



Zamiana inhalatorów – czy jest to możliwe

Switching inhalers - is it possible?

S U M M A R Y

Generic inhaled drugs are, by design, therapeutically equivalent to original (so-called reference) medicinal products. In the case of inhalation drugs, however, they differ in composition (except for the main therapeutic substance) and aerosol generator. So, can we freely interchange inhalers (according to the Pharmaceutical Law)? In the EU registration process, the possibility of interchanging inhalation products between each other is not examined at all. It is not just the administration of the same therapeutic molecule, e.g. budesonide, fluticasone, salmeterol or formoterol. Each of these medicinal products is made available with a different inhaler. The inhaler responds differently to the patient's inhalation force, the viscosity of the inhaled medicinal powder. Switching patients to a different inhaler can worsen their adherence to therapy and compliance. Inhalers are subject to various errors of use, including critical errors, ones that make inhalation therapy ineffective. This is especially true in the elderly. Deterioration of adherence is found especially in patients who refuse to change inhalers. Generic inhaled drugs are therapeutically equivalent to the original reference products, but usually differ in mode of action and inhalation device. Such a switch can only be made by a physician with in-depth knowledge of respiratory physiology, familiar with all the nuances of inhalation therapy. Even when such a switch occurs, it is important to keep in mind the possibility of worsening control of the airway disease process, as demonstrated in clinical trials.

.....

Generyczne leki wziewne są z założenia terapeutycznie równoważne oryginalnym produktom leczniczym (tzw. referencyjnym). W przypadku leków inhalacyjnych, różnią się składem (poza główną substancją leczniczą) i generatorem aerozolu. Zatem czy możemy swobodnie zamieniać inhalatory (zgodnie z Ustawą Prawo farmaceutyczne)? W procesie rejestracji w EU nie jest w ogóle badana możliwość zamieniania produktów inhalacyjnych między sobą. To nie jest wyłącznie podanie tej samej molekuly leczniczej np. budesonidu, flutykazonu, salmeterolu czy formoterolu. Każdy z tych produktów leczniczych jest udostępniany z innym inhalatorem, inhalatorem reagującym odmiennie na siłę wdechu chorego, lepkość inhalowanego proszku leczniczego. Przeważenie pacjentów na inny inhalator może pogorszyć ich przestrzeganie terapii i stosowanie się do zaleceń. Inhalatory obciążone są różnymi błędami stosowania, w tym błędami krytycznymi, takimi które czynią terapię inhalacyjną nieskuteczną. Dotyczy to zwłaszcza osób starszych. Pogorszenie adherencji jest spotykane zwłaszcza u pacjentów, którzy nie zgadzają się na zmianę inhalatorów. Generyczne leki wziewne są terapeutycznie równoważne oryginalnym produktom referencyjnym, ale zwykle różnią się sposobem działania i urządzeniem do inhalacji. Taka zamiana może być wyłącznie dokonana przez lekarza posiadającego dogłębną znajomość fizjologii układu oddechowego, znającego się na wszelkich niuansach terapii inhalacyjnej. Nawet wówczas, gdy dochodzi to takiej zamiany, należy pamiętać o możliwości pogorszenia się kontroli procesu chorobowego dróg oddechowych, co wykazano w badaniach klinicznych.

Pirożyński M.: Zamiana inhalatorów – czy jest to możliwe. *Alergia*, 2024, 4; 5-10

Generyczne leki wziewne są z założenia terapeutycznie równoważne oryginalnym produktom leczniczym (tzw. referencyjnym). W przypadku leków inhalacyjnych, różnią się składem (poza główną substancją leczniczą) i generatorem aerozolu (1, 2). Przepisujący inhalacyjne produkty lecznicze, nie chcąc ryzykować zamiany leku na poziomie apteki, mieli możliwość zastrzeżenia tego na receptycie pisząc adnotację „NZ”.

Od listopada 2023 roku aptekę przy realizacji recepty nie wiąże zapis „nie zamieniać” poczyniony przez lekarza przepisującego dany produkt leczniczy. Dotychczas, czyli do 31 października 2023 roku, lekarz mógł umieścić na receptycie adnotację „NZ” – „nie zamieniać”. Oznaczało to, że farmaceuta realizujący receptę nie mógł sprzedać zamiennika danego preparatu, nawet jeśli taki istniał i jeżeli pacjent wyraził na to zgodę. W ustawie Prawo farmaceutyczne znaj-



Prof. dr hab. n. med.
Michał Pirożyński
ORCID
0000-0003-3611-4328

Kierownik Centrum
Alergologii,
Pneumonologii,
Medycyny Ratunkowej
– Ośrodka Symulacji
CMKP Warszawa

mgr
Piotr Werżanowski

Centrum Alergologii,
Pneumonologii,
Medycyny Ratunkowej
– Ośrodka Symulacji
CMKP Warszawa

Słowa kluczowe:
leki inhalacyjne –
zamiana

Key words:
inhalation products –
switching

Mechanizm depozycji	Wielkość cząstek	Gęstość cząstek	Czas przebywania w drogach oddechowych	Prędkość przepływu powietrza
Dyfuzja	Zmniejsza się z wielkością	Brak wpływu	Zwiększa się z czasem	Brak wpływu
Sedymentacja	Zwiększa się z wielkością	Zwiększa się z gęstością	Zwiększa się z czasem	Brak wpływu
Inercja	Zwiększa się z wielkością	Zwiększa się z gęstością	Brak wpływu	Zwiększa się z wzrostem prędkości

dował się bowiem zapis mówiący o tym, że „NZ” zobowiązuje do konieczności wydania pacjentowi wyłącznie określonego produktu leczniczego, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrobu medycznego.

Od 1 listopada 2023 roku adnotacja „nie zamieniać” traci bezwzględnie obowiązującą moc i stanowi jedynie sugestię dla aptekarza. Lekarz może ją umieścić na receptce jedynie w dwóch przypadkach:

- **gdy istnieją uzasadnione wskazania medyczne, np. gdy pacjent ma uczulenie na jakiś składnik występujący w leku;**
- **jeśli u chorego wystąpiły działania niepożądane i są one odpowiednio udokumentowane.**

Ponadto specjalista musi zamieścić stosowną informację w karcie choroby pacjenta.

Ta nowa sytuacja rodzi pytania o potencjalny wpływ zamiany produktów referencyjnych na generyczne leki wziewne u pacjentów z astmą lub przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP), za ich zgodą lub bez niej, w krajach, w których jest to dozwolone. W przypadku produktów inhalacyjnych stosowanych w chorobach układu oddechowego taka zamiana ma bezpośredni wpływ na jakość leczenia naszych chorych. Nawet w przypadku zgłaszania przez chorego zadowolenia z nowego leku, obiektywne pomiary wykazały pogorszenie kontroli astmy / POChP, niezależnie od inhalatora lub schematu dawkowania. Terapia inhalacyjna nie jest ani prosta, ani łatwa. Istnieje duża rozbieżność między tym, czego można oczekiwać od dostępnych metod leczenia pod względem kontroli objawów lub zmniejszenia postępu choroby (co zweryfikowano w randomizowanych badaniach kontrolowanych) a tym, co pokazują rzeczywiste badania (real life setting), nawet u pacjentów prawidłowo zdiagnozowanych i optymalnie prowadzonych przez lekarza (3).

Dlaczego? Zaczynamy od podstaw

Aerozolem leczniczym nazywamy cząstki roztworu lub proszku zawieszony w gazie (powietrze, tlenie, mieszanek tlenu z helem) wygenerowane przy pomocy właściwego dla danego produktu leczniczego inhalatora. Chmura kropelek / cząstek aerozolu leczniczego może być łatwo wprowadzona do układu oddechowego, gdzie osiąga swoje receptory docelowe wywierając działa-

nie lecznicze. Czy jednak rzeczywiście chmura taka łatwo dociera do miejsc docelowych? Zwykle aerozole powstające w procesie rozpylania składają się z kropelek / cząstek o różnej wielkości — mowa wówczas o ich polidispersyjności. To zróżnicowanie rozmiarów opisuje krzywa rozkładu średnic (4, 5). W większości obecnie stosowane aerozole lecznicze (niezależnie od stosowanego generatora / inhalatora) są polidispersyjne, świadczą o tym dwa parametry:

