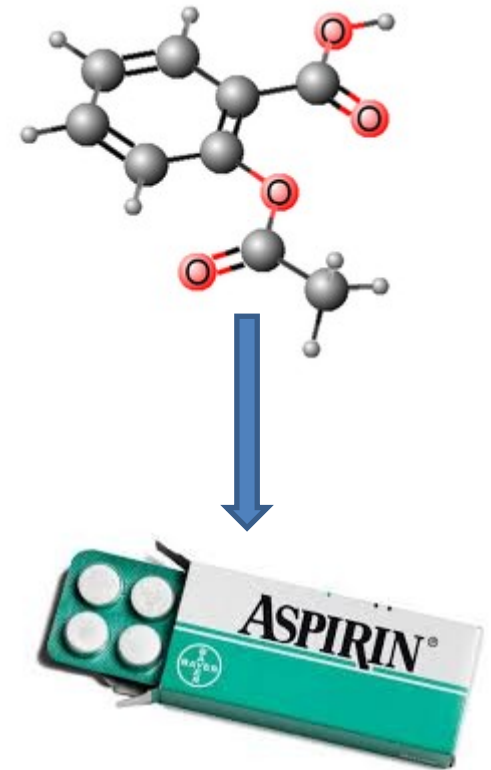


Životní cyklus léčivého přípravku

1. Laboratorní výzkum
2. Preklinické hodnocení
3. Klinické hodnocení
4. Registrace
5. Farmakovigilance
6. Propagace léčiv





Laboratorní
výzkum



Preklinické
hodnocení



Klinické
hodnocení



Registrace



Propagace

Farmakovigilance



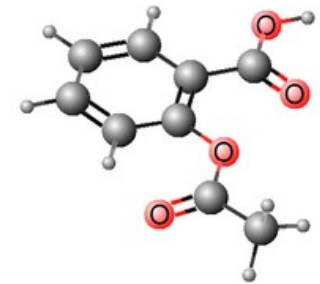
1. Farmaceutický výzkum a vývoj nových léčiv



- Na počátku je nutno vybrat **vhodnou ...** a připravit **vhodnou ...** .
- Klíčové je odhadnout ... dané látky a její případnou
.....
- K tomu používáme odborné databáze, literaturu, „ ...
“ testování” - testování v , kdy ... je např.
schopen testovat interakce různých molekul
- Všechny nadějně molekuly procházejí **screeningovými testy**, kterými se dá zjistit např., ...

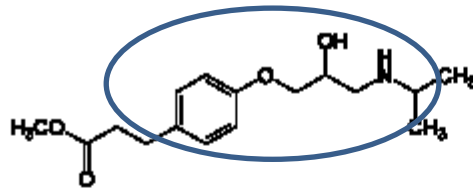
Potenciální léčiva jsou převážně vyhledávána jedním z těchto postupů

- Syntézou analogů přirozeně se vyskytující látek (hormonů, mediátorů...)
- Modifikací struktury známých léčiv
- Náhodným testováním přirozených látek většinou živočišného nebo rostlinného původu
- Vyhledáváním nových účinků u již používaných léčiv

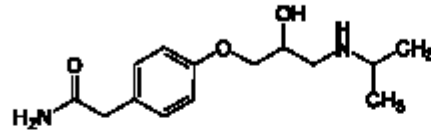


Obměny struktury známých léčiv např. betablokátory (β_1)- antihypertenziva, antiarytmika

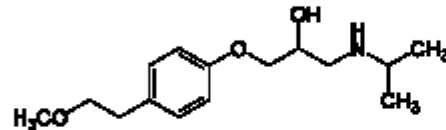
Esmolol



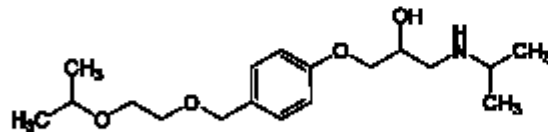
Atenolol



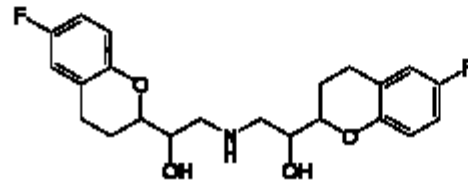
Metoprolol



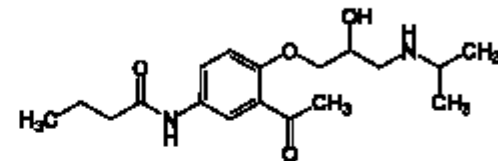
Bisoprolol



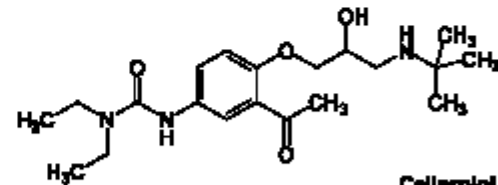
Nebivolol



mit intrinsischer sympathische Aktivität (ISA)



Acebutolol



Celiprolol

2. Preklinické hodnocení

= testování léčiv **in vitro** a na **zvířatech** s cílem
předpovědět ... a ...
potenciálního léčiva pro použití u



- Je nezbytné je provést, než je
.....

Nejprve musíme v preklinice vyzkoušet :

- Jaké má látka ... a ... vlastnosti
- Jak je (**ne**) ...
- Jak je... **na onemocnění**, na které ji potřebujeme
- Jakou má ... a fyzikální vlastnosti

Jaké testy se provádí v preklinice?

1. Stanovení ...

2. Stanovení ...

3. Toxikologické testy

- **toxicita**-po jednorázovém podání
- **toxicita** –po opakovaném podání
- -osud toxinu v organismu
- **farmakologie** – popis nežádoucích účinků (NÚ)na jednotlivé orgánové systémy, odhad možných NÚ u člověka
- **Specifické toxikologické testy:** ...

