

I device nella terapia inalatoria: focus su budesonide e formoterolo

The devices in inhalation therapy: focus on budesonide and formoterol



Claudio Micheletto

UOC Pneumologia, Ospedale Mater Salutis, Legnago (VR)

Parole chiave

Asma • Device • Spiromax®

Key words

Asthma • Device • Spiromax®

Ricevuto il 22-11-2016.

Accettato il 5-12-2016.

Riassunto

La terapia inalatoria rappresenta il cardine del trattamento farmacologico della Broncopneumopatia Cronica Ostruttiva (BPCO) e dell'asma bronchiale; tuttavia può risultare poco efficace se non assunta in maniera adeguata. I device più usati per la terapia delle malattie polmonari cronico-ostruttive sono gli spray predosati (*pressurized metered dose inhaler*, pMDI) e gli inalatori di polvere secca (*dry powder inhalers*, DPI). I pMDI hanno la loro criticità nella necessità di mantenere la coordinazione tra l'attuazione dello spray con l'inspirazione da parte del paziente. Per quanto riguarda i DPI, il paziente deve essere in grado di produrre un flusso inspiratorio sufficiente a mobilizzare il farmaco. Spiromax® è un nuovo inalatore a polveri secche, con il quale può essere somministrata la combinazione budesonide/formoterolo (B/F) nell'asma e nella BPCO. Numerosi studi hanno dimostrato che Spiromax® è un inalatore facile da usare, gradito dai pazienti ed assicura una buona deposizione a livello dell'apparato tracheobronchiale. L'efficacia clinica della combinazione B/F somministrata con Spiromax® è risultata sovrapponibile a quella della combinazione B/F somministrata con Turbohaler®, ma con una più rapida insorgenza dell'effetto broncodilatante a favore di Spiromax®.

Summary

The inhalation therapy is the mainstay of pharmacological treatment of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) and bronchial asthma, but it cannot be effective if not taken properly. The most widely used devices for the treatment of chronic obstructive pulmonary diseases are pressurized metered dose inhaler (pMDI) and dry powder inhalers (DPI). The pMDI have their criticality in the need to maintain coordination between the actuation of the spray with the inspiratory effort of the patient. As regarding the DPI, the patient should be able to produce a sufficient inspiratory flow to mobilize the drug. Spiromax® is a new dry powder inhaler for the inhalation of the combination budesonide/formoterol (B/F) for asthmatic and COPD patients. Several studies have shown that Spiromax® inhaler is easy to use and ensures a good deposition in the tracheobronchial tree. The clinical efficacy of the B/F combination administered with Spiromax® was similar to that of the B/F combination administered with Turbohaler®, but with a more rapid onset of the bronchodilator effect in favour of Spiromax®.

La terapia inalatoria rappresenta il cardine del trattamento farmacologico della Broncopneumopatia Cronica Ostruttiva (BPCO) e dell'asma bronchiale. A differenza della terapia orale o endovenosa, la terapia inalatoria consente di somministrare i farmaci direttamente nel lume delle vie aeree, ottenendo a questo livello concentrazioni consistenti del farmaco riducendone al minimo l'esposizione sistemica.

L'efficacia dei farmaci somministrati per via inalatoria può variare, però, in relazione alla differente formulazione e alle caratteristiche dei dispositivi usati per inalarli. Il successo della terapia inalatoria non dipende solamente dall'efficacia del farmaco, ma anche dalla disponibilità di inalatori facili da

usare e che assicurino elevate quantità del farmaco nell'apparato respiratorio¹.

Le evidenze cliniche più recenti, sottolineate dalle principali società scientifiche pneumologiche, richiamano l'attenzione

La terapia inalatoria consente di somministrare i farmaci direttamente nel lume delle vie aeree, ottenendo a questo livello concentrazioni consistenti del farmaco riducendone al minimo l'esposizione sistemica.

sul fatto che la terapia inalatoria può risultare poco o per niente efficace se non assun-



Claudio Micheletto
UOC Pneumologia, Ospedale Mater Salutis
via Gianella, 1
37045 Legnago (VR)
claudio.micheletto@aulsslegnago.it

ta in maniera adeguata, aspetto che si può verificare sia per le caratteristiche proprie degli inalatori sia per l'incapacità del paziente di eseguire correttamente le manovre necessarie per la giusta assunzione del farmaco ^{2,3}.

Si può affermare, quindi, che non si può parlare solo dell'efficacia delle singole molecole, ma delle combinazioni tra molecola ed inalatore.

Esistono differenti tipi di device per la somministrazione inalatoria dei farmaci usati nel trattamento dell'asma e della BPCO: i nebulizzatori, gli spray predosati (*pressurized metered dose inhaler*, pMDI) e gli inalatori di polvere secca (*dry powder inhalers*, DPI). I vantaggi e gli svantaggi di pMDI e DPI sono sintetizzati nelle Tabelle I e II.

Gli spray non richiedono flussi inspiratori elevati in quanto il farmaco è spinto dal propellente, ma per un corretto utilizzo necessitano di coordinazione tra inspirazione ed erogazione del farmaco.

Gli spray pre-dosati sono stati introdotti nella pratica clinica circa 50 anni fa e sono stati progressivamente migliorati, in particolare per quanto riguarda la velocità dell'erogazione, il diametro delle particelle, l'uso in soluzione anziché sospensione, ed i propellenti, che

Tabella I. Vantaggi e svantaggi degli pMDI.

Vantaggi
• Compatto, portatile, di piccole dimensioni
• Dose multipla
• Breve periodo di inalazione
• Riproducibilità della dose
• Nessuna preparazione del farmaco
• Basso rischio di contaminazione
Svantaggi
• Richiede coordinazione mano-respiro
• Dose/concentrazione fissa
• Reazione al propellente
• Impatto delle particelle nelle vie aeree superiori
• Alcuni non hanno un conta-dosi
• Il paziente deve essere in grado di eseguire le manovre richieste

Tabella II. Vantaggi e svantaggi dei DPI.

Vantaggi
• Piccoli e portatili
• Liberi da propellente
• Attivati con il respiro
• Prodotti con il contadosi
• Breve preparazione e tempo di somministrazione
Svantaggi
• Dipendenti dal flusso inspiratorio
• Poca consapevolezza del paziente della dose assunta
• Alta deposizione orofaringea
• Alcuni sono limitati dall'umidità dell'ambiente esterno

non sono più dannosi per l'ambiente. Gli spray non richiedono flussi inspiratori elevati in quanto il farmaco è spinto dal propellente, ma per un corretto utilizzo necessitano di coordinazione tra inspirazione ed erogazione del farmaco. Il limite maggiore rimane proprio la necessità di coordinare l'attuazione dello spray con l'inspirazione da parte del paziente ⁴. Le camere di inalazione, con le quali si possono usare gli spray, ottimizzano l'uso degli MDI in quanto riducono la necessità della coordinazione mano-respiro, migliorano il rapporto deposizione polmonare/deposizione orofaringea e diminuiscono il rischio di tosse riflessa. L'introduzione di nuove tecnologie e dispositivi inalatori ha consentito lo sviluppo di formulazioni pMDI in soluzione che permettono di ridurre le dimensioni delle particelle erogate e diminuire la velocità di erogazione. Gli MDI che usano come propellente gli Idrofluoroalcani (HFA) hanno migliorato la coordinazione mano/respiro in quanto la plume che fuoriesce dall'inalatore è meno veloce e questo offre al paziente un maggior tempo per effettuare una corretta inspirazione ⁵. Per le caratteristiche peculiari dei nuovi spray in formulazione HFA extrafine, in soluzione rispetto alle tradizionali sospensioni, è proponibile la riclassificazione in due sottogruppi, aventi differenti caratteristiche aerodinamiche e farmacocinetiche, che si riflettono sull'impatto sistemico e sulla praticità di utilizzo:

- MDI tradizionali;
- MDI che erogano particelle extrafini.

La formulazione in soluzione fornisce maggiori garanzie sulla riproducibilità della dose emessa e consente una distribuzione più omogenea del principio attivo. Lo sviluppo di particelle più piccole ha progressivamente migliorato la percentuale di deposizione polmonare, tanto da ottenere dei risultati migliori, ad esempio sulla reattività bronchiale, pur con dosi del farmaco più basse rispetto alle precedenti formulazioni in sospensione ⁶.

I DPI sono stati sviluppati nell'intenzione di prevenire gli errori dovuti alla mancanza di coordinazione.

I DPI sono stati sviluppati proprio nell'intenzione di prevenire gli errori dovuti alla mancanza di coordinazione. I DPI possono essere: 1) a singola dose, 2) multidose con dosi unitarie, 3) multidose con reservoir ed hanno eliminato, rispetto ai tradizionali spray, ogni necessità di coordinazione da parte del paziente, poiché consentono di assumere la dose del farmaco inspirando direttamente dall'inalatore ⁴. Il paziente deve tuttavia essere in grado di produrre un flusso inspiratorio sufficiente a mobilitare il farmaco e, per quanto il flusso minimo necessario sia molto modesto, può accadere che alcuni pazienti in fase di ostruzione respiratoria grave possano incontrare qualche difficoltà ^{7,8}. I dispositivi a polvere secca funzionano grazie all'interazione tra il flusso inspiratorio del paziente e la resistenza interna dell'erogatore, per generare una turbolenza sufficiente a disgregare

Tabella III. Resistenza al flusso d'aria di diversi DPI (da Atkins 2005¹¹ e Lavorini et al., 2016¹², mod.).

Inalatore	Resistenza H2O/l/s
• Rothaler®	0,015
• Spinhaler®	0,016
• Aerolizer®	0,028
• Spiromax®	0,031
• Diskus®	0,032
• Turbohaler®	0,035
• Handihaler®	0,042

la polvere che sarà poi inalata nei polmoni. L'efficacia di un dispositivo DPI è funzionale al flusso inspiratorio generato dal paziente. A parità di sforzo inspiratorio il dispositivo che genera al suo interno valori più elevati di Picco di Flusso Inspiratorio (PIF) garantisce erogazioni più precise e costanti di farmaco⁹.

Tale flusso deve essere sufficiente a determinare un frazionamento delle particelle che così possono raggiungere efficacemente l'apparato tracheo-bronchiale. Anche per i DPI come per gli MDI quanto maggiore è la quota di frazione respirabile del farmaco prodotta (5-2,5 µm) con il DPI tanto maggiore è la deposizione polmonare di farmaco ottenibile con quello specifico DPI¹⁰.

Gli inalatori a polvere secca hanno differenti resistenze interne; questo significa che il paziente deve inalare profondamente e forzatamente, fin dall'inizio dell'inalazione, per ricevere la dose corretta che è, di conseguenza, dipendente dal flusso. Questo è un aspetto particolarmente importante poiché la disaggregazione della polvere avviene all'interno dello stesso device per cui più veloce è il flusso, migliore sarà la qualità della dose emessa. Il flusso inspiratorio richiesto per rilasciare il farmaco nell'apparato respiratorio varia a seconda della resistenza del DPI, che può essere classificata rispetto al flusso inalatorio richiesto per produrre una caduta di pressione di 4KPa. I DPI sono considerati^{11 12} (Tabella III):

- a bassa resistenza (Diskhaler®, Aerolizer®, Breezhaler®) quando richiedono un flusso inspiratorio > 90 L/min;
- media resistenza (Diskus®, Turbohaler®, Spiromax®) quando richiedono un flusso inspiratorio tra 50-60 L/min;
- alta resistenza (Handihaler®, Twisthaler®) quando richiedono un flusso < 50 L/min. I DPI dotati di una resistenza particolarmente elevata possono essere utilizzati con difficoltà da pazienti che possono effettuare solo un modesto sforzo inspiratorio come bambini, anziani, pazienti severamente ostruiti.

Fattori che determinano la deposizione polmonare

Una terapia inalatoria efficace richiede un sistema di somministrazione che genera particelle del farmaco di una misura appropriata, che consenta il passaggio attraverso orofaringe e laringe e la deposizione nell'albero tracheobronchiale.

Il *diametro aerodinamico* è generalmente considerato il più importante fattore correlato alle particelle che determina la deposizione della terapia inalatoria.

Dopo essere entrate nella cavità orale, le particelle si depositano per impatto inerziale, sedimentazione gravitazionale e moto Browniano in modo dipendente dal diametro. Quando le particelle sono più grandi (> 5 µm) e sono somministrate ad alta velocità, hanno una maggiore probabilità di depositarsi per impatto inerziale in orofaringe ed essere successivamente deglutite.

Le particelle che sono < 5 µm hanno il maggior potenziale di depositarsi a livello polmonare, in particolare quelle < 1 µm si depositano per diffusione anche a livello alveolare.

Le particelle che sono < 5 µm hanno invece il maggior potenziale di depositarsi a livello polmonare, in particolare quelle < 1 µm si depositano per diffusione anche a livello alveolare. Le particelle di 4-5 µm si depositano primariamente nelle vie aeree bronchiali centrali, mentre le particelle più piccole rimangono nel flusso d'aria e sono trasportate nelle piccole vie aeree periferiche e nelle regioni alveolari. Nelle vie aeree periferiche i flussi sono ridotti e le particelle si depositano principalmente per sedimentazione¹³.

