



Combinatiile fixe de substante active, provocari ale industriei farmaceutice

Nomenclatorul ANMDM prescurtează combinațiile fixe sub denumirea „combinații”. Prescurtarea este utilă în discursul informal, însă poate cauza neclarități atunci când precizia comunicării este importantă. Din punct de vedere al autorităților de reglementare, „combinațiile” sunt de fapt FDC FPP-uri, care la rândul lor fac parte din categoria mai largă a Produselor Combinații¹.

Conf. Dr. Farm. Gabriel ȘARAMEȚ - UMF Carol Davila București

FDC FPP înseamnă Fixed Dose Combination Finished Pharmaceutical Product, adică un medicament finit, care a trecut prin toate fazele fabricației, inclusiv condiționarea în ambalajul final și etichetarea, conținând două sau mai multe ingrediente farmaceutice active (API) într-un raport fix al dozelor. În continuare vom folosi prescurtarea FDC.

Este util de a vedea care sunt beneficiile și neajunsurile utilizării FDC-urilor. Spațiul ne permite doar să enumerăm câteva din acestea; avantaje: sinergia între substanțele active, posibilitatea anulării reciproce a reacțiilor adverse, costuri mai mici de fabricație, simplificarea logisticii de distribuție, scăderea apariției rezistenței la antibiotice, simplificarea terapiei, creșterea complianței, scăderea erorilor de medicație; dezavantaje: complicarea (sau imposibilitatea) terapiei personalizate, posibilitatea sumării efectelor adverse. Pentru a obține cât mai multe din aceste avantaje cu cât mai puține dezavantaje, reglementarea implică aspecte specifice FDC.

O scurtă privire spre trecut ne arată că medicamentele – combinații au o istorie cel puțin la fel de tumultuoasă ca medicamentele în general. De-a lungul timpului s-au făcut afirmații extraordinare referitoare la produse și preparate farmaceutice, uneori din neștiință, de cele mai multe ori intenționat. Firește, produsele cu mai mult de un ingredient au fost în mod deosebit prezentate ca miraculoase, pe de-o parte datorită

„misterului” sau secretului compoziției, pe de altă parte datorită faptului că utilizarea mai multor ingrediente permitea obținerea de false rezultate. De altfel acest mod de abordare este încă larg întâlnit pe piețele mai puțin sau deloc reglementate – a se vedea exemplele unor suplimente.

Pe piața medicamentelor, lucrurile stau însă diferit. La momentul elaborării acestui articol, ANMDM listează în nomenclator² 155 de FDC plus o categorie mai largă de „combinații” cu un total de 5582 înregistrări; majoritatea acestora (1238) sunt „combinații”. Conform criteriului ATC, primele trei sisteme abordate sunt cardiovascular (2926), sânge și organe hematopoietice (712) și sistemul nervos central (655). Ca formă farmaceutică, comprimatele sunt majoritare (4053), urmate de soluțiile de dializă peritoneală (315) și capsule (235). În total apar 262 coduri unice ATC. Primele trei cele mai frecvente (849 produse) sunt toate din categoria C09DAxx (sartani și diuretice).

Autoritățile de reglementare trebuie să ia în calcul un mare număr de factori atunci când se solicită înregistrarea unui FDC³. Situațiile pot fi foarte diferite: copie (generic) a unui FDC existent, FDC reprezintă o combinație terapeutică utilizată a altor FPP, FDC conține API cu eficacitate și siguranță cunoscută, însă care n-au mai fost folosite în combinație pentru indicația respectivă au fost folosite în alte doze, sau FDC conține una sau mai multe substanțe noi; firește, complexitatea documentației depuse va

crește de la o situație la alta.

Din punct de vedere al calității, cerințele sunt similare cu produsele clasice. Din punct de vedere medical dosarul trebuie să pună în balanță avantajele și dezavantajele produsului (e.g. creșterea eficienței vs creșterea toxicității). Biodisponibilitatea nu poate fi mai redusă decât a componentelor, însă o creștere a acesteia poate fi unul din avantajele importante ale FDC. Ghidurile europene enumeră și alte criterii care pot fi luate în considerare, cum sunt costul mai redus al combinației și îmbunătățirea acoperirii unei zone geografice cu un produs necesar.

