



**Faktory ovlivňující účinek léčiv.
Nežádoucí účinky léčiv.
Interakce léčiv.
Výzkum a vývoj nových léčiv.**

Lenka Součková



Faktory ovlivňující účinek léčiv

- I. ve vztahu k LP
- II. ve vztahu k pacientovi
- III. ve vztahu k LP i pacientovi



I. Faktory vztahující se k LP

- fyz.-chem.vlastnosti léčiva
 - velikost molekuly, chemická konfigurace – optická izomerie
- léková forma
 - farmaceutická dostupnost – podíl z podané dávky dostupný pro absorpci
- strava
 - tuky zpomalují absorpci ze střeva díky zpomalení vyprazdňování žaludku
 - tvorba komplexů s ionty
 - ovlivnění renální clearance změnou pH
 - změna FD – agonistický či antagonistický úč.



II. Faktory vztahující se k pacientovi

1. věk
2. tělesná hmotnost
3. patologický stav
4. genetické faktory
5. cirkadiální rytmy
6. pohlaví

II. Faktory vztahující se k pacientovi

1. věk

- děti
 - korelace dle hmotnosti/povrchu těla
 - novorozenci – nezralost fce ledvin a jaterního metabolismu,
↑ prostup HEB
- vyšší věk
 - polymorbidita, polypragmázie
 - ↑ $T_{1/2}$ eliminace
 - FD – změna citlivosti cílových struktur – paradoxní a hyperergní reakce
⇒ ↓ dávek o 1/4 - 1/3



II. Faktory vztahující se k pacientovi

2. tělesná hmotnost

- dávka obvykle na 70 kg t.hm.
 - lépe dávka/kg t.hm.
- tělesná konstituce



II. Faktory vztahující se k pacientovi

3. patologický stav

- poškození orgánů biotransformace / eliminace léčiv
 - ⇒ úprava dávkování či KI u neselektivních látek
- podmínka účinku
 - antipyretika, digoxin, kortikoidy u A.B.



II. Faktory vztahující se k pacientovi

4. genetické faktory

- farmakogenetika
 - genetické polymorfismy CYP450
 - rychlí x pomalí metabolizátoři
 - genotypizace x fenotypizace

Genetické faktory - FK

- **Genový polymorfismus** enzymů metabolizujících léčiva a transportérů pro léčiva:

v populaci existuje několik odlišných fenotypů (pomalý, střední, rychlý event. ultrarychlý metabolizátor) s frekvencí výskytu vyšší než 1%, které jsou způsobeny mutací jednoho genu (monogenní závislost)

- Genetické testy na odchylky v metabolismu a transportu léčiv nejsou v praxi běžně prováděny, i když existují poznatky o velkém vlivu na farmakokinetiku některých léčiv a jsou dostupné rychlé (ale drahé) metody na vyšetření polymorfizmu.

Genetický polymorfismus CYP 450

- **CYP2D6** a antidepresiva (zvláště klasická): výrazné farmakokinetické rozdíly, obtížně titrovatelná dávka pro pomalejší rozvoj účinku, dlouhodobá farmakoterapie
- **CYP2C9** a perorální antidiabetika – deriváty sulfonylmočoviny (např. glimepirid, glipizid a tolbutamid)
U heterozygotů CYP2C9*1/*3 je celková clearance 50% a homozygotů CYP2C9*3/*3 20% ve srovnání s wt
- **CYP2C9** a antikoagulancia – (warfarin) U heterozygotů CYP2C9*1/*3 je celková clearance 70% a u homozygotů CYP2C9*3/*3 40% ve srovnání s wt



II. Faktory vztahující se k pacientovi

5. cirkadiální rytmy

- biologické rytmy fyziologických fcí během denní, sezónní, roční doby
- chronofarmakologie, chronoterapie



Cirkadiální rytmy

- Biorytmy v tělesných funkcích v závislosti na denní, sezónní nebo roční době - předmětem studia chronofarmakologie a chronoterapie.
- Příklad: incidence astmatických atak je nejvyšší v časných ranních hodinách, kdy je nízký tonus sympatiku a nízká hladina endogenních glukokortikoidů
- Cisplatina – nižší toxicita při velkém objemu močového měchýře – cirkadiální rytmy
- Melatonergní antidepresiva



II. Faktory vztahující se k pacientovi

6. pohlaví

- silnější reakce u žen
- ↑ citlivost na LP v CNS během menstruace a klimakteria
- těhotenství + kojení!