- **mediana masowa (MMAD, mass median aerodynamic diameter), informująca o przeciętnej wielkości cząstki w chmurze aerozolu oraz**
- **geometryczne odchylenie standardowe (GSD, geometric standard deviation), informujące o rozpiętości (szerokości) rozkładu.**

Dla przypomnienia aerozol jest monodispersyjny (tj. składa się z cząstek/kropelek o niemal jednakowej średnicy), jeśli GSD jest mniejsze od około 1.2, czyli rozkład jest silnie skupiony wokół wartości średniej. Jak wspominałem obecnie na rynku, nie ma łatwo dostępnych dla chorych inhalatorów zdolnych do wytworzenia takiej chmury aerozolu (4, 5). Zatem chmura aerozolu leczniczego jest chmurą polidispersyjną, składającą się z ogromnej liczby kropelek / cząstek, a w przypadku proszków leczniczych o rozmaitym kształcie, wielkości a także gęstości. Aby wyrzucić efekt leczniczy muszą ulec zdeponowaniu w drogach oddechowych. Rozważając efekty fizyczne decydujące o depozycji wdychanych cząstek aerozolowych, warto zwrócić uwagę, że układ oddechowy jest doskonałym systemem filtrującym powietrze. Efektywność tego układu filtrującego zależy przede wszystkim od: właściwości fizykochemicznych cząstek aerozolu; parametrów czynnościowych układu oddechowego (pojemności wdechowej, częstości oddechów) oraz jego budowy; toru oddychania (nosowy, ustno-gardłowy) oraz dystrybucji cząstek we wdychanym powietrze. W fazie rozwijającego się wdechu przepływ powietrza przez drogi oddechowe jest początkowo turbulentny (burzliwy), a w miarę przemieszczania się w głąb drzewa oskrzelowego staje się bardziej uporządkowany (przepływ laminarny). Cząstki wpadające wraz z strumieniem wdychanego powietrza (są w nim zawieszony), cały czas ulegają przemieszczaniu w kierunku powierzchni dróg oddechowych. Początkowo ciężkie, duże krople /

cząstki wbijane są w powierzchnie oskrzeli, a te mniejsze utrzymują się dłużej w przepływającym powietrzu i deponują bardziej obwodowo. O depozycji cząstek decydują trzy mechanizmy – siły bezwładności (inercja), sedymentacji i dyfuzji.

- Efekt bezwładnościowy zależy od masy (a więc głównie od wielkości) cząstek oraz od lokalnej prędkości przepływu strumienia aerozolu w drogach oddechowych. Szybko poruszające się cząstki o wielkości większej niż 3–5 μm są odrzucane na ściany oskrzeli, głównie w miejscach ich podziału (rozwidleń), co wynika z nagłej zmiany kierunku przepływu gazu. Jest to dominujący mechanizm depozycji dużych cząstek w początkowych obszarach dróg oddechowych (rycina 1) (4, 5).
- Efektywność depozycji pod wpływem zarówno sedymentacji, jak i dyfuzji zależy od czasu przebywania cząstek aerozolowych w drogach oddechowych. Dlatego spowolnienie przepływu wdechowego powietrza sprzyja depozycji cząstek pod wpływem tych mechanizmów (Tabela 1) (5).
- Ogólna zdolność filtracyjna układu oddechowego dla cząstek inhalacyjnych maleje wraz ze spadkiem wielkości cząstek (tj., gdy dyfuzja staje się głównym mechanizmem depozycji cząstek), co oznacza, że małe cząstki mają zdolność do bardziej obwodowej penetracji i deponowania w obwodowych drogach oddechowych. Gdy wielkość i gęstość cząstek rośnie (tj. gdy jako mechanizmy deponowania dominują

inercja i sedymentacja) jak również zdolność filtracji rośnie tym samym cząstki te mają zdolność deponowania bardziej centralnego.

Należy pamiętać, że prawdopodobieństwo depozycji dwóch identycznych cząstek nie zawsze jest takie samo, zależy bowiem od tego, czy obie penetrują układ oddechowy w tym samym momencie cyklu oddechowego.

Ta cząstka, która penetruje na początku wdechu, ma większe szanse dotarcia bardziej obwodowo. Nie dziwi fakt, że tylko część emitowanej dawki aerozolizowanego leku dociera do obwodowych dróg oddechowych. Na wartość zdeponowanej dawki mają więc wpływ nie tylko wielkość i masa rozpraszanych cząstek, ale również długość i szybkość wdechu chorego.

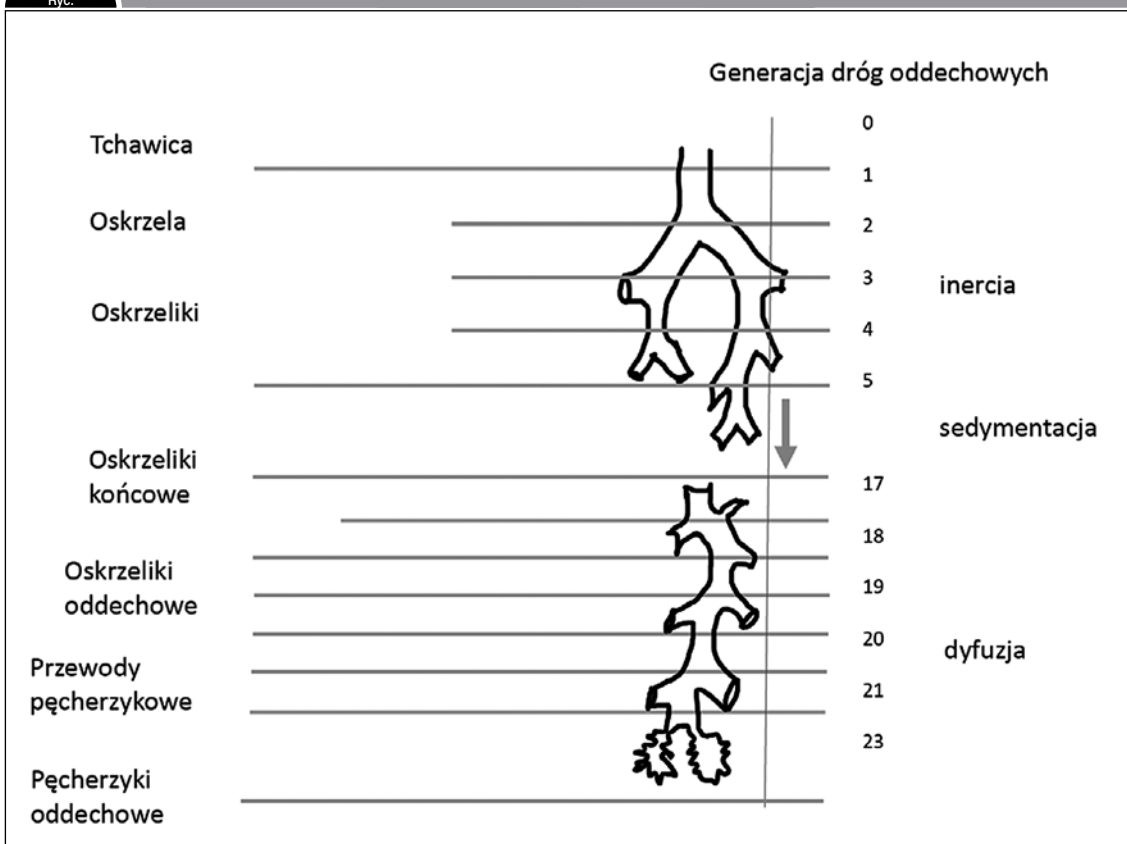
Krótkie przypomnienie terminologii stosowanej w terapii inhalacyjnej odnośnie dawek stosowanych u chorych poddawanych tej terapii (Tabela 2).

Dawka zainhalowanego aerozolu zawsze zależy od charakterystyki inhalatora. Natomiast od chorego poddanego terapii inhalacyjnej (w tym jego parametrów czynnościowych układu oddechowego) zależy ułamek depozycji leku.

Odróżnienie tych dwóch czynników — zależnych od generatora aerozolu i od pacjenta jest niezwykle istotne. Przybliży nas do zrozumienia, dlaczego zamiana inhalatorów nie jest taka prosta i oczywista. Zrozumienie tych zjawisk pozwala bowiem na prawidłowe wylicze-

1
Ryc.

Depozycja cząstek w drogach oddechowych człowieka (5)



nie dawki leku oddziałującego na chorego poddawane terapii inhalacyjnej. Dla dwóch osób o identycznych parametrach czynnościowych dawka leku zdepo-

bardzo często błędnie postępujemy się dawką nominalną (ND, nominal dose), czyli taką, jaką producent podał na opakowaniu zewnętrznym swojego produktu. Ze względu na uwarunkowania fizyczne generacji oraz przemieszczania się cząstek w układzie oddechowym nigdy te wartości nie są sobie równe. Istotną rolę przy porównywaniu różnych produktów inhalacyjnych, odgrywają wartości dotyczące dawki cząstek drobnych (FPD, fine particle dose) i frakcji drobnych cząsteczek (FPF, fine particle fraction). Oznaczają one, odpowiednio, masę cząstek drobnych oraz ich udział procentowy we wdychanym aerozolu.

Trudno jest porównywać wszystkie inhalatory ze sobą (Rycina 2). Nawet patrząc tylko wybiórczo na parametr MMAD, informujący nas o cechach generowanej chmury aerozolowej przez dany inhalator możemy zwrócić uwagę na różnice między nimi.

A pamiętać należy, że każdy chory odmiennie się inhaluje, zatem możemy obserwować różnice między nimi nie tylko pod kątem skuteczności klinicznej danego leku, ale również częstości występowania objawów niepożądanych. Siła wdychu chorego ma duże znaczenie w rozdrobnieniu proszku leczniczego w inhalatorach suchego proszku (DPI) (Rycina 3).

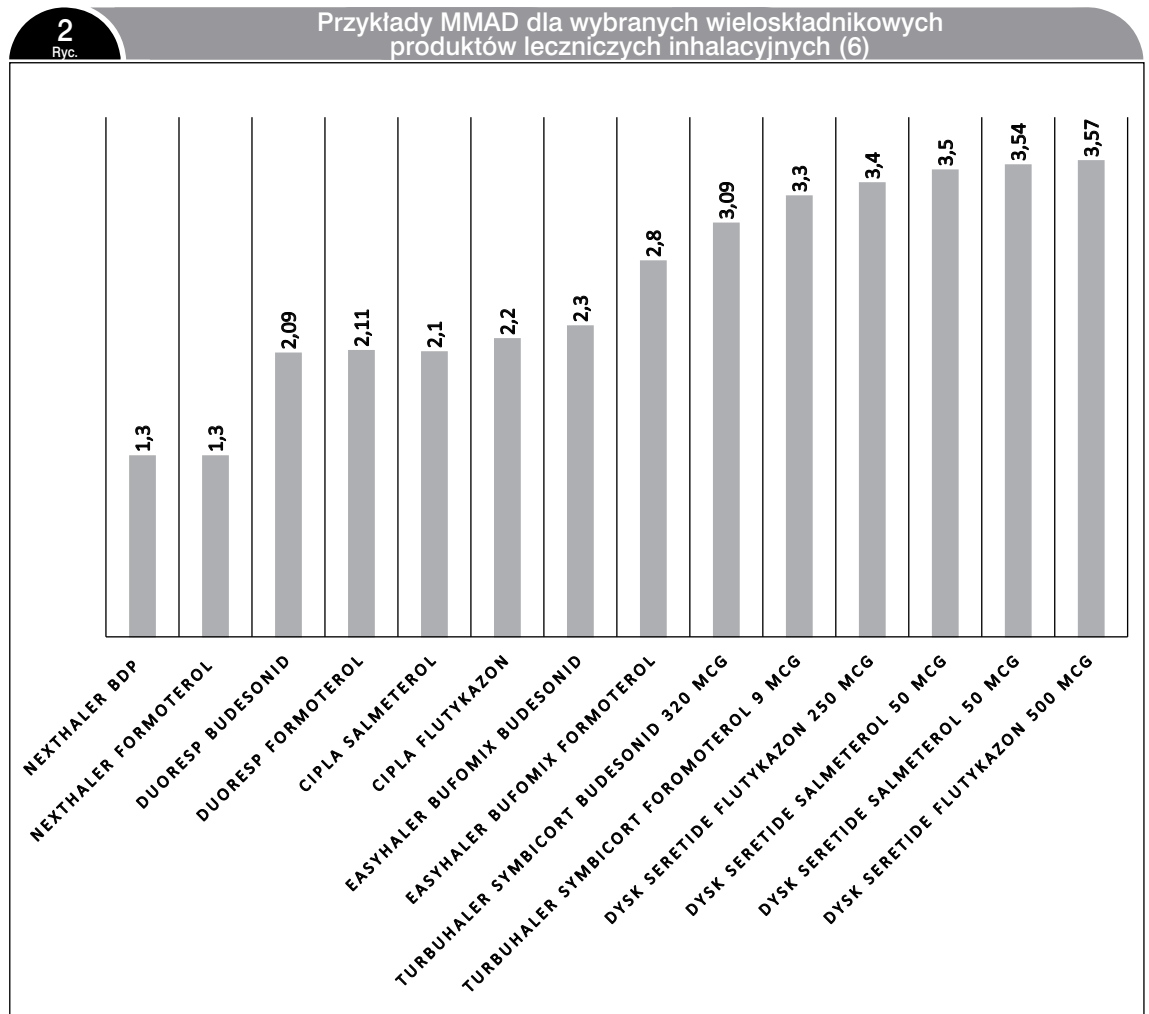
Im mniejsza wartość MMAD, tym chmura zawiera więcej drobnych cząstek, co pozwala na ich osadza-

2 Tab. Podstawowe definicje dotyczące stosowanych dawek w terapii inhalacyjnej

Pojęcie	Omówienie
Dawka zdeponowana	Dawka wygenerowana po odjęciu dawki zawartej w powietrzu wydychanym
Dawka wygenerowana i penetrująca drogi oddechowe	Dawka zainhalowana
Ułamek depozycji	Stosunek dawki zdeponowanej do zainhalowanej dawki leku
Dawka zdeponowana	Iloczyn ułamka depozycji i zainhalowanej dawki leku

nowana w drogach oddechowych może się różnić, jeśli do wygenerowania aerozolu będą stosowane inhalatory o odmiennych parametrach (Tabela 3) (5).

Określenia poszczególnych definicji dawek (Tabela 3) należy stosować precyzyjnie. Często zdarza nam się je stosować zamiennie, przez co wprowadzamy siebie, ale również i naszych chorych w błąd. Mówiąc o dawce dostarczanej (zdeponowanej — DD, deposited dose),





3

Tab.

Podstawowe terminy stosowane w aerozoloterapii (5)

Skrót	Rozwinięcie w języku angielskim	Znaczenie w języku polskim	Jednostka miary
MD	Metered dose	Dawka odmierzona	μg
ED	Emitted dose	Dawka wyemitowana	μg
DD	Deposited dose	Dawka zdeponowana	μg
FPD	Fine particle dose	Dawka cząstek drobnych	μg
FPF	Fine particle fraction	Fracja (udział) cząstek drobnych FPF = FPD/ED	%
RD	Respirable dose	Dawka respirabilna (wdychana)	μg
ND	Nominal dose (labelled dose)	Dawka nominalna	μg
MMAD	Mass median aerodynamic diameter	Średnica aerodynamiczna mediany rozkładu masowego	μm
MMD	Mass median diameter	Średnica mediany rozkładu masowego	μm
GSD	Geometric standard deviation	Geometryczne odchylenie standardowe	-

nie bardziej obwodowo (6). Dla przypomnienia MMAD to wartość dzielącą chmurę wytworzonego aerozolu na dwie masowo równe części (o jednakowej łącznej masie). Mediana masy odnosi się do średnicy cząstki, nad którą znajduje się 50% masy aerozolu a pod nią druga połowa masy. Cząstek w części o mniejszej wielkości od wartości MMAD będzie znacznie więcej od liczby cząstek w części o większej wielkości od MMAD.

W terapii inhalacyjnej wykorzystujemy następujące inhalatory – pMDI, nebulizatory, SMLI oraz DPI. W wielu przypadkach nie ma wystarczających danych dotyczących rozkładu wielkości wytwarzanych cząstek i wydajności ich wytwarzania przez dany inhalator. Nie ma zwłaszcza informacji dotyczących charakterystyki chmury aerozolu stosowanego produktu leczniczego. Dotyczy to również inhalatorów pMDI jak i DPI z identycznymi aktywnymi molekułami. Chmury aerozolu wytwarzanego przez niemalże „tożsame” inhalatory mogą być na tyle różne (z powodu wielkości generowanych cząstek), że spodziewany efekt terapeutyczny może być zasadniczo odmienny (7). Określenie charakterystyki wytwarzanej chmury aerozolu leczniczego jest dość trudne, m.in. z powodu wielkości cząstek oraz wpływu na tę wielkość ich zlepiania się (agregacji) czy też wpływu na nie pary wodnej (odparowywania wody z powierzchni z cząstek hydrofobnych czy chłonięcie wody przez cząstki hydrofilne). Na generację aerozolu ma również wpływ sam chory. Wielu nie potrafi prawidłowo korzystać z jednego inhalatora, ale świetnie sobie radzi z innym. Wykonywanie ruchów nieskoordynowanych, zbyt szybkich gwałtownych może zniweczyć wytworzenie optymalnej chmury cząstek leczniczych.

Zmiana wzorca oddechowego ma ogromny wpływ na depozycję. Szybki oddech i gwałtowne przyspieszenie oddechu mogą znacznie zwiększyć udział inercji w osadzaniu cząstek aerozo-

lu. Depozycja cząstek może się na tyle zmienić, że zamiast poprawy efektywności klinicznej leku możemy zaobserwować zwiększenie częstości występowania objawów niepożądanych związanych z osadzaniem cząstek w okolicy krtani.

Zamiana inhalatora bez uwzględnienia wszystkich czynników związanych z chorym, jego fizjologią, procesem chorobowym, współistnieniem chorób np. neurologicznych może znacznie pogorszyć efektywność stosowanej terapii (7, 8).

Zatem czy możemy swobodnie zamieniać inhalatory? Nie jest to wskazane. W procesie rejestracji w EU

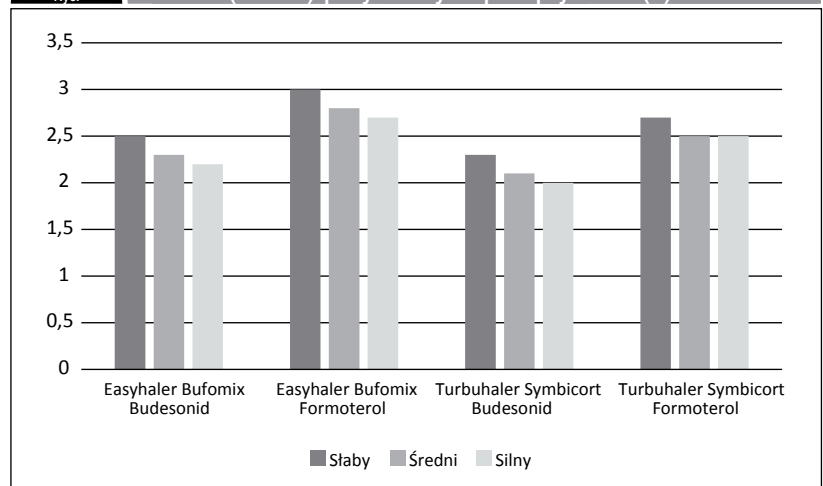
Prace nadesłano
04.11.2024
Zaakceptowano do
druku 11.12.2024

Konflikt interesów nie występuje.
Treści przedstawione w artykule są zgodne z zasadami Deklaracji Helsińskiej, dyrektywami EU oraz ujednoliconymi wymaganiami dla czasopism biomedycznych.

3

Ryc.

Wartość MMAD wybranych DPI wieloskładnikowych (w mm) przy różnych przepływach (6)



nie jest w ogóle badana możliwość zamieniania produktów inhalacyjnych między sobą. To nie jest wyłącznie podanie tej samej molekuly leczniczej np. budesonidu, flutykazonu, salmeterolu czy formoterolu. Każdy z tych produktów leczniczych jest udostępniany innym inhalatorem. Inhalatorem reagującym odmiennie

na siłę wdychu chorego, lepkość inhalowanego proszku leczniczego. Depozycja cząstek leczniczych różni się między nimi.

Przestawienie pacjentów na inny inhalator może pogorszyć ich przestrzeganie terapii i stosowanie się do zaleceń. Inhalatory obarczone są różnymi błędami stosowania, w tym błędami krytycznymi, takimi które czynią terapię inhalacyjną nieskuteczną. Dotyczy to zwłaszcza osób starszych (8). Pogorszenie adherencji jest spotykane zwłaszcza u pacjentów, którzy nie zgadzają się na zmianę inhalatorów.

Generyczne leki wziewne są terapeutycznie równoważne oryginalnym produktom referencyjnym, ale zwykle różnią się sposobem działania i urządzeniem do inhalacji (1). Taka zamiana może być wyłącznie dokonana przez lekarza posiadającego dogłębną znajomość fizjologii układu oddechowego, znającego się na wszelkich niuansach terapii inhalacyjnej. Nawet wówczas, gdy dochodzi to takiej zamiany, należy pamiętać o możliwości pogarszania się kontroli procesu chorobowego dróg oddechowych, co wykazano w badaniach klinicznych (9). ■

Piśmiennictwo: 1. Lavorini F, Braido F, Baiardini I, Blasi F, Canonica GW, Siaac S. Asthma and COPD: Interchangeable use of inhalers. A document of Italian Society of Allergy, Asthma and Clinical Immunology (SIAAIC) & Italian Society of Respiratory Medicine (SImeR). *Pulm Pharmacol Ther.* 2015;34:25-30. 2. Pirożyński M. Czy zamiana inhalatora jest dla chorego bezpieczna? *Alergia.* 2021(3):11-6. 3. Roche N, Scheuch G, Pritchard JN, Nopitsch-Mai C, Lakhani DA, Saluja B, et al. Patient Focus and Regulatory Considerations for Inhalation Device Design: Report from the 2015 IPAC-RS/ISAM Workshop. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv.* 2017;30(1):1-13. 4. Pirożyński M, Sosnowski TR. Inhalation devices: from basic science to practical use, innovative vs generic products. *Expert Opin Drug Deliv.* 2016;13(11):1559-71. 5. Sosnowski T, Pirożyński M. Podstawy teoretyczne aeroterapii. w: Pirożyński M, red. ABC Nebulizacji. Gdańsk: ViaMedica; 2015. str. 10-26. 6. Pirożyński M. Czy wartość MMAD wdychanego aerozolu ma wyłącznie znaczenie teoretyczne? *Alergia.* 2021;4:15-21. 7. Pirożyński M. Podstawy terapii inhalacyjnej – część 1. *Alergia.* 2023(3):4-8. 8. Pirożyński M. Terapia inhalacyjna u osób starszych. *Alergia.* 2023;2(96):4-8. 9. Gilbert I, Wada K, Burudpakdee C, Ghai C, Tan L. The Impact of a Forced Non-Medical Switch of Inhaled Respiratory Medication Among Patients with Asthma or Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Patient Survey on Experience with Switch, Therapy Satisfaction, and Disease Control. *Patient Prefer Adherence.* 2020;14:1463-75.



Szukaj nas pod adresem:
www.alergia.org.pl