Gli aerosol con una elevata frazione di particolato fine hanno una alta probabilità di penetrare oltre le vie aeree superiori e di depositarsi nei polmoni.

La porzione di particelle di un aerosol che sono < 5 µm è generalmente definita come la *frazione di particolato fine* (FPF). Gli aerosol con una elevata FPF hanno una alta probabilità di penetrare oltre le vie aeree superiori e di depositarsi nei polmoni.

Il *diametro di massa mediana aerodinamica* (MMAD) divide a metà la distribuzione della misura dell'aerosol. È il diametro con il quale il 50% delle particelle di un aerosol è più grande ed il 50% è più piccolo.

L'efficienza dell'inalatore si misura pertanto sulla capacità di¹:

- produrre un'elevata quota di particelle con diametro aerodinamico compreso tra 5 e 0,5 µm;
- minimizzare gli effetti collaterali locali (orofaringe) e sistemici;
- produrre dosi riproducibili di farmaco nel tempo;
- consentire una buona conservazione del farmaco.

Strategie di trattamento dell'asma bronchiale e della BPCO

La terapia di combinazione con un corticosteroide inalatorio (ICS) e un broncodilatatore a lunga durata d'azione (LABA) è attualmente raccomandata per i

pazienti asmatici che hanno un controllo inadeguato, dal punto di vista sintomatologico e funzionale, con il solo ICS¹⁴. Molti studi hanno dimostrato che questo trattamento garantisce un più evidente miglioramento nel controllo dei sintomi asmatici rispetto all'incremento della dose degli ICS, oltre a ridurre i possibili eventi avversi determinati dall'incremento della dose degli ICS¹⁵⁻¹⁸. La terapia di combinazione è in grado da un lato di ridurre la flogosi bronchiale, caratteristica fondamentale dell'asma bronchiale, dall'altro di migliorare la sintomatologia per l'effetto broncodilatante.

Allo stesso tempo la terapia di combinazione con ICS/LABA ha dimostrato benefici nei pazienti affetti da BPCO, in particolare nei confronti delle riacutizzazioni, rispetto ai monocomponenti¹⁹⁻²³. La terapia di combinazione con ICS/LABA nella BPCO è attualmente indicata nei pazienti che presentano una severa ostruzione con un consistente rischio di riacutizzazioni, oppure nei soggetti affetti da una forma di overlap tra asma e BPCO²⁴. Inoltre la terapia di combinazione con un singolo inalatore è in grado di migliorare l'aderenza sia nell'asma che nella BPCO^{20,25}.

La combinazione a dosi fisse di budesonide e formoterolo fumarato (B/F), somministrati attraverso il device Turbohaler®, è stata la prima ad essere approvata per il trattamento dei pazienti con asma e BPCO²⁶⁻²⁸.

La terapia di combinazione è in grado da un lato di ridurre la flogosi bronchiale dall'altro di migliorare la sintomatologia per l'effetto broncodilatante.

Il formoterolo induce una broncodilatazione dose-correlata entro 5 minuti dall'assunzione, di entità e rapidità analoghe a quella prodotta da salbutamolo per la diffusione nella membrana plasmatica delle cellule muscolari lisce delle vie aeree, dove sono situati i recettori β_2 -adrenergici. Contemporaneamente, grazie alla porzione terminale idrofila della molecola, il farmaco si distribuisce in parte nella fase acquosa extracellulare dalla quale raggiunge il β_2 -adrenocettore, determinando in pochi minuti il rapido esordio dell'effetto broncodilatatore. Il formoterolo viene progressivamente rimosso dalla fase acquosa extracellulare, favorendo il rilascio costante di altro farmaco dalla membrana plasmatica e garantendo quindi una prolungata stimolazione recettoriale²⁶⁻²⁸.

Budesonide è un corticosteroide con potente e prolungata attività antinfiammatoria dovute all'alta affinità verso i recettori glucocorticoidi del tessuto bronchiale e alla prolungata ritenzione nel tessuto stesso.

B/F somministrati attraverso unico inalatore possono essere usati come terapia regolare di mantenimento per la prevenzione degli attacchi asmatici (terapia di mantenimento). Alternativamente, l'associazione B/F può essere usata sia come mantenimento che al bisogno, aumentando la dose per prevenire gli attacchi

asmatici (terapia di mantenimento ed al bisogno). Tale strategia, adattabile ed al bisogno, rispetto alla tradizionale terapia a dosi fisse di ICS/LABA ha dimostrato di essere più efficace nel ridurre le riacutizzazioni, pur con un dosaggio steroideo inferiore rispetto alla classica strategia, che prevede dosi fisse giornaliere²⁹⁻³¹.

Considerando le caratteristiche del formoterolo, la medesima strategia è stata proposta anche con l'associazione beclometasone/formoterolo³². Confrontata con beclometasone/formoterolo più salbutamolo al bisogno, l'uso di beclometasone/formoterolo sia come mantenimento che al bisogno ha aumentato significativamente il tempo alla prima esacerbazione e ridotto il rischio di esacerbazioni. Entrambi i trattamenti hanno migliorato la sintomatologia diurna e la funzionalità respiratoria³².

Conseguenze di una scarsa aderenza al trattamento inalatorio

I pazienti affetti da asma e BPCO in una elevata percentuale non usano correttamente i device che sono stati prescritti. Molti studi in *real life* hanno dimostrato che almeno il 76% di coloro che usano un MDI commette almeno un errore quando usano il loro inalatore³³. Inoltre, una percentuale variabile tra il 4-94% di coloro che usano un DPI non lo usa correttamente ed almeno il 25% non ha mai ricevuto una corretta educazione sulla tecnica inalatoria³⁴. L'uso scorretto della terapia inalatoria, in particolare dei ICS nei soggetti asmatici, comporta uno scarso controllo della malattia ed un notevole incremento dei costi complessivi, dovuti all'incremento degli accessi al Pronto Soccorso, delle visite mediche, delle ospedalizzazioni e degli giorni di inattività lavorativa³⁵.

I pazienti che non usano correttamente la terapia sono pertanto più a rischio di riacutizzazioni, con importanti conseguenze sulla loro qualità di vita e sulla spesa complessiva della malattia. La non aderenza all'uso corretto dell'inalatore, determina infatti una maggior perdita di attività lavorativa ed un maggior numero di ospedalizzazioni³⁶.

L'uso scorretto della terapia inalatoria comporta uno scarso controllo della malattia ed un notevole incremento dei costi complessivi.