Pohlavní rozdíly v absorpci

- Pomalejší vyprazdňování žaludku a tranzitní čas u žen, přetrvává i po menopauze, rozdíl zvýšen substitucí estrogenů (kontracepce, HRT)
- Delší čas pro absorpci
- Nižší exprese střevního CYP u žen
- vyšší biologická dostupnost a plazmatické hladiny některých léčiv u žen
- PgP (MDR1) – vyšší jaterní exprese u mužů
- Aktivita PgP (fenotyp) shodná – PgP patrně není ovlivněn pohlavím

Těhotenství

- zpomalená žaludeční a střevní motilita
 - zvýšený objem plazmy, tělesná voda zvýšena až o 8 litrů
 - hypoalbuminémie, obsazení plazm. proteinů hormony
 - zvýšený průtok ledvinami a vzestup GFR
-
- ovlivnění mikrosomálních enzymů (stimulace progesteronem, kompetitivní inhibice progesteronem a estradiolem)



III. Faktory vztahující se k LP i pacientovi

1. dávka
2. opakované podávání LP
3. kombinace LP
4. pozdní účinky

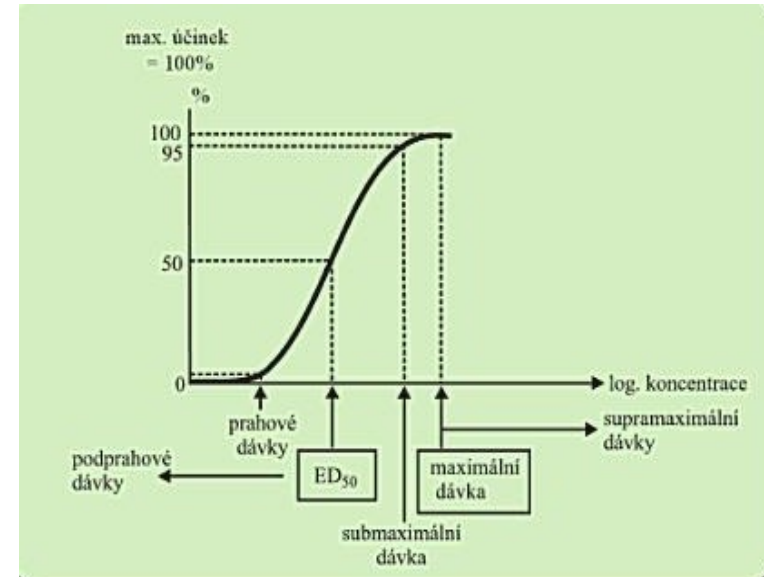
III. Faktory vztahující se k LP i pacientovi

1. dávka

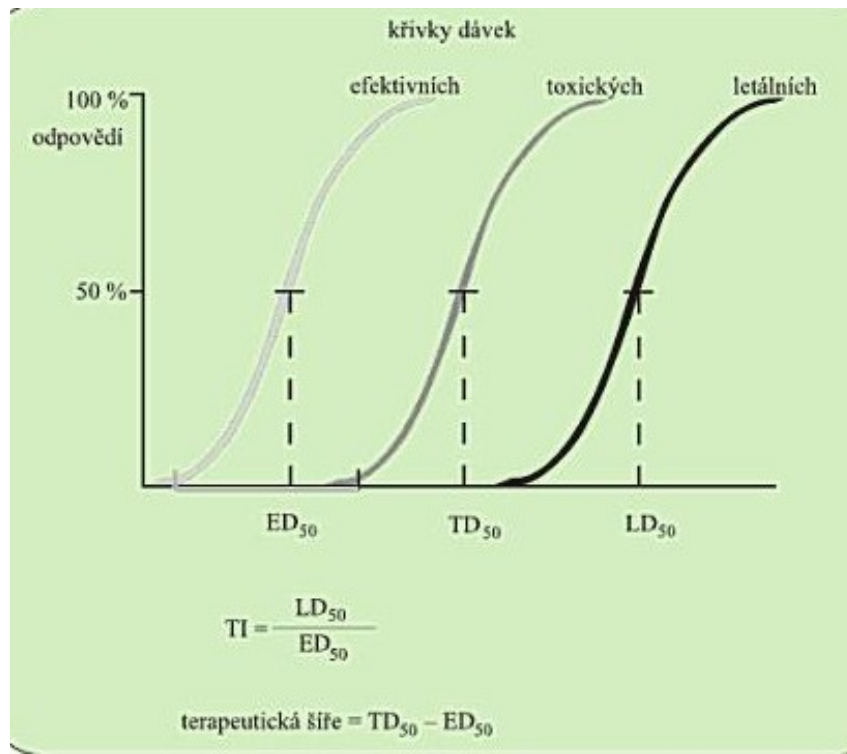
- dávka
 - prahová – nejnižší měřitelný úč.
 - ED_{50} – středně účinná
 - maximální
 - TD_{50} - toxická u 50% jedinců
 - LD_{50} – úhyn 50% jedinců

- terapeutický index: $\frac{TD_{50}}{ED_{50}}$
- terapeutická šíře: $TD_{50} - ED_{50}$

Kvantitativní křivka dávka-účinek



Kvantální křivky dávka-účinek





III. Faktory vztahující se k LP i pacientovi

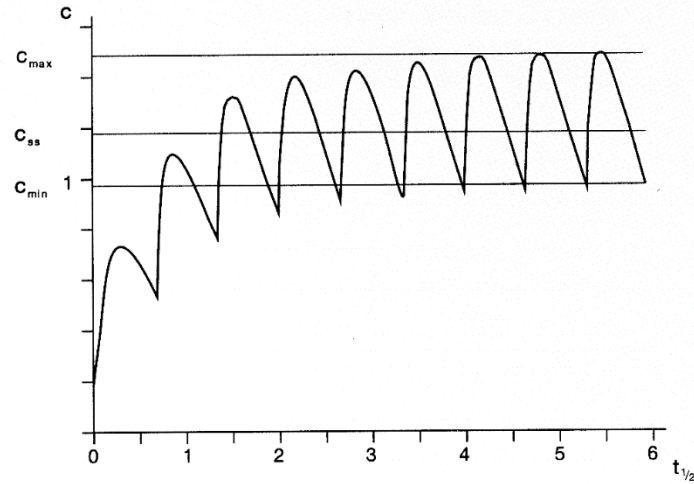
1. dávka

- *dosis singula* (dosis pro dosi)
 - DTS - *dosis therapeutica singula*
 - *dosis maxima*
- *dosis pro die*

III. Faktory vztahující se k LP i pacientovi

2. opakované podávání LP

- zesílení účinku
 - kumulace
 - senzitivace receptorů
- zeslabení účinku
 - tolerance
 - tachyfylaxe





III. Faktory vztahující se k LP i pacientovi

3. kombinace LP

Snížení účinku

Antagonismus

- farmakologický (ACH + atropin)
- fyziologický (ACH + adrenalin)
- chemický (heparin + protamin sulfát; kovy + dimerkaprol, EDTA)

Zvýšení účinku

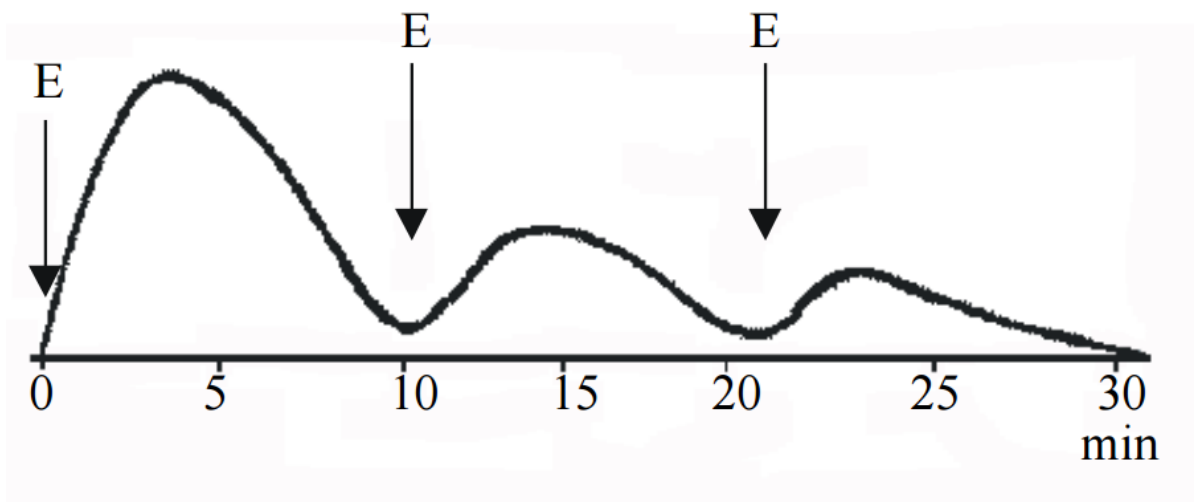
Synergismus

- Sumace: obě léčiva mají stejný (podobný) účinek a při kombinovaném podávání je výsledný účinek součtem účinků, které by léčiva měla při podávání v monoterapii
 - jednostranná : analgetika anodyna + narkotika
 - oboustranná : kombinace cytostatik
- Potenciace
 - jednostranná : Ca^{2+} + digoxin
 - oboustranná : digoxin + thiazidová diuretika

Opakované podání

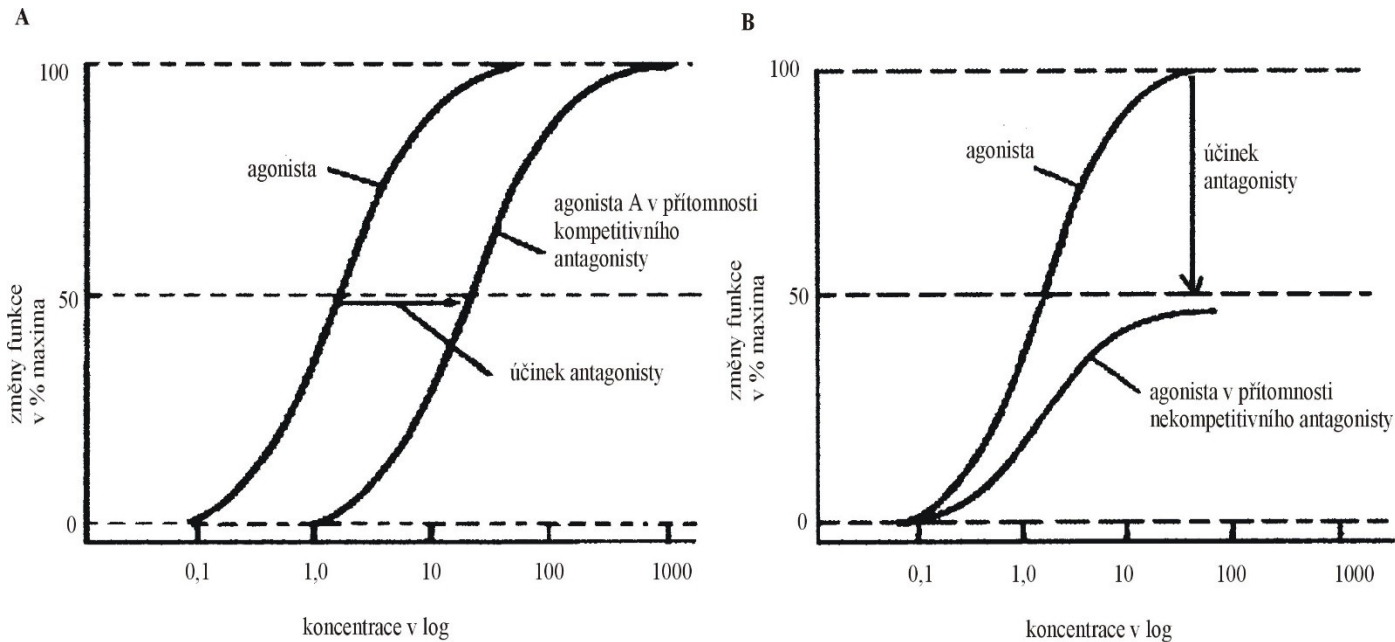
- Zesílení účinku – kumulace – dávka nasycovací, senzitivace
- Zeslabení účinku – tolerance, tachyfylaxe
- Léková závislost

Tachyfylaxe k podání efedrinu



E = podání efedrinu

Křivka dávka - účinek agonisty v přítomnosti kompetitivního a nekompetitivního antagonisty





III. Faktory vztahující se k LP i pacientovi

4. pozdní účinky

- dlouhý interval mezi expozicí a účinkem
- teratogenní
- mutagenní
- kancerogenní



Nežádoucí účinky léčiv

Nežádoucí účinky léčiv

= nepříznivá nezamýšlená odpověď na podání jakékoliv dávky LP

- nadměrně silný hlavní účinek
- NÚ závislý na hlavním účinku

- incidence **1 – 30 %** léčených pacientů
 - 0,5 – 0,9% - letální NÚ

Intenzita NÚ

- mírné
 - nevyžadují přerušení terapie
- středně závažné
 - změna terapie nebo dávkování
- závažné
 - potenciální ohrožení pacienta
 - vysazení + léčba příznaků
- letální

Legislativní rozdělení NÚ

Zákon o léčivech (378/2007 Sb.)

- závažný
 - SADR – serious adverse reaction
- neočekávaný
 - UADR – unexpected adverse drug reaction
- závažný neočekávaný
 - USAR – unexpected serious adverse reaction
- podezření na závažný neočekávaný
 - SUSAR - suspected unexpected serious adverse reaction
- nežádoucí příhoda

(4) Nežádoucím účinkem léčivého přípravku se pro účely tohoto zákona rozumí nepříznivá a nezamýšlená odezva na jeho podání, která se dostaví po dávkce běžně užívané k profylaxi, léčení či určení diagnózy onemocnění nebo k obnově, úpravě nebo jinému ovlivnění fyziologických funkcí; v případě klinického hodnocení léčivých přípravků jde o nepříznivou a nezamýšlenou odezvu po podání jakékoli dávky. Toto vymezení se nevztahuje na transfuzní přípravky. Nežádoucí účinky léčivých přípravků se rozlišují zejména na

- a) závažné nežádoucí účinky, které mají za následek smrt, ohroží život, vyžadují hospitalizaci nebo prodloužení probíhající hospitalizace, mají za následek trvalé či významné poškození zdraví nebo omezení schopností nebo se projeví jako vrozená anomálie či vrozená vada u potomků,
- b) neočekávané nežádoucí účinky, jejichž povaha, závažnost nebo důsledek jsou v rozporu s informacemi uvedenými v souhrnu údajů o přípravku u registrovaného léčivého přípravku nebo jsou v rozporu s dostupnými informacemi, například se soubohem informací pro zkoušejícího u hodnoceného léčivého přípravku, který není registrován,
- c) nežádoucí účinky, které se v souvislosti s použitím veterinárního léčivého přípravku vyskytly u člověka, jsou škodlivé a nezamýšlené, a které se projeví u člověka po jeho vystavení veterinárnímu léčivému přípravku.

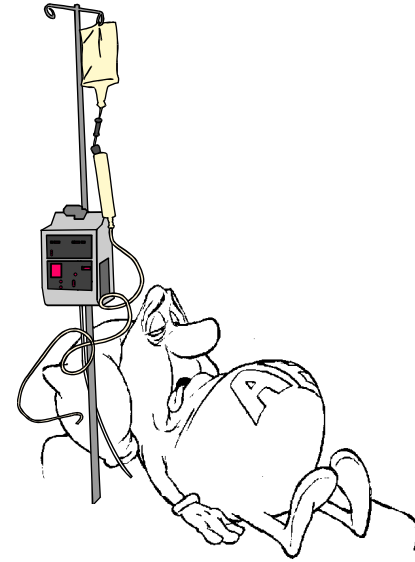
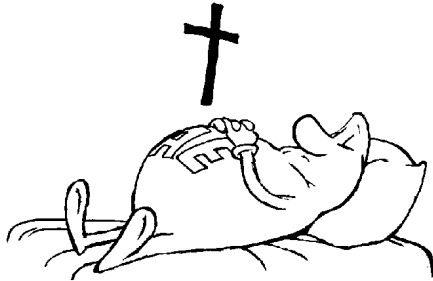
(5) Nežádoucí příhodou se pro účely tohoto zákona rozumí nepříznivá změna zdravotního stavu postihující pacienta nebo subjekt hodnocení, který je příjemcem léčivého přípravku, kromě transfuzního přípravku, i když není známo, zda je v příčinném vztahu k léčbě tímto přípravkem.

(6) Závažnou nežádoucí příhodou se pro účely tohoto zákona rozumí taková nežádoucí příhoda, která má za následek smrt, ohroží život, vyžaduje hospitalizaci nebo prodloužení probíhající hospitalizace, má za následek trvalé nebo významné poškození zdraví nebo omezení schopností nebo se projeví jako vrozená anomálie nebo vrozená vada u potomků, a to bez ohledu na použitou dávku léčivého přípravku.

Je NÚ závažný?

Závažnost se posuzuje podle následku NÚ pro pacienta.

smrt



Hospitalizace 24h a víc
nebo prodloužení
aktuální hospitalizace

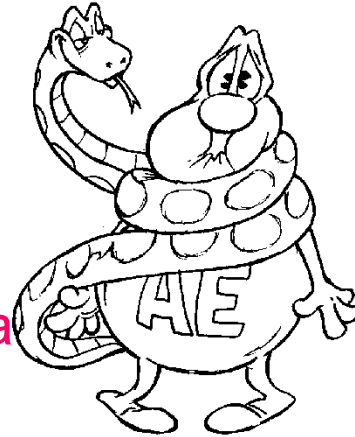


Vrozené
anomálie a
vady



trvalé či významné
poškození zdraví nebo
omezení schopností

Nebo pokud je NÚ
život ohrožující
nebo považován za
medicínsky
významný



Co musíme SÚKLu hlásit a jak?

- Jakéhokoliv podezření na **závažný** nebo **neočekávaný 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

- U pacienta v zájmu ochrany osobních dat nevyplňujeme celé jméno, ale pouze iniciály např.

Dorota Plchová
– vyplníme pouze „DP“

farmakovigilance HLÁŠENÍ PODEZŘENÍ
BEZPEČNÁ LÉČIVA na nežádoucí účinek léčiva

SÚKL
Státní úřad pro kontrolu léčiv

1. Informace o hlásícím

Jméno a adresa osoby podávající hlášení
(šifrována informace - SÚKL neodiskuje jiným subjektům)

Datum tohoto hlášení: den [] [] [] měsíc [] [] rok [] [] []
Hlášeno také držitel ANO NE
Zdravotnický pracovník ANO NE

2. Informace o pacientovi a nežádoucím účinku

INFORMACE O PACIENTOVĚ

Iniciály pacienta [] [] [] Pohlaví muž žena
Datum narození: den [] [] [] měsíc [] [] rok [] [] []
Věk [] []
Nástup reakce: den [] [] [] měsíc [] [] rok [] [] []

VYZNAČTE VŠE, CO ODPOVÍDÁ ZACHYCENÉ REAKCI

Pacient zemřel [] [] [] den [] [] [] měsíc [] [] [] rok [] [] []
 Došlo k ohrožení života
 Nežádoucí účinek byl důvodem hospitalizace nebo jeho prodloužení
 Vznikly trvalé následky
 Vrozená vada / pevnatