdzono to w badaniach z różnymi molekułami (salbutamol, beklometazon, formoterol, budesonid) (4;13). Jednak zachowanie formulacji proszku zawierającego dwie czynne molekuły – formoterol, budesonid wymaga dodatkowych badań. Proszek zawierający dwie różne substancje chemiczne w trakcie aerolizacji może zachowywać się odmiennie. Przyczyną tego mogą być zachodzące interakcje między drobinami leku zaerolizowanego (siły lepkości, elektrostatyczne), co może wpływać na wartość MMAD, GSD, tym samym może zmieniać skuteczność kliniczną leku.

## Badanie Pekka Malmberg

Praca Pekka Malmberg i wsp poświęcona jest temu zagadnieniu (14). Stałe połączenie formoterolu i budesonidu w inhalatorze Easyhaler® przeznaczone jest dla chorych na astmę / POChP. Inhalatorem referencyjnym był Turbuhaler® (Symbicort) z identycznymi czynnymi molekułami leków. Początkowo scharakteryzowano wartości PIF dla populacji chorych na astmę / POChP. Pomiarzy krzywej wdechowego przepływu przeprowadzono zarówno u dzieci, dorosłych jak również u osób starszych. Pierwotną zmienną była wartość maksymalnego przepływu wdechowego (PIF) a zmienna wtórną objętość wdechowa. Badana grupa składała się z 137 chorych na astmę (dzieci, dorosłych) oraz 44 chorych na POChP (dorosłych). Średnie wartości PIF oraz objętości wdechowej mierzone w trakcie wdechu przez generator przedstawiono w tabeli 6. Wartości PIF mierzone przez Easyhaler® były niższe od tych mierzonych przez Turbuhaler. Spowodowane to jest wyższym oporem wewnętrznym inhalatora Easyhaler®. W badaniu tym stwierdzono niższe wartości PEF dla chorych na POChP. Porównując objętości wdechowe zwraca uwagę ich średnia wartość dla chorych na astmę i POChP, która wahała się między 1,6 L a 1,9 L. Dzieci chore na astmę były w stanie wykonać wdech o objętości 1,4 L (Easyhaler®) i 1,5 L (Turbuhaler®). W grupie chorych na astmę / POChP w badaniu wykazano relatywną niezależność od przepływu emisję aerozolu z inhalatora Easyhaler® (budesonid / formoterol). W grupie zdrowych ochotników wykazano wzrost depozycji formoterolu jak i budesonidu w obwodowych drogach oddechowych zależny od szybkości wdechu. Zwraca uwagę fakt wskazujący, że niezależnie od przepływu wszyscy chorzy byli zdolni, wygenerować konieczną objętość wdechu oraz wartość szczytowego przepływu wdechowego, do aerolizacji większości odmierzalnej dawki proszku budesonidu / formoterolu.

**TABELA 6** Charakterystyka przepływów w populacji

## badanej Easyhaler i Turbuhaler (14)

| parametry badane                           | Astma<br>N=137 | POChP<br>N+44 | Dzieci (astma)<br>N=52 |
|--|----------------|---------------|------------------------|
| <b>PIF(średnia, SD)</b>                    |                |               |                        |
| Easyhaler                                  | 63,7 (11,5)    | 55,8(13.0)    | 61,0 (11,1)            |
| Turbuhaler                                 | 79,4 (14,4)    | 72,1 (15,1)   | 76,5 (14,1)            |
| <b>Objętość wdechowa (L) (średnia, SD)</b> |                |               |                        |
| Easyhaler                                  | 1,8 (0,7)      | 1,6 (0,6)     | 1,4 (0,4)              |
| Turbuhaler                                 | 1,9 (0,7)      | 1,8 (0,6)     | 1,5 (0,6)              |

W badaniu stwierdzono 61 objawów niepożądanych, które wystąpiły u 13 chorych. Częstość i charakter objawów były porównywalne w obu badanych grupach. Najczęściej występującym objawem niepożądanym był ból głowy (33 zgłoszenia), niemierność serca (5 zgłoszeń) oraz kaszel (3 zgłoszenia). Wszystkie te zgłoszenia oceniono jako łagodne.

Przedstawiona praca pozwoliła potwierdzić, że oba badane inhalatory są równoważne w badaniu in-vitro w zakresie badanych przepływów,

### Badanie Lahelma i wsp

Lahelma i wsp w stosunkowo niedawno publikowanej pracy przedstawiła wyniki szeregu badań farmakokinetycznych i farmakodynamicznych budesonidu / formoterolu w inhalatorze Easyhaler® (15). Badania te były wykonane w celu określenia depozycji płucnej aeroozlu budesonidu / formoterolu oraz wykazania równoważności terapeutycznej między Easyhaler® i Symbicort Turbuhaler®.

Wyniki porównano z referencyjnym generatorem Turbuhaler®. Przeprowadzono w sumie cztery badania PK, których wyniki różniły się między sobą głównie z powodu różnic w formulacji stosowanego suchego proszku. Po analizie wszystkich badań potwierdzono równoważność terapeutyczną obu badanych produktów leczniczych, Główną przyczyną postrzeganych różnic w depozycji były różnice w formulacji suchego proszku produktu referencyjnego. Poszczególne badane serie różniły się zawartością dawki zawartej w frakcji drobnych cząstek (FPD) produktu referencyjnego.

Analiza częstości występowania objawów niepożądanych w przytoczonych badaniach obu produktów, badanego (Easyhaler®) oraz referencyjnego (Turbuhaler®), pozwoliła potwierdzić ich podobne profile bezpieczeństwa.

Formoterol inhalowany z Easyhaler® jest równoważny w stosunku do podobnych formulacji molekuł leczniczych w Aerolizer® oraz Turbuhaler®. Dotyczy to zarówno

monoterapii jak również leków dwuskładnikowych (budesonid / formoterol). Wykazano możliwość zamiany wszystkich badanych inhalatorów zawierających formoterol. □

Piśmiennictwo dostępne w redakcji  
Pracę nadesłano 2015.06.03  
Zaakceptowano do druku 2013.06.05  
Konflikt interesów nie występuje.

[Zamknij](#)

[Drukuj](#)