Per migliorare il controllo complessivo delle malattie respiratorie cronico-ostruttive è pertanto fondamentale, oltre a farmaci efficaci, avere a disposizione device facili da usare e che consentano di ottimizzare la deposizione a livello dell'apparato tracheobronchiale. La riduzione degli errori da parte dei pazienti, tramite l'uso di device di più facile comprensione, può determinare un miglioramento dell'efficacia ed una riduzione degli eventi avversi^{37,38}.

Spiromax®

Spiromax® è un nuovo inalatore multidose di polvere secca con un meccanismo di erogazione intuitivo per il paziente, progettato per consentire una elevata deposizione del farmaco (Figura 1). Spiromax® (Teva Pharmaceutical Industries, Petach Tikva, Israel) rilascia una combinazione di budesonide e formoterolo (BF) allo stesso dosaggio di quella del Turbohaler®. Attualmente è approvato per l'uso nell'Unione Europea per il trattamento per l'asma negli adulti (≥ 18 anni) con asma e per i pazienti con BPCO nei quali è indicata una associazione di steroidi inalatori e broncodilatatori a lunga durata d'azione (ICS/LABA).

Il flusso d'aria che entra attraverso il dispositivo Spiromax® aerosolizza la formulazione in polvere, costituita da una miscela di polvere di lattosio ("carrier") e sostanze farmacologiche micronizzate, grazie alla tecnologia del ciclone separatore presente all'interno del device. La tecnologia del ciclone-separatore successivamente separa il farmaco dal carrier di lattosio. Il farmaco è disperso nel flusso inspiratorio prima che la dose lasci il device da dove è successivamente inalato nell'apparato respiratorio³⁹.

L'atto inalatorio del paziente provoca un passaggio di aria attraverso due condotti tangenziali situati sopra il boccaglio, e a sua volta attiva un secondo dispositivo dotato di una tecnologia denominata *cyclone separator* (separatore a ciclone), che consiste in una camera circolare all'interno della quale si crea una turbolenza

d'aria in grado di separare il lattosio (molecole di maggiori dimensioni) rispetto al farmaco inalatorio (molecole di minori dimensioni). Una volta creato il flusso di farmaco verso la bocca del paziente, le molecole di lattosio, più pesanti, si depositeranno prevalentemente nella bocca e nella gola, mentre il farmaco entrerà più in profondità nell'albero respiratorio, dove sarà sospinto verso le diramazioni bronchiali fini⁴⁰.

Il meccanismo del rilascio del farmaco con il Turbohaler® ha alcune significative differenze confrontate con Spiromax®. Nel caso del Turbohaler® la formulazione consiste di agglomerati di lattosio micronizzato/microfine con il farmaco micronizzato. La separazione del farmaco dall'eccepiante lattosio avviene attraverso la creazione di flussi turbolenti nei canali a spirale all'interno del *mouthpiece* del Turbohaler®. Successivamente la dose del farmaco lascia il boccaglio del device²⁶⁻²⁸.

Invece, nel caso di Spiromax®, un sistema meccanico, denominato *active metering*, prepara con precisione e ripetibilità una dose di agente inalatorio facendola passare da un serbatoio a imbuto contenente il farmaco fino all'apposito alloggiamento di inalazione. Questo passaggio non dipende dalla forza di gravità, ed è quindi reso possibile anche se l'inalatore non viene tenuto in posizione verticale. Tale capacità di Spiromax® è stata specificamente valutata. In particolare, il quantitativo di dose erogato dal dispositivo è rimasto invariato anche quando l'inalatore è stato utilizzato a diversi angoli di inclinazione dall'asse principale, da -90° a $+90^\circ$ ⁴⁰.

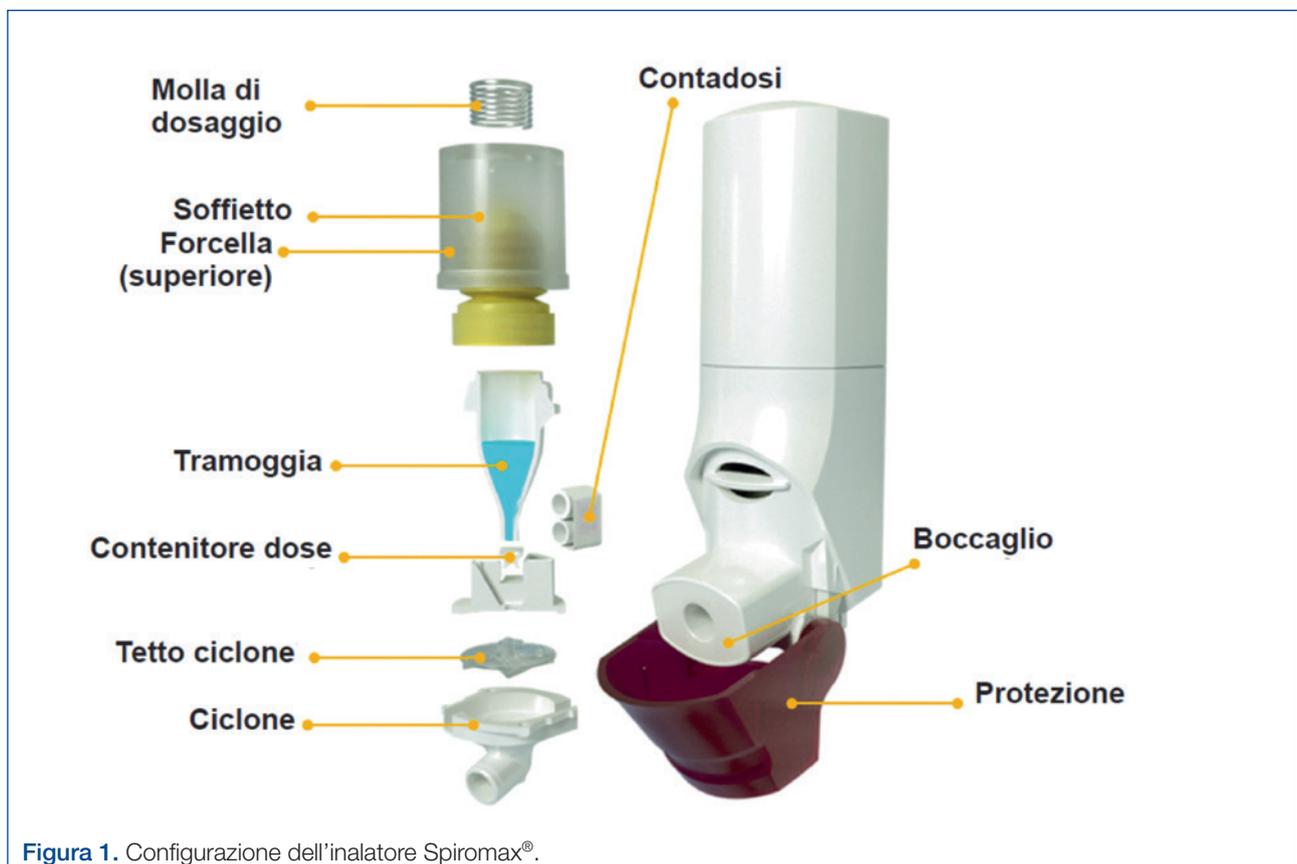


Figura 1. Configurazione dell'inalatore Spiromax®.

L'uso di DuoResp Spiromax® segue tre semplici passaggi: aprire, respirare e chiudere.

- **Aprire:** tenere lo Spiromax® con il cappuccio protettivo in basso e aprire il cappuccio piegandolo verso il basso finché non risulta completamente aperto e si avverte un clic.
- **Respirare:** posizionare il boccaglio tra i denti chiudendolo fra le labbra; non mordere il boccaglio dell'inalatore. Respirare vigorosamente e profondamente attraverso il boccaglio. Rimuovere lo Spiromax® dalla bocca e trattenere il respiro per 10 secondi o finché possibile per il paziente.
- **Chiudere:** espirare delicatamente e richiudere il cappuccio protettivo.

Confrontato con il device Turbohaler®, che richiede un numero di manovre maggiori per utilizzarlo, il device Spiromax® ha il vantaggio di essere più intuitivo e più facile da usare, visto che può essere pronto per l'uso dopo l'unica manovra di togliere il cappuccio dall'inalatore.

Spiromax® ha inoltre mostrato come la dose inalata dei due principi attivi BUD e FORM sia stata rilasciata in modo uniforme e costante durante tutta la vita dell'inalatore, suddivisa nelle fasi d'inizio, centrale e terminale. Tutte le dosi sono risultate all'interno dei limiti del dosaggio terapeutico appropriato (tra l'85% e il 115% della dose attesa) e anche all'interno dei limiti specificati dalla *European Pharmacopeia*⁴¹. La dose inalata è stata rilasciata in maniera uniforme e costante anche quando l'inalatore è stato esposto a variazioni di flusso inspiratorio, umidità e temperatura⁴⁰.

Picco di flusso inspiratorio mediante il dispositivo Spiromax®

Per valutare il picco di flusso inspiratorio (PIFR) e altri parametri di inalazione correlati, è stato effettuato uno studio con placebo, randomizzato e in aperto, su bambini e adolescenti con asma (età 6-17 anni), adulti con asma (età 18-45 anni), adulti con broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO) (età > 50 anni) e volontari sani (età 18-45 anni), attraverso il confronto tra l'inalazione con il dispositivo Spiromax® (contenente placebo) e l'inalazione con un inalatore a polvere secca multidose reperibile in commercio (contenente placebo)⁴².

In questi gruppi di soggetti è stato valutato anche l'impatto del potenziamento della formazione nella tecnica di inalazione mediante inalatore a polvere secca sulla velocità e sul volume di inalazione. I dati dello studio indicano che, a prescindere dall'età e dalla gravità della patologia sottostante, i bambini, gli adolescenti e gli adulti con asma, nonché i pazienti con BPCO, erano in grado di generare un flusso inspiratorio sufficiente attraverso il dispositivo Spiromax® simile a quello generato attraverso il dispositivo di inalazione a polvere secca multidose Turbohaler®.

Il PIFR medio generato dai pazienti con asma o BPCO era superiore ai 60 L/min, un valore di flusso con il quale entrambi i dispositivi studiati sono noti per erogare nell'apparato quantità paragonabili di farmaco. Pochissimi pazienti hanno avuto valori PIFR inferiori a 40 L/min e tra questi non è stato evidenziato alcun raggruppamento per età o gravità di malattia. Un training rinforzato, rispetto alla semplice lettura da parte dei partecipanti delle istruzioni per ciascun device, ha migliorato il PIF ed il volume di inalazione, soprattutto per i pazienti BPCO con flussi < 30 L/min che usavano il Turbohaler®.

In uno studio recentemente pubblicato è stato dimostrato come Spiromax® sia caratterizzato da una robusta consistenza nel rilascio della dose di particolato fine della sua combinazione farmacologica indipendentemente dai profili di flusso inspiratorio, garantendo un'alta dose di particolato fine anche in caso di bassi profili inalatori.

Inoltre, in uno studio recentemente pubblicato⁴³ è stato dimostrato come Spiromax® sia caratterizzato da una robusta consistenza nel rilascio della *Fine Particle Dose* (FPD) della sua combinazione farmacologica indipendentemente dai profili di flusso inspiratorio, garantendo un'alta FPD anche in caso di bassi profili inalatori. La stessa indipendenza dal flusso è stata dimostrata quando è stato analizzato il Diametro Aerodinamico di Massa⁴³.

Farmacocinetica dei farmaci somministrati con Spiromax®

Il primo obiettivo nello sviluppo dello Spiromax® è stato quello di dimostrare la non inferiorità con il Turbohaler®, in accordo con i requisiti dell'European Medicines Agency (EMA) per simili prodotti inalatori⁴⁰.

Il confronto di farmacocinetica dei due device è stato richiesto, con i seguenti criteri per la bioequivalenza: 90% dell'intervallo di confidenza (CI) per la media geometrica tra prodotti per la C_{max} e l'Area sotto la Curva (AUC) entro un range accettato di 0,8-1,25⁴⁴.

I precedenti studi di farmacocinetica avevano dimostrato che budesonide e formoterolo per via inalatoria sono rapidamente assorbiti, con concentrazioni plasmatiche massimali raggiunte entro 30 e 10 minuti rispettivamente^{26-28 45-47}.

Formoterolo è principalmente metabolizzato per via epatica ed una successiva eliminazione renale, mentre budesonide è metabolizzato dall'enzima CYP3A4, con una emivita plasmatica di 4 ore.

La farmacocinetica di budesonide e formoterolo, somministrati con Spiromax® è risultata assolutamente sovrapponibile a quella dei medesimi farmaci sommi-

nistrati con Turbohaler® 48. L'equivalenza è stata dimostrata senza l'uso del carbone (assorbimento complessivo post-inalazione) e con il carbone (assorbimento polmonare) per B/F Spiromax® 160/4,5 µg nei confronti di B/F Turbohaler® 200/6 µg e di B/F Spiromax® 320/9 µg nei confronti di B/F Turbohaler® 400/12 µg.

La farmacocinetica di budesonide e formoterolo, somministrati con Spiromax® è risultata assolutamente sovrapponibile a quella dei medesimi farmaci somministrati con Turbohaler®.

I parametri di farmacocinetica sono stati calcolati misurando le concentrazioni plasmatiche dei farmaci dai campioni ematici prelevati prima della somministrazione e sino a 24 ore, ad intervalli regolari, dalla prima assunzione. Non è stata rilevata alcuna differenza significativa tra trattamenti per quanto riguarda il t_{max} , sia per budesonide che per formoterolo. Una singola dose di BF Spiromax® è risultata ben tollerata ed il profilo di sicurezza è sovrapponibile a quello di BF somministrate con Turbohaler®.

Efficacia clinica di budesonide e formoterolo somministrati con Spiromax®

In uno studio condotto in pazienti asmatici, l'associazione BF 160/4,5 µg usata con Spiromax® si è dimostrata simile a BF 200/6 µg con il Turbohaler® in relazione all'efficacia e alla sicurezza in pazienti asmatici con un'età superiore ai 12 anni 49. Lo studio era randomizzato, in doppio cieco, della durata di 12 settimane dopo 14 giorni di run-in. Il miglioramento del Picco di Flusso Espiratorio (PEF) mattutino e serale, dei sintomi respiratori e del FEV₁ è risultato simile nei due gruppi di trattamento. Il trattamento con i due diversi device è risultato egualmente efficace anche per quanto riguarda il punteggio sintomatologico e l'uso di farmaci broncodilatatori al bisogno.

In questo studio, oltre alla valutazione clinica, ai pazienti arruolati veniva anche chiesto un feedback riguardante la prestazione e la convenienza dei due device, al momento dell'arruolamento e dopo 12 settimane, attraverso un questionario validato. Spiromax® è risultato superiore a Turbohaler® in tutte le domande riguardanti la performance, in particolare sugli aspetti riguardanti le "istruzioni d'uso", "durata dell'inalatore", "facilità di pulizia" e "facilità di presa durante l'uso". Alla fine dello studio i pazienti esprimevano, nel caso di Spiromax®, la maggior volontà a proseguire il trattamento con questo inalatore. Tale preferenza per Spiromax® potrebbe essere determinata dal ridotto numero di manovre richieste per la somministrazione del farmaco inalatorio. Anche l'incidenza degli eventi avversi è risultata simile nei due gruppi di trattamento: almeno un evento avverso, non necessariamente legato all'uso del farmaco, è stato riportato nel 39% dei pazienti del gruppo B/F Spiromax® e nel 35% del gruppo B/F Turbohaler®.

B/F Spiromax® si è pertanto dimostrato simile a B/F Turbohaler® per quanto riguarda l'efficacia e la sicurezza nel trattamento dell'asma bronchiale. I soggetti partecipanti hanno tuttavia indicato una preferenza maggiore per Spiromax®, in particolare per la semplicità d'uso, e questo potrebbe incidere sull'aderenza a lungo termine.

Insorgenza d'azione di B/F Spiromax®

L'effetto broncodilatante acuto del formoterolo, combinato con budesonide e somministrato con Spiromax®, è risultato più veloce di quello ottenibile con B/F somministrato con Turbohaler® in un gruppo di pazienti affetti da BPCO moderata-grave 50.

L'effetto broncodilatante acuto del formoterolo, combinato con budesonide e somministrato con Spiromax®, è risultato più veloce di quello ottenibile con B/F somministrato con Turbohaler® in un gruppo di pazienti affetti da BPCO moderata-grave.

Tutti i 16 soggetti arruolati sono stati sottoposti in giorni differenti ad una inalazione di BF 320/9 µg con Spiromax® oppure ad una inalazione di B/F 320/9 µg con Turbohaler®. La funzionalità respiratoria (FEV₁) è stata eseguita in condizioni basali e successivamente dopo 5, 10, 15, 20, 30 minuti dalla singola inalazione. L'incremento del FEV₁ dopo 5 minuti è risultato di 146,25 ± 30,23 dopo B/F Turbohaler® e di 188,75 ± 29,78 per B/F Spiromax®. L'incremento è risultato statisticamente superiore per B/F Spiromax® rispetto a B/F Turbohaler® (p < 0,001). Il tempo necessario per raggiungere un aumento del FEV₁ >12% è significativamente più breve per BF Spiromax® rispetto a BF Turbohaler®.

La rapida insorgenza d'azione può rappresentare un significativo beneficio per i pazienti affetti da BPCO, i cui sintomi possono variare nel corso della giornata e generalmente sono molto frequenti al risveglio.

Durante il periodo di osservazione dopo la somministrazione di B/F con i due inalatori, non è stata osservata una riduzione della saturazione di O₂ periferica né un incremento della frequenza cardiaca.

Soddisfazione nei confronti di Spiromax®

Alcuni studi sono stati ideati per valutare la soddisfazione dei pazienti nei confronti di Spiromax®, confrontato con altri DPI. In volontari adulti sani è stata valutata la preferenza e la soddisfazione dei partecipanti nei confronti di Spiromax®, Easyhaler® e Turbohaler® 51. Ogni partecipante aveva la possibilità di valutare separatamente ogni singolo inalatore, con sequenze diverse. Ogni inalatore, che non conteneva farmaci o ecci-

pienti, è stato valutato in tre fasi: 1) uso intuitivo (senza istruzioni), 2) dopo aver letto il foglietto illustrativo, 3) dopo aver ricevuto istruzioni dettagliate da personale sanitario. Spiromax® è stato usato correttamente dal 37,5% e dal 93,3% nelle fasi 1 e 2 rispettivamente, confrontato con il 0% e 58,3% con Easyhaler® e 9,2% e 76,7% con Turbohaler®. Tutti i tre device sono stati usati correttamente in una elevata percentuale dopo la terza fase (> 95%). L'errore più comune riportato con Spiromax® era relativo al posizionamento del device da parte del paziente. Spiromax®, Easyhaler® e Turbohaler® sono stati giudicati il "più facile device da usare" nel 73,1% 12,6% e 14,3% rispettivamente.

In uno studio condotto su 80 pazienti con asma o BPCO in 9 paesi europei circa tre-quarti (74%) hanno percepito Spiromax® come l'inalatore ideale⁵². Anche in questa esperienza il 76% dei pazienti è riuscito ad usare l'inalatore correttamente senza ricevere alcuna istruzione. Le principali motivazioni che hanno portato i soggetti intervistati a considerarlo un inalatore ideale sono risultate: migliore meccanismo di apertura in una sola semplice manovra, anziché migliore comprensione del meccanismo e migliore conta dosi.