Typy a pravidla preklinických testů

1) **In vitro testy** – např. na ... a ... kulturách.

Nahrazují některé testy na zvířatech



2) **Testy na zvířatech**

- musí se dodržovat **Správná laboratorní praxe**, což jsou – pro jejich správný chov, zacházení, metodiku testů, kvalifikaci pracovníků....

- Používá se pravidlo 3R

Pravidlo 3R

1. **R...** - redukce počtu testů a počtu pokusných zvířat.
 2. **R...** - Nahrazení zvířat testy in vitro. Vhodný výběr zvířecího modelu dle citlivosti. Omezení studií na zárodcích a mláďatech.
 3. **R...** - Odklon od testování dávek letálních, testuje se pak pouze dávka toxická.
- **Letální dávka** = dávka, která zvíře usmrtí (např. LD_{50} = dávka usmrcující 50% aplikovaných zvířat)
 - **Toxická dávka** –dávka vyvolávající již zřetelné příznaky otravy

Modely laboratorních zvířat

- Laboratorní myš, potkan, králík, morče, křeček
- Prase domácí, kočka, pes, opice

3. Klinické hodnocení

<http://vimeo.com/72046662>

= **systematické testování 1 nebo několika hodnocených léčivých přípravků s cílem ověřit ... nebo ... léčivého přípravku.** Je prováděno na ... za účelem:

1. zjistit nebo ověřit klinické, farmakologické nebo jiné farmakodynamické **účinky**,
2. stanovit ... ,
3. studovat ...

(Zákon o léčivech 378/2008 – novela 70/2013)

Na kom je prováděno?

- Subjekt hodnocení - ...
- ...



Kdo ho zadává a provádí?

- ... -fyzická nebo právnická osoba, která odpovídá za zahájení, řízení, popřípadě financování klinického hodnocení



- ... - lékař, který odpovídá za průběh klinického hodnocení v daném místě



Co je hodnoceno?



- **Hodnocený léčivý přípravek** = **léková forma léčivé látky** nebo přípravek získaný technologickým zpracováním pouze pomocných látek (...), které se testují nebo používají pro srovnání v klinickém hodnocení;
hodnoceným léčivým přípravkem může být i **již registrovaný léčivý přípravek**, pokud se používá nebo zhotovuje (včetně změn složení lékové formy nebo obalu) způsobem, který se liší od registrované podoby léčivého přípravku, nebo pokud se používá pro neregistrovanou indikaci nebo za účelem získání dalších informací o registrované variantě léčivého přípravku

Jak hodnocení probíhá (1)?

- **Zadavatel si vybere centrum** podle toho:
 - jestli jsou v dané nemocnici či klinice pacienti s požadovanou diagnózou a kolik jich je
 - jaké má centrum vybavení
 - jak jsou specializovaní lékaři.....
- Pokud KH probíhá ve více centrech v ČR nebo i mimo ČR
= ...



Jak hodnocení probíhá (2)?

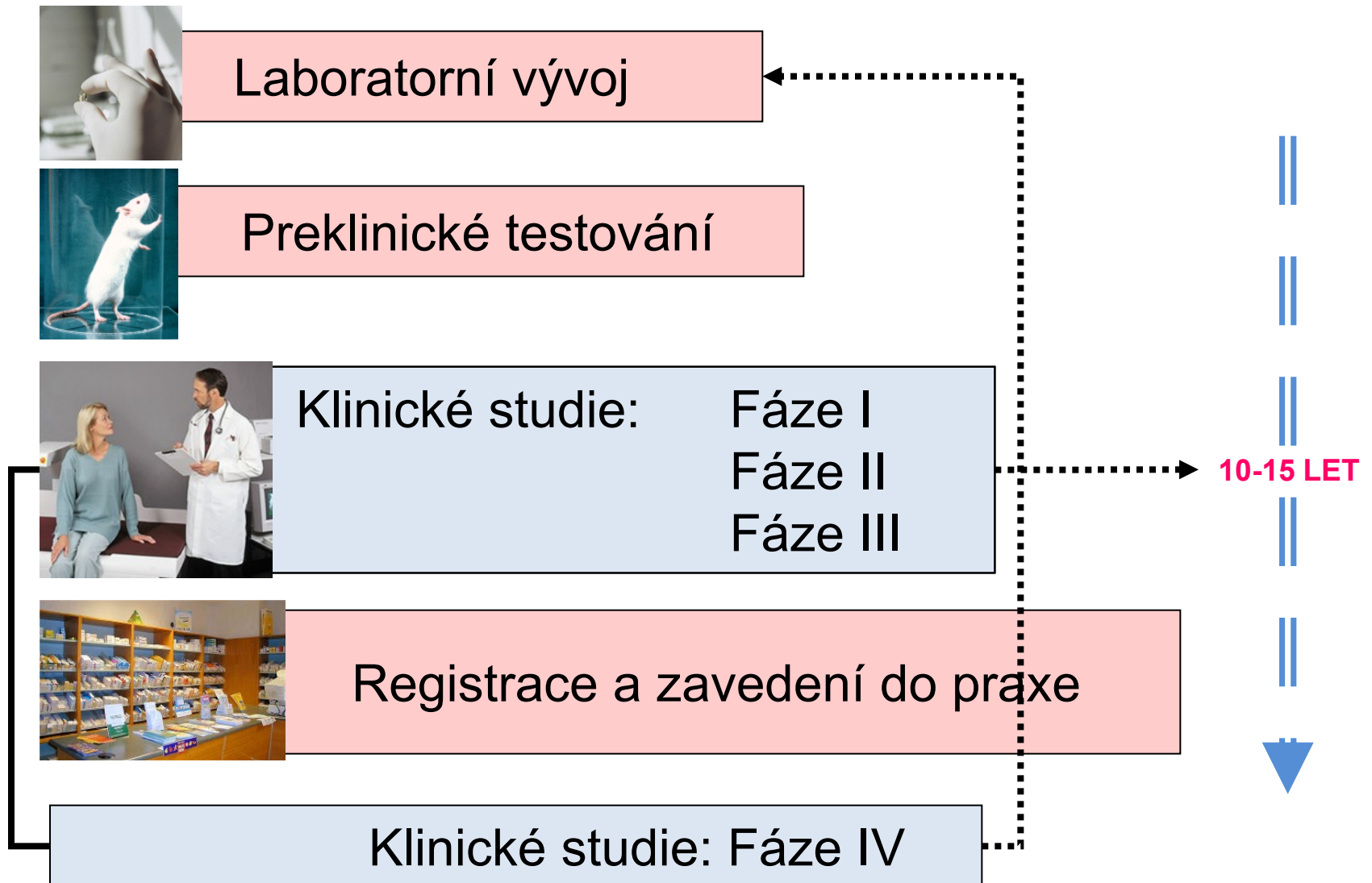
- **Zadavatel nebo jím pověřená osoba zpracují příslušné dokumenty:**
- ... - popisuje cíl, uspořádání, metodiku, statistiku a organizaci KH
- **Soubor ... + informovaný -**
- projev vůle k účasti v KH
- **CRF (...) – záznamové listy pacienta**
- **Soubor ... (IB)- soubor klinických a neklinických údajů o hodnoceném léčivém přípravku**
- **Vyplní žádost o povolení KH a pošle ji na SÚKL a etickou komici a čeká, až ji KH schválí. Teprve potom může KH začnout.**



+



Fáze a trvání klinického hodnocení



Fáze klinického hodnocení- I. Fáze:

- První podání člověku.
- Hodnotí se , a
- Stanovuje se ... (MTD)
-lidem se nejprve podává nižší dávka, postupně se zvyšuje až k MTD = dávka, kdy už se projevuje toxicita hodnoceného přípravku, ale ještě je zvládnutelná, akceptovatelná
- Navrhuje se ... a ... schéma pro 2.fázi
- Hodnotí se mechanismus působení
- Zdraví dobrovolníci, případně pacienti (tam kde jsou léčiva ...).

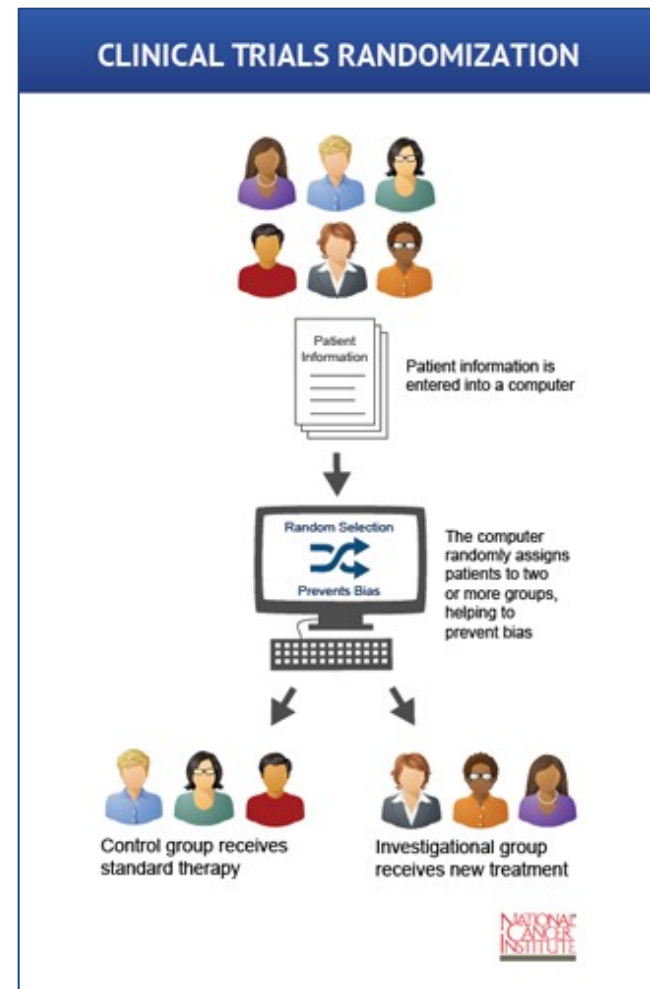
Fáze klinického hodnocení- II. Fáze:

- Zjišťuje se ...
- Ověřuje se ... na dané onemocnění
- Sledují se ...
(sledují se ale i v ostatních fázích)
- Pacienti – desítky až stovky
- Často více ramen a randomizace

Fáze klinického hodnocení- randomizace:

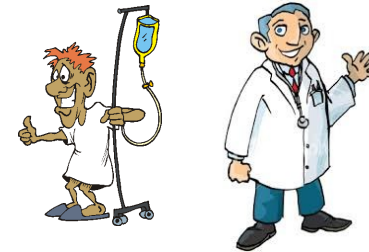
= ... **přiřazení**
subjektu hodnocení k jedné
z léčebných skupin.
Tímto se snažíme **zabránit ...**

..... .
Randomizaci často ho
provádějí organizace
nezávislé na zadavateli.



Další opatření k zabránění předpojatosti - zaslepení:

- Jednoduché –
- Dvojité –
- Trojité–



... neví, jaká léčba je použita. Výsledky tak nejsou ovlivněny subjektivními vlivy.