Din punct de vedere științific, o serie de factori medicali trebuie luați în considerare: existența unui motiv medical pentru combinarea substanțelor active; existența unui grup clar de pacienți pentru care această combinație reprezintă o terapie corespunzătoare - cu cât grupul este mai mare, cu atât argumentul mai puternic; eficacitatea mai mare a combinației decât a componentelor la același dozaj; scăderea incidenței reacțiilor adverse, mai ales când acestea sunt serioase; scăderea rezistenței la antibiotice; una din substanțe crește acțiunea alteia; substanțele au farmacocinetici și/sau farmacodinamii compatibile; terapia este simplificată, mai ales când terapia existentă este complexă; una din componente are rolul de a scădea abuzul unei alte componente; componentele sunt compatibile sau formularea a rezolvat corespunzător incompatibilitățile. Alți factori, mai greu de evaluat sunt: comodi-

tatea pentru medici și pacienți, complianță crescută, simplificarea logisticii de distribuție, costul mai scăzut. Datorită argumentelor enumerate, combinațiile fixe au început să fie din ce în ce mai folosite de exemplu, de cardiologi în tratamentul hipertensiunii arteriale. Actualmente se consideră că circa 75% dintre pacienții hipertensivi necesită cel puțin 2 medicamente pentru un control adecvat al valorilor tensionale. Combinațiile fixe aduc multiple beneficii în tratamentul antihipertensiv, cele mai apreciate fiind creșterea complianței pacientului, eliminarea unor reacții adverse și blocarea simultană a mai multor verigi patogenice ale hipertensiunii arteriale⁴.

Pot exista și argumente împotriva unui FDC. Printre acestea se pot număra: necesitatea individualizării dozelor (fie la un pacient, fie pentru o anumită etapă a tratamentului); interacțiuni farmacocinetice nefavorabile între componente; necesitatea ajustării dozajului la anumite populații (vârstnici, disfuncții renale sau hepatice); dimensiune fizică mare a produsului, care îngreunează înghițirea.

Din punct de vedere al fabricației, se aplică regulile obișnuite de bună practică de fabricație. Atenție specială atât în timpul formulării cât și fabricației trebuie acordată unor aspecte specifice FDC: compatibilitatea substanțelor active între ele și cu excipienții; degradarea acestora în condiții de stres atunci când sunt puse împreună; uniformitatea materialului înainte de divizare; proceduri analitice de dozare a componentelor din amestec; teste de dizolvare corespunzătoare pentru combinație, șamd.

Condițiile de calitate se aplică de regulă luând în considerare situația cea mai defavorabilă: limitele de impurități se raportează la substanța activă respectivă, nu la total, perioada de valabilitate se stabilește față de componenta cea mai instabilă, precizia este dată de componenta în cea mai mică cantitate.

Din punct de vedere al biodisponibilității și bioechivalenței FDC trebuie, în principiu, să prezinte caracteristici cel puțin la fel de bune ca și componentele individuale; biodisponibilitatea poate fi diferită în cazuri speciale, intenționate. Un capitol defavorabil FDC în general este zona biowaiver-urilor. Prin biowaiver se înțelege acordul autorității de reglementare de a renunța la studiile scumpe in vivo în situații bine determinate

și a le înlocui cu un test de dizolvare in vitro. Ca regulă generală, biowaiver-urile sunt privilegii cu circumspecție în cazul FDC, deoarece nu există ghiduri, reglementări sau modele care să descrie modul în care interacțiunea chimică sau farmacocinetică între substanțele active afectează biodisponibilitatea. Excepții de la regula generală pot fi întâlnite în situațiile cele mai favorabile, cu substanțe active bine cunoscute, din grupa I BCS⁵ (cu solubilitate și permeabilitate bună).

Pentru eficacitate, cerințele sunt la fel de înalte. Avantajele presupuse trebuie confirmate de studii științifice de eficacitate. Atunci când un FDC ameliorează mai multe simptome ale unei boli, acestea trebuie să apară simultan pentru ca produsul să poată fi considerat rațional. Este posibil ca studiile de eficiență să nu trebuiască făcute separat pentru fiecare componentă; de exemplu, acidul clavulanic are individual prea puțină activitate antimicrobiană, însă îmbunătățește eficiența antibioticelor betalactamice. Dacă FDC este prezent în mai multe concentrații, studiile trebuie să documenteze eficiența fiecărei astfel de concentrații.

Studiile nu trebuie să fie neapărat noi și originale, mai ales în situațiile în care experimentarea pe componente individuale ar fi ne-etică.

În general, se dorește evitarea interacțiunilor farmacocinetice sau farmacodinamice între componentele FDC; excepții sunt posibile atunci când aduc beneficii – e.g. ritonavir-ul crește activitatea inhibitorilor de protează.

Din punctul de vedere al eficacității pot apărea trei tipuri de rezultate: de superioritate (față de componentele individuale), de echivalență și de non-inferioritate. Produsele de comparație se aleg cu mare atenție și comparația se face pentru fiecare efect propus, separat: e.g. dacă se susține că

FDC afectează mai puțin măduva osoasă la eficacitate similară, se vor cere rezultate de non-inferioritate pentru eficacitate și de superioritate pentru siguranță.

Un alt aspect important este cel al formulării. FDC ridică probleme suplimentare față de produsele cu o singură substanță activă. Pe lângă problemele descrise mai sus, apar unele farmacotehnice. Interacțiunile din timpul fabricației și conservării cresc nevoia de predicții și studii de stabilitate mai pretențioase, calorimetria DSC fiind o unealtă valoroasă. Datorită dimensiunii maxime limitate a unor forme farmaceutice, în special cele orale, disponibilul de excipienți este adesea redus (uneori chiar critic) în cazul FDC, mai ales ale celor care conțin doze mai mari de substanțe active. Proiectarea formei farmaceutice este mai laborioasă – sunt preferate planurile experimentale complete în defavoarea celor fracționate; metodologia este altfel similară, bazată pe proiecte multifactoriale. Farmacotehnic, poate fi o provocare obținerea unui amestec omogen de substanțe active, mai ales atunci când atât concentrațiile cât și distribuțiile granulometrice ale produselor sunt diferite.

Desigur, problematica expusă nu epuizează nici pe departe subiectul FDC FPP, fiind menită doar să creeze o perspectivă asupra unei zone complexe a pieței farmaceutice.

În încheiere, produsele farmaceutice cu combinații fixe de substanțe active sunt în prezent o opțiune atrăgătoare pentru toți actorii din domeniul sănătății, prezentând eficiență și siguranță cel puțin comparabilă cu formele clasice împreună cu o serie de avantaje, și fiind din ce în ce mai mult folosite pentru combaterea unor probleme de sănătate grave des întâlnite cum sunt hipertensiunea arterială, diabet, HIV, tuberculoză și alte infecții, hepatita C. ■

Bibliografie

- 1 - CFR - Code of Federal Regulations Title 21, <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfcfr/CFRSearch.cfm?fr=3.2> (accesat 05.04.2015)
- 2 - http://193.169.156.200/app/nom1/anm_list.asp, (accesat 05.04.2015), datele prezintă o imprecizie datorată formatului nomenclatorului
- 3 - World Health Organization WHO Technical Report Series, No. 929, 2005, Annex 5 Guidelines for registration of fixed-dose combination medicinal products, <http://apps.who.int/medicinedocs/documents/s19979en/s19979en.pdf>
- 4 - Gradman A.H. et al., J Am Soc Hypertens.2010;4(1):42-50
- 5 - Biopharmaceutical Classification System