Conclusioni

La sintomatologia nei soggetti asmatici e nei soggetti BPCO è spesso non controllata, nonostante un adeguato trattamento inalatorio. Numerose cause determinano questo controllo non ottimale, tra queste una scarsa tecnica inalatoria. I pazienti spesso non sanno usare correttamente il device che è stato a loro prescritto, con conseguente incremento delle riacutizzazioni, delle visite d'emergenza, delle ospedalizzazioni e delle giornate di inattività. Per questo la ricerca ha proposto, oltre a molecole efficaci, dei device inalatori che siano semplici da usare, di facile comprensione da parte del paziente e che, nello stesso tempo, assicurino una elevata deposizione a livello dell'apparato tracheobronchiale.

Gli studi hanno dimostrato che Spiromax® è facile da usare, con una sola manovra, ed è stato gradito dai pazienti, che velocemente ne comprendono le modalità di uso.

Spiromax® è un nuovo inalatore a polveri secche per l'uso della combinazione budesonide/formoterolo nell'asma e nella BPCO. Gli studi hanno innanzitutto dimostrato che è facile da usare, con una sola manovra, ed è stato gradito dai pazienti, che velocemente ne comprendono le modalità di uso.

Gli studi clinici hanno poi dimostrato una sovrapposizione dell'efficacia della combinazione budesonide/formoterolo somministrata con Spiromax® rispetto alla medesima combinazione somministrata con il Turbohaler®. Anche il profilo di tollerabilità è risultato sovrapponibile.

Le caratteristiche dell'inalatore hanno infine consentito, nei confronti di Turbohaler®, una amplificazione dell'effetto

broncodilatante acuto, dimostrato già dopo cinque minuti in pazienti affetti da BPCO di grado moderato severo.

Bibliografia

- 1 Laube BL, Janssens HM, de Jongh FH, et al. *What the pulmonary specialist should know about the new inhalation therapies*. Eur Respir J 2011;37:1308-31.
- 2 Giraud V, Allaert FA. *Improved asthma control with breath-actuated pressurized metered dose inhaler (pMDI): the SYSTER survey*. Eur Rev Med Pharmacol Sci 2009;13:323-30.
- 3 Duerden M, Price D. *Training issues in the use of inhalers*. Dis Manage Health Outcomes 2001;9:75-87.
- 4 Myers TR. *The science guiding selection of an aerosol delivery device*. Respir Care 2013;58:1963-73.
- 5 Leach CL, Davidson PJ, Hasselquist BE, Boudreau RJ. *Influence of particle size and patient dosing technique on lung deposition of HFA-beclomethasone for a metered dose inhaler*. J Aerosol Med 2005;18:379-85.
- 6 Micheletto C, Guerriero M, Tognella S, Dal Negro RW. *Effects of HFA- and CFC-beclomethasone dipropionate on the bronchial response to methacholine in mild asthma*. Respir Med 2005;99:850-5.
- 7 Chrystyn H. *Is inhalation rate important for a dry powder inhaler? Using the In-Check Dial to identify these rates*. Respir Med 2003;97:181-7.
- 8 de Boer AH, Bolhuis GK, Gjaltema D, Hagedoorn P. *Inhalation characteristics and their effects on in vitro drug delivery from dry powder inhalers: part 3: the effect of flow increase rate (FIR) on the in vitro drug release from the Pulmicort 200 Turbuhaler*. Int J Pharm 1997;153:67-7.
- 9 Clark AR, Hollingworth AM. *The relationship between powder inhaler resistance and peak inspiratory conditions in healthy volunteers – implications for in vitro testing*. J Aerosol Med 1993;6:99-110.
- 10 Kamin WES, Genz T, Roeder S, et al. *Mass output and particle size distribution of glucocorticoids emitted from different inhalation devices depending on various inspiratory parameters*. J Aerosol Med 2002;15:65-73.
- 11 Atkins PJ. *Dry powder inhalers: an overview*. Respir Care 2005;10:1304-12.
- 12 Lavorini F, Mannini C, Chellini E, Fontana GA. *Optimising inhaled pharmacotherapy for elderly patients with chronic obstructive pulmonary disease: the importance of delivery devices*. Drug Aging 2016;33:461-73.
- 13 Labris NR, Dolovich MB. *Pulmonary drug delivery. Part I: physiological factors affecting therapeutic effectiveness of aerosolized medications*. Br J Clin Pharmacol 2003;5:588-99.
- 14 Global Initiative for Asthma. *Global strategy for the asthma management and prevention*. Available at: http://www.ginasthma.org/local/uploads/files/GINA_Report_2014.pdf.
- 15 Bateman ED, Bantje TA, João Gomes M, et al. *Combination therapy with single inhaler budesonide/formoterol compared with high dose of fluticasone propionate alone in patients with moderate persistent asthma*. Am J Respir Med 2003;2:275-81.
- 16 Ducharme FM, Ni Chroinin M, Greenstone I, Lasserson TJ. *Addition of long-acting beta2-agonists to inhaled corticosteroids versus same dose inhaled corticosteroids for chronic asthma in adults and children*. Cochrane Database Syst Rev 2010;5:CD005535.
- 17 Laloo UG, Malolepszy J, Kozma D, et al. *Budesonide and formoterol in a single inhaler improves asthma control compared with increasing the dose of corticosteroid in adults with mild-to-moderate asthma*. Chest 2003;123:1480-7.
- 18 Pauwels RA, Löfdahl CG, Postma DS, et al.; Formoterol and Corticosteroids Establishing Therapy (FACET) International Study Group. *Effect of inhaled formoterol and budesonide on exacerbations of asthma*. N Engl J Med 1997;337:1405-11.

- 19 Celli BR, Thomas NE, Anderson JA, et al. *Effect of pharmacotherapy on rate of decline of lung function in chronic obstructive pulmonary disease: results from the TORCH study*. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;178:332-8.
- 20 Mapel DW, Hurley JS, Dalal AA, Blanchette CM. *The role of combination inhaled corticosteroid/long-acting beta-agonist therapy in COPD management*. *Prim Care Respir J* 2010;19:93-103.
- 21 Nannini LJ, Lasserson TJ, Poole P. *Combined corticosteroid and long-acting beta(2)-agonist in one inhaler versus long-acting beta(2)-agonists for chronic obstructive pulmonary disease*. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;9:CD006829.
- 22 Rennard SI, Tashkin DP, McElhattan J, et al. *Efficacy and tolerability of budesonide/formoterol in one hydrofluoroalkane pressurized metered-dose inhaler in patients with chronic obstructive pulmonary disease: results from a 1-year randomized controlled clinical trial*. *Drugs* 2009;69:549-65.
- 23 Tashkin DP, Rennard SI, Martin P, et al. *Efficacy and safety of budesonide and formoterol in one pressurized metered-dose inhaler in patients with moderate to very severe chronic obstructive pulmonary disease: results of a 6-month randomized clinical trial*. *Drugs* 2008;68:1975-2000.
- 24 Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. *Global strategy for diagnosis, management, and prevention of COPD*. Available at: http://www.goldcopd.org/uploads/users/files/GOLD_Report2014_Feb07.pdf
- 25 Rosenhall L, Elvstrand A, Tilling B, et al. *One-year safety and efficacy of budesonide/formoterol in a single inhaler for the treatment of asthma*. *Respir Med* 2003;97:702-8.
- 26 AstraZeneca. *Symbicort Turbuhaler 100/6, inhalation powder: summary of product characteristics*. Available at: <http://www.medicines.org.uk/emc/medicine/4820/SPC/>
- 27 AstraZeneca. *Symbicort Turbuhaler 200/6, inhalation powder: summary of product characteristics*. Available at: <http://www.medicines.org.uk/emc/medicine/4821/SPC/>
- 28 AstraZeneca. *Symbicort Turbuhaler 400/12, inhalation powder: summary of product characteristics*. Available at: <http://www.medicines.org.uk/emc/medicine/11882/SPC/>
- 29 O'Byrne P, Bisgaard H, Godard PP, et al. *Budesonide/formoterol combination therapy as both maintenance and reliever medication in asthma*. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;171:129-36.
- 30 Rabe KF, Pizzichini E, Stallberg B, et al. *Budesonide/formoterol in a single inhaler for maintenance and relief in mild-to-moderate asthma*. *Chest* 2006;129:246-56.
- 31 Bousquet J, Boulet L-P, Peters MJ, et al. *Budesonide/formoterol for maintenance and relief in uncontrolled asthma vs high-dose salmeterol/fluticasone*. *Respir Med* 2007;101:2437-46.
- 32 Papi A, Corradi M, Pigeon-Francisco C, et al. *Beclomethasone-formoterol as maintenance and reliever treatment in patients with asthma: a double-blind, randomized controlled trial*. *Lancet Resp Med* 2013;1:23-31.
- 33 Molimard M, Raherson C, Lignot M, et al. *Assessment of handling of inhaler devices in real life: an observational study in 3811 patients in primary care*. *J Aerosol Med* 2003;16:249-54.
- 34 Lavorini F, Magnan A, Dubus JC, et al. *Effect of incorrect use of dry powder inhalers on management of patients with asthma and COPD*. *Respir Med* 2008;102:593-604.
- 35 Giraud V, Roche N. *Misuse of corticosteroid metered-dose inhaler is associated with decreased asthma stability*. *Eur Resp J* 2002;19:246-51.
- 36 Roggeri A, Micheletto C, Roggeri DP. *Inhalation errors due to device switch in patients with chronic obstructive pulmonary disease and asthma: critical health and economic issues*. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2016;11:597-602.
- 37 Darba J, Ramirez G, Gómez S, et al. *Estimating the economic consequences of an increased medication compliance due to a potential improvement of the inhaler technique with Spiromax® compared with Turbuhaler® in moderate to severe patients with COPD in Spain*. *Value Health* 2015;18:A348.
- 38 Torvinen S, Nicolai J, Pulimeno S, et al. *The budget impact of DuoResp® Spiromax® compared with commonly prescribed dry powder inhalers for the management of asthma and chronic obstructive pulmonary disease in Italy: estimated impact of inhalation technique*. *Value Health* 2015;18:A496.
- 39 Pharmaceuticals Ltd. *Data on file*. 2013.
- 40 Canonica GW, Arp J, Keegstra JR, Crystyn H. *Spiromax, a nex dry powder inhaler: dose consistency under simulated real-world conditions*. *J Aerosol Med and Pulm Drug Deliv* 2015;28:309-19.
- 41 European Medicines Agency. *Committee for Medicinal Products for Human Use – guideline on the investigation of bioequivalence*. Available at: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2010/01/WC500070039.
- 42 Azouz W, Chetcuti P, Hosker H, et al. *Inhalation characteristics of asthma patients, COPD patients and healthy volunteers with the Spiromax® and Turbuhaler® devices: a randomised, crossover study*. *BMC Pulmonary Medicine* 2015;15:47.
- 43 Chrystyn H, Safioti G, Keegstra JR, Gopalan G. *Effect of inhalation profile and throat geometry on predicted lung deposition of budesonide and formoterol (BF) in COPD: an in-vitro comparison of Spiromax with turbuhaler*. *Int J Pharmaceutics* 2015;491:268-76.
- 44 Balthasar JP. *Bioequivalence and bioequivalency testing*. *Am J Pharm Educ* 2014;63:194-8.
- 45 Teva Pharmaceuticals Ltd. *DuoResp Spiromax 160 micrograms/4.5 micrograms inhalation powder - summary of product characteristics*. Available at: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002348/WC500167182.
- 46 Teva Pharmaceuticals Ltd. *DuoResp Spiromax 320 micrograms/9 micrograms inhalation powder – summary of product characteristics*. Available at: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002348/WC500167182.
- 47 Fink JB, Rubin BK. *Problems with inhaler use: a call for improved clinician and patient education*. *Respir Care* 2005;50:1360-74, discussion 1374-75.
- 48 Weisfield L, Shu Y, Shah TP. *Bioequivalence of budesonide plus formoterol (BF) Spiromax® and BF Turbuhaler® (with and without charcoal block) in healthy volunteers*. *Int J Clin Pharmacol Therap* 2015;53:593-602.
- 49 Virchow JC, Rodriguez-Roisin R, Papi A, et al. *A randomized, double-blinded, double-dummy efficacy and safety study of budesonide-formoterol Spiromax® compared to budesonide-formoterol Turbuhaler® in adults and adolescents with persistent asthma*. *BMC Pulm Med* 2016;16:42-53.
- 50 Cazzola M, Ora J, Di Paolo A, et al. *Onset of action of budesonide/formoterol Spiromax® compared with budesonide/formoterol Turbuhaler® in patients with COPD*. *Pulm Pharmacol Ther* 2016;39:48-53.
- 51 Sandler N, Hollander J, Langstrom D, et al. *Evaluation of inhaler handling-errors, inhaler perception and preference with Spiromax, Easyhaler and Turbuhaler devices among healthy Finnish volunteers: a single site, single visit crossover study (Finhaler)*. *BMJ Open Res* 2016;3:e000119.
- 52 Plusa T, Bijos P. *Features of an ideal inhaler in testing a new inhaler device*. *Int Rev Allergol Clin Immunol Family Med* 2015;21:21-5.

L'Autore dichiara di non avere alcun conflitto di interesse con l'argomento trattato nell'articolo.