Fáze klinického hodnocení- III. Fáze:

- **Srovnávací** studie- srovnává se účinnost a bezpečnost ...
... se ... (nebo placebem)
- Je to fáze, která **předchází ...** , takže ke konci III. fáze je nutno připravit podklady (SPC, příbalový leták...)
- Pacienti – stovky-tisíce
- Často více ramen, randomizace, multicentrické hodnocení

Fáze klinického hodnocení- IV. Fáze:

- Jako jediná z fází probíhá až po registraci přípravku = **postregistrační studie**
- Ověřují se účinky a bezpečnost v přípravku v „reálném“ použití na ... **a ... skupinách lidí**. Do hry vstupují vlivy jako ... , specifické ... , chyby v , projevení ... nežádoucích účinků apod.

Čím se osoby zúčastněné v klinickém hodnocení řídí?

- **Platná legislativa**
 - Zákon o léčivech 378/2008 Sb. – novela 70/2013Sb.
 - Vyhláška o správné klinické praxi 226/2008 Sb.

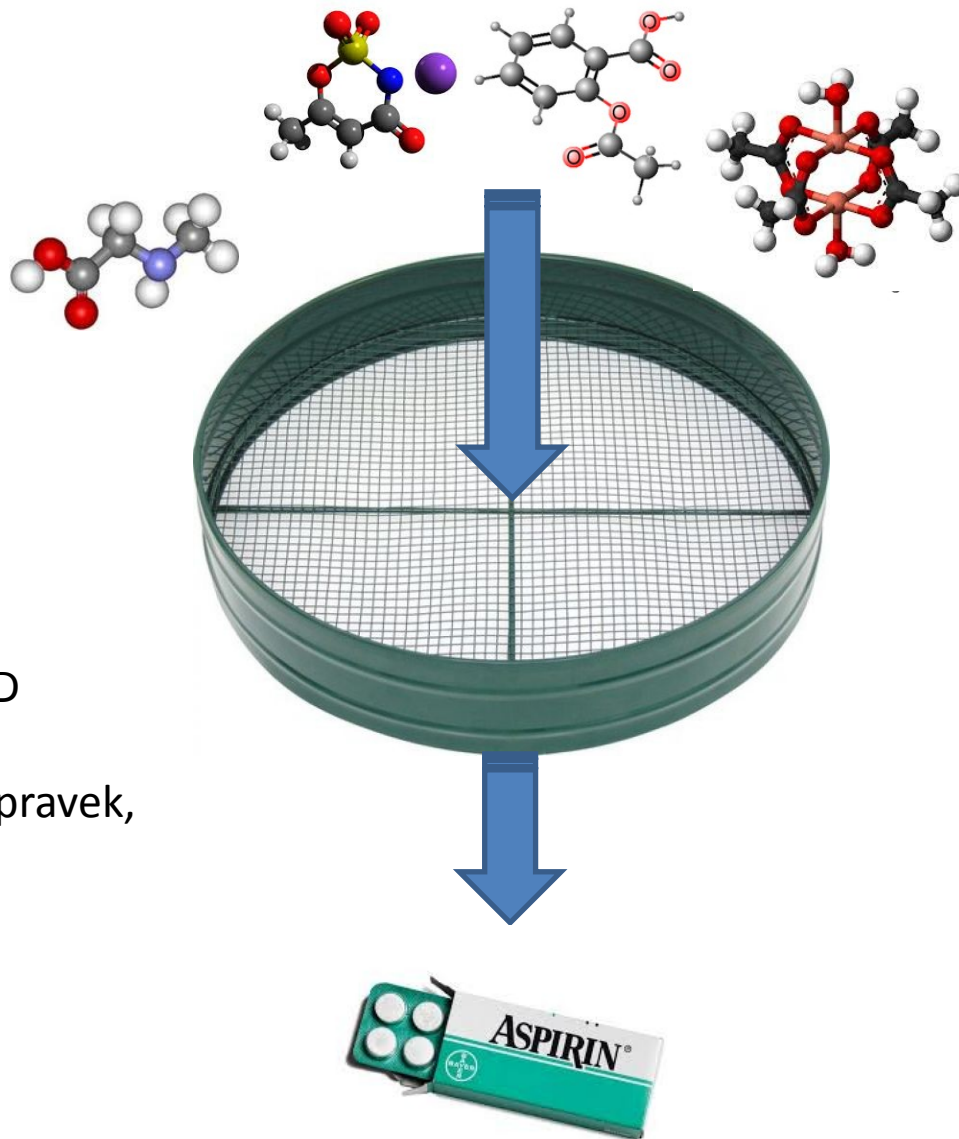
 - **Správná klinická praxe**
- = soubor mezinárodně uznávaných **etických a vědeckých pravidel pro klinické hodnocení**

Kde se můžeme o klinickém hodnocení dovědět víc?

- <http://www.olecich.cz/encyklopedie/jak-probiha-klinicke-hodnoceni-leku>
- <http://www.mou.cz/co-jsou-to-klinicke-studie/t900>

Vývoj léku

- 50 000 - nové látky
- 5 000 – testy in vitro
- 500 – testy in vivo
- 5 – klinické hodnocení
- 1 – použití v klinické praxi
- Náklady na vývoj: cca 800 mil USD
- Doba vývoje: 10 – 15 let nový přípravek, cca 5 let generikum
- Úspěšnost: 0,005% - 0,001%

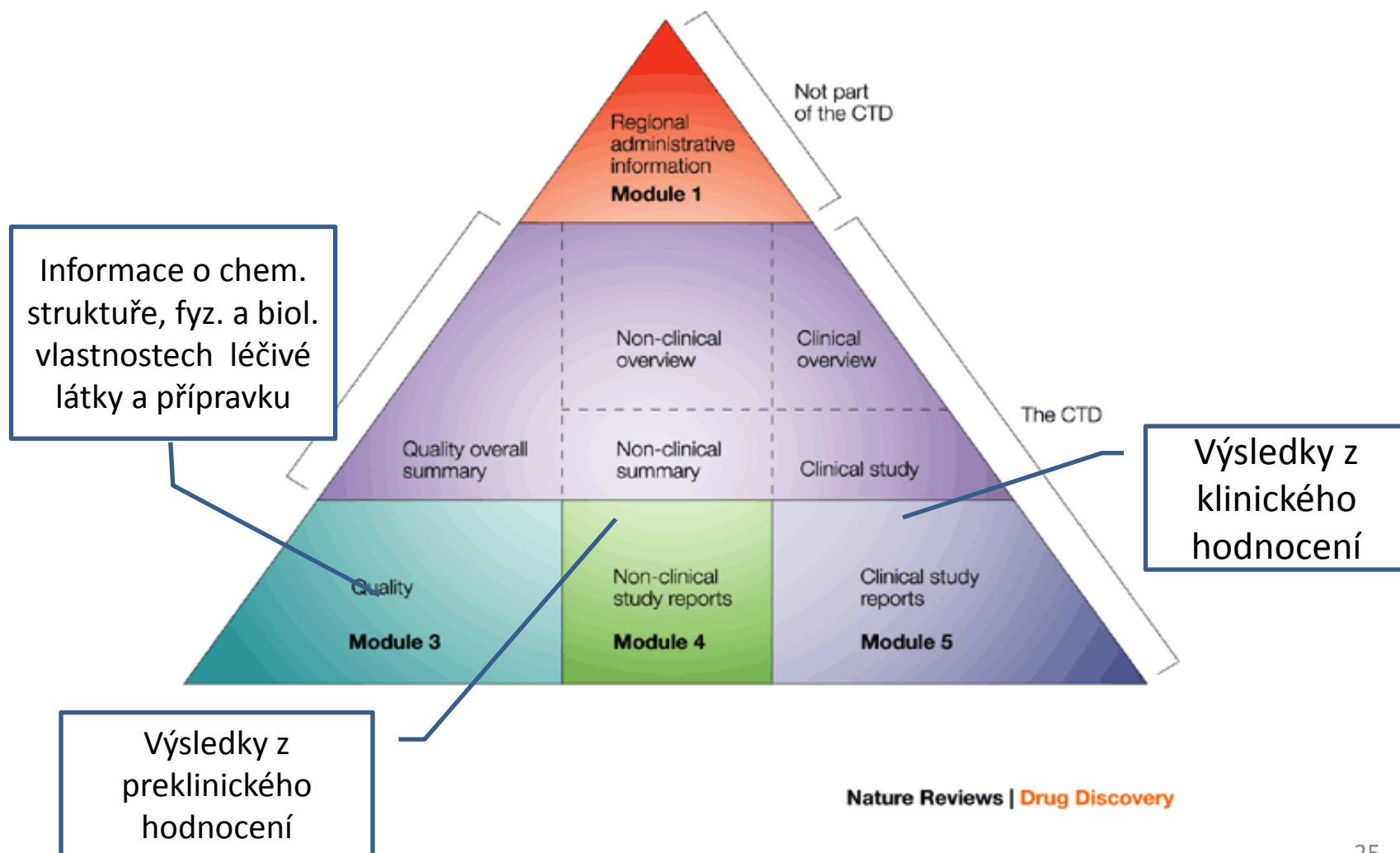


4.Registrace

= schvalovací řízení, kterým musí LP projít před
v ČR (= udělení povolení k ...)

- Na jedné straně je **SÚKL** –Státní úřad pro bezpečnost a kontrolu léčiv = schvalovatel
- Na druhé straně je **budoucí držitel rozhodnutí o registraci** (většinou=výrobce) = žadatel
- Žadatel musí SÚKLu předložit **dokumentaci** o léčivém přípravku, kterou doloží jeho ... , ... a ...
- SÚKL dokumentaci posoudí a pokud uzná, že přípravek je opravdu bezpečný, účinný a kvalitní, vydá pro něj
- Rozhodnutí o registraci platí ... let ode dne nabytí jeho právní moci, poté ho lze prodloužit

Dokumentace, kterou musíme pro registraci dodat SÚKLu



Ochrana údajů předkládaných při registraci

- Za **8 let od první registrace** referenčního přípravku v EU lze předložit a posoudit žádost o registraci generika a registraci lze udělit (8)
- Za **10 let od první registrace** referenčního přípravku v EU lze generikum uvést na trh (+2)
- Pokud během prvních 8 let od registrace referenčního přípravku jsou registrovány pro tento přípravek nové indikace představující ve srovnání s dostupnou léčbou významný terapeutický přínos, pak lze generika uvést na trh až za **11 let (+1)**
- Referenční přípravek vs. generikum – např. Aspirin (Bayer-DE) vs. Acylpyrin (Herbacos Recordati s.r.o.–ČR)



5. Farmakovigilance

= **Dohled** nad léčivými přípravky směřující
k zajištění ... a co nejpríznivějšího poměru
... a ... léčivého přípravku.



Čím se farmakovigilance zabývá(1)?

> ...

> ...

> ...

> ...



nežádoucích účinků

a dalších problémů souvisejících
s bezpečností léčivých přípravků

(WHO definiton)

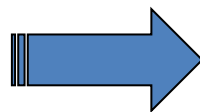
Čím se farmakovigilance zabývá(2)?

= Proces, který zahrnuje:

- Sledování každodenního používání léčivých přípravků (LP)
 - Identifikace nových nežádoucích účinků nebo změn u již známých nežádoucích účinků
- Hodnocení poměru risk/benefit léčivých přípravků
 - Přináší LP pacientovi větší prospěch než riziko?
- Poskytování informací zdravotnickým pracovníkům a pacientům
 - Jak podávat/užívat LP bezpečně a efektivně?

Proč je farmakovigilance důležitá?

Bezpečný lék



...



Farmakovigilance - terminologie

- **Nežádoucí účinek (NÚ)** = odezva na léčivý přípravek, která je ... a
- **Nežádoucí příhoda** = **nepříznivá** změna ... postihující pacienta nebo subjekt hodnocení, který je příjemcem léčivého přípravku, i když **není známo, zda je v** ... k léčbě tímto přípravkem.



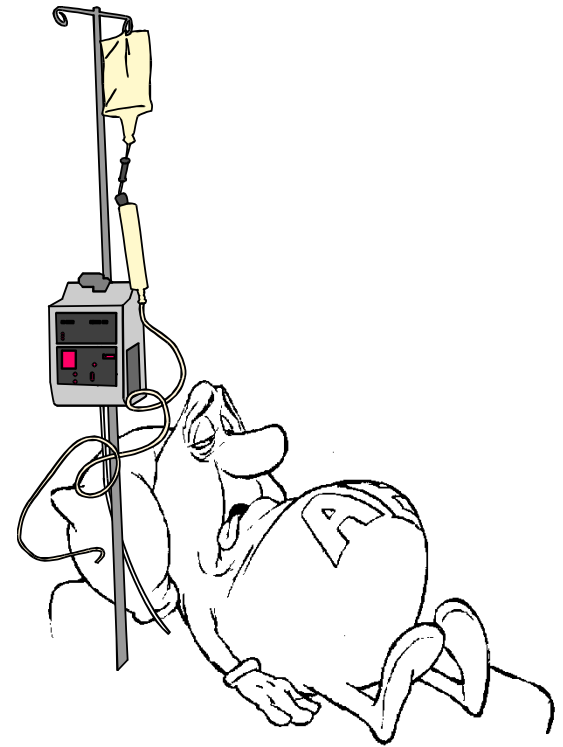
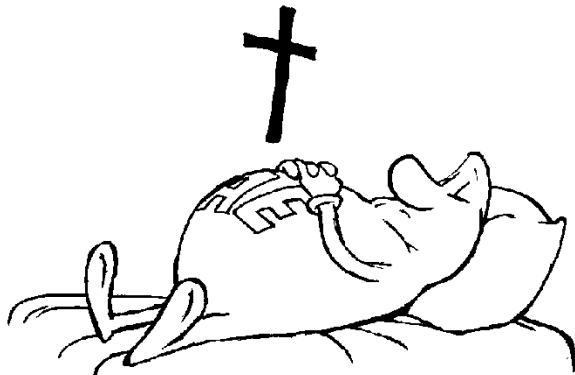
Je NÚ očekávaný X neočekávaný?

- **Očekávaný NÚ** = takový, který je uveden v ...
- **Neočekávaný NÚ** = takový, který v ... daného LP není

Je NÚ závažný?

Závažnost se posuzuje podle následku NÚ pro pacienta.

smrt

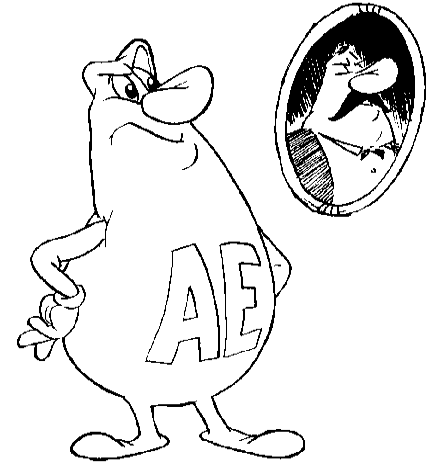


... přes noc a déle
nebo prodloužení
aktuální ...



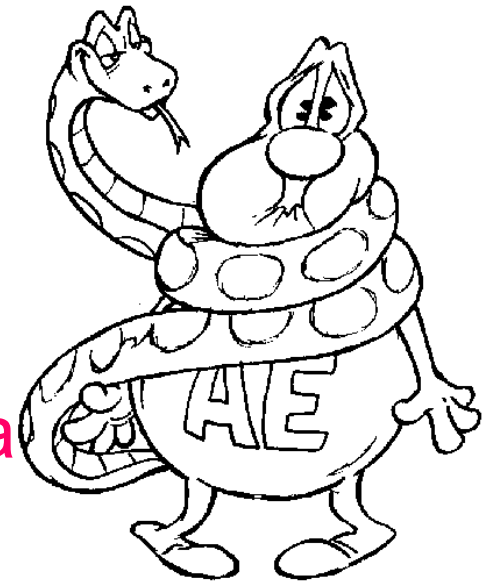
Vrozené ...

...

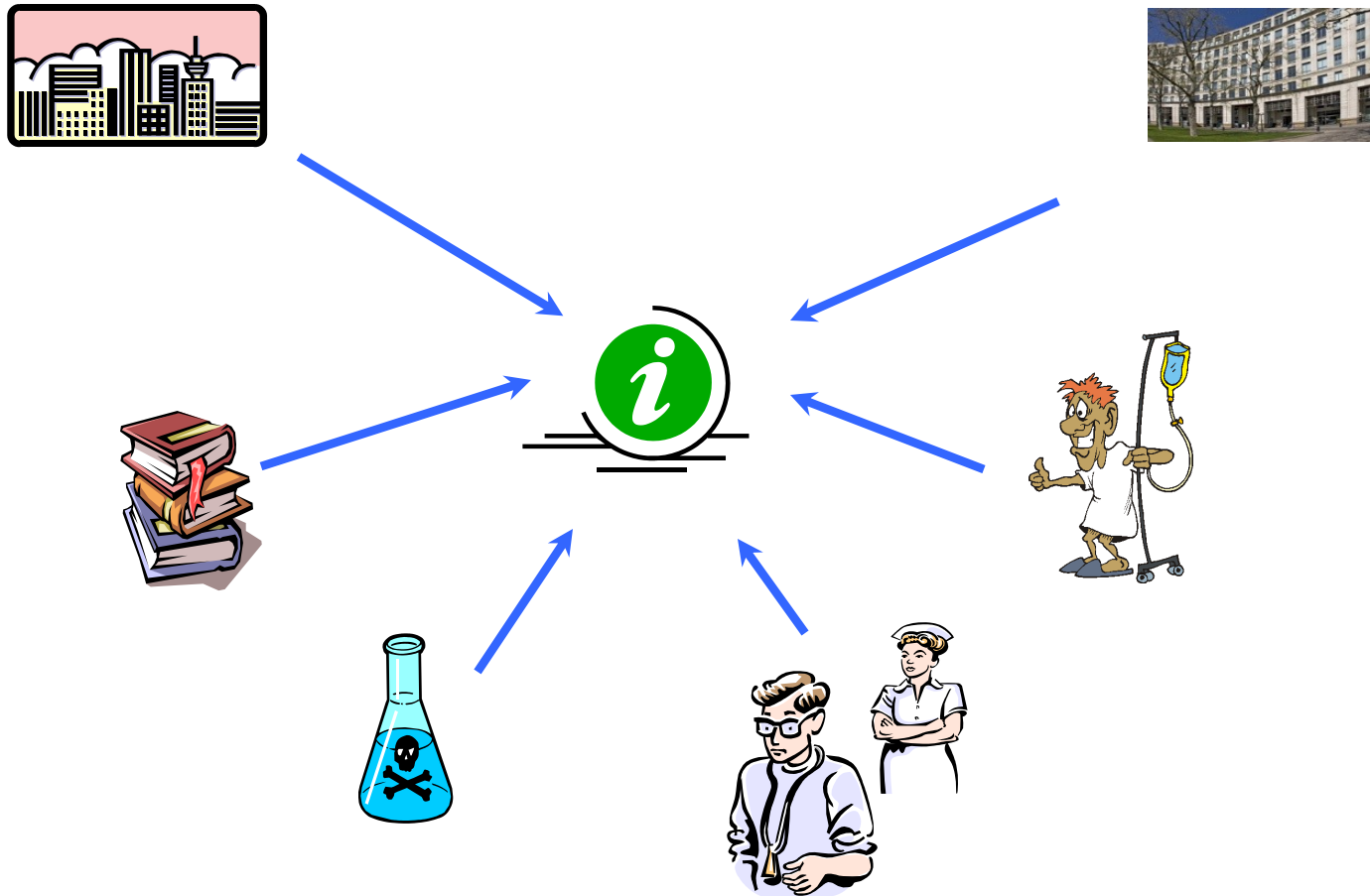


trvalé či významné ...
...nebo omezení
schopností

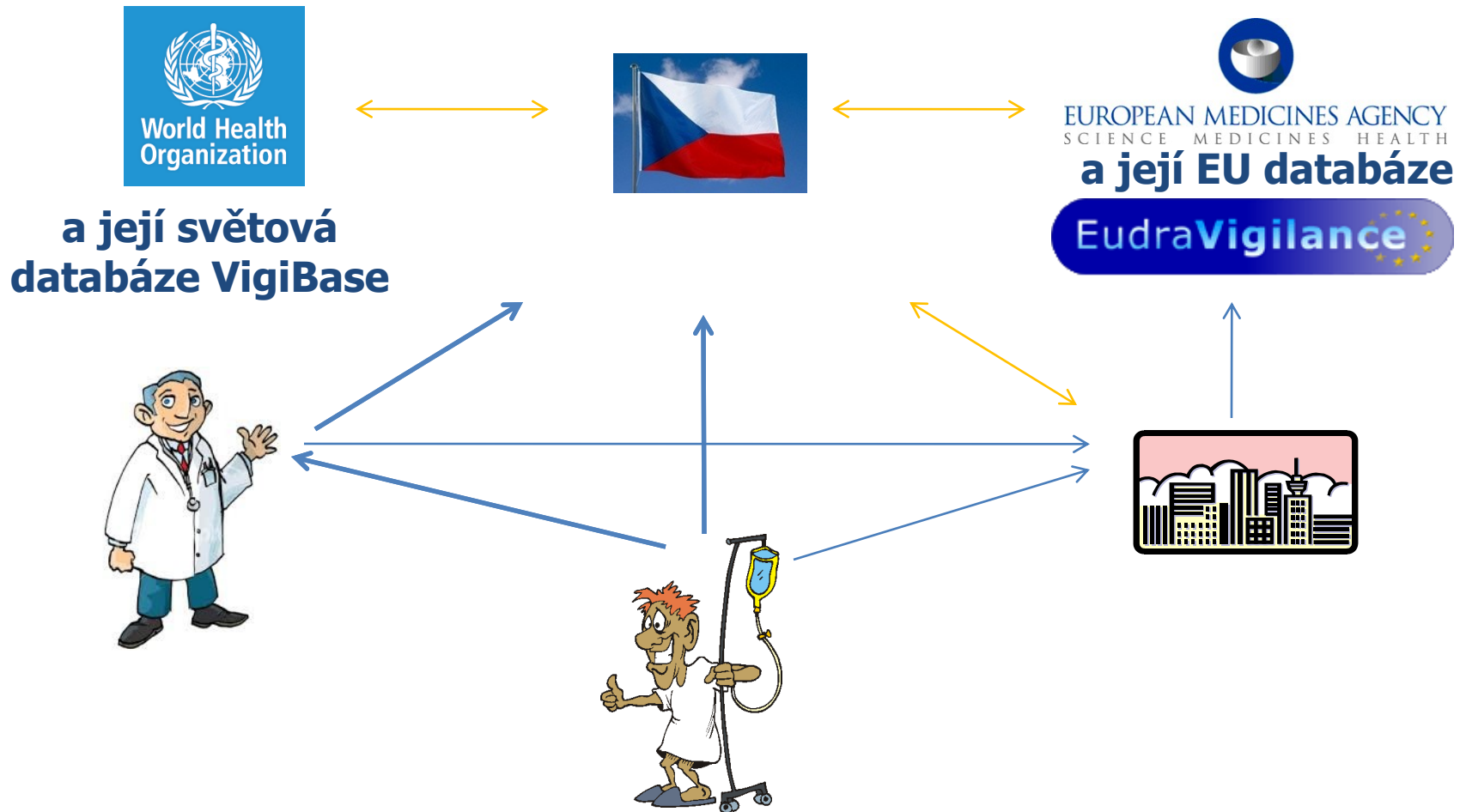
Nebo pokud je NÚ
život ohrožující
nebo považován za
medicínsky
významný



Odkud čerpáme farmakovigilanční informace?



System hlášení nežádoucích účinků




Co musíme SÚKLu hlásit a jak?

- Jakéhokoliv podezření na ... nebo ...
nežádoucí účinek LP.
+ SÚKL prosí hlásit i zneužití nebo nesprávné použití LP, předávkování, podezření na lékovou interakci, teratogenní efekt nebo neúčinnost přípravku.
- Formulář je na webu SÚKL k dispozici v pdf i elektronický
<http://www.sukl.cz/modules/undesired/report.php>
- Více info o NÚ:
<http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek>

Formulář pro hlášení NÚ

• ...

farmakovigilance BEZPEČNÁ LÉČIVA	HLÁŠENÍ PODEZŘENÍ na nežádoucí účinek léčiva	 Státní ústav pro kontrolu léčiv										
1. Informace o hlásícím		Razítko:										
Jméno a adresa osoby podávající hlášení (důležitá informace - SÚKL, nesdílí je jiným subjektům)												
Datum tohoto hlášení: <table border="1"><tr><td>den</td><td>měsíc</td><td>rok</td></tr><tr><td></td><td></td><td>20</td></tr></table> Hlášeno také držitelem <input type="checkbox"/> ANO <input type="checkbox"/> NE Zdravotnický pracovník <input type="checkbox"/> ANO <input type="checkbox"/> NE			den	měsíc	rok			20				
den	měsíc	rok										
		20										
2. Informace o pacientovi a nežádoucím účinku												
INFORMACE O PACIENTOVI		VYZNAČTE VŠE, CO ODPOVÍDÁ ZACHYCENÉ REAKCI										
Iniciály pacienta	Pohlaví <input type="checkbox"/> muž <input type="checkbox"/> žena	<input type="checkbox"/> Pacient zemřel <table border="1"><tr><td>den</td><td>měsíc</td><td>rok</td></tr><tr><td></td><td></td><td>20</td></tr></table>	den	měsíc	rok			20				
den	měsíc	rok										
		20										
Datum narození <table border="1"><tr><td>den</td><td>měsíc</td><td>rok</td></tr><tr><td></td><td></td><td></td></tr></table>	den	měsíc	rok				Věk <table border="1"><tr><td></td><td></td><td></td><td></td></tr></table>					<input type="checkbox"/> Došlo k ohrožení života
den	měsíc	rok										
Nástup reakce <table border="1"><tr><td>den</td><td>měsíc</td><td>rok</td></tr><tr><td></td><td></td><td>20</td></tr></table>	den	měsíc	rok			20		<input type="checkbox"/> Nežádoucí účinek byl důvodem hospitalizace nebo jejího prodloužení				
den	měsíc	rok										
		20										
		<input type="checkbox"/> Vznikly trvalé následky										
		<input type="checkbox"/> Vrozená vada / perinatální poškození										
		<input type="checkbox"/> Jiná lékařsky významná událost										
Popis nežádoucího/cích účinku/ů												
Výsledky souvisejících vyšetření (včetně dat provedení)		Další podstatné anamnestické údaje										
3. Informace o léčivu / léčivech												

6. Reklama na léčivé přípravky

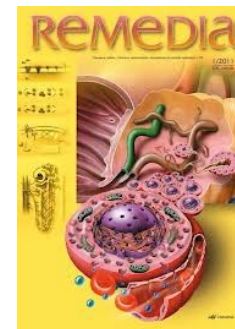
= jakákoli prezentace LP za účelem podpory
zvýšení... a zvýšení ... LP



- V zájmu ochrany veřejného zdraví je reklama na LP **regulována** (zákon o regulaci reklamy 40/1995 Sb., speciálně § 5)
- Předmětem reklamy může být pouze ... **LP.** Tzn. pokud je přípravek teprve ve fázi klinického hodnocení, nesmí se prezentovat v reklamě.
- Jakékoli informace obsažené v reklamě na LP musí **být v souladu s**

Reklama na léky na předpis X OTC

- **LP na předpis – reklama pouze pro ...**
(pro účely tohoto zákona = osoby oprávněné LP předepisovat či vydávat: lékař, lékárník, farm.asistent X sestra ani medici sem bohužel nepatří ☹)
(Neplatí to pro LP používané v rámci vakcinace schválené Ministerstvem zdravotnictví)
 - může být šířena pouze komunikačními prostředky určenými převážně pro odborníky
- **Volně prodejné LP (OTC)– reklama i pro ...**
... . Nesmí obsahovat odborné pojmy a musí obsahovat určité povinné informace:



Reklama na LP zaměřená na širokou veřejnost musí:

- být formulována tak, aby bylo zřejmé, že výrobek je ... ,
- obsahovat ... humánního léčivého přípravku tak, jak je uveden v rozhodnutí o registraci
- obsahovat **informace nezbytné pro ...** humánního léčivého přípravku,
- obsahovat zřetelnou, v případě tištěné reklamy dobře **čitelnou, ...** .



Děkuji za pozornost

Irena Součková

souckova@med.muni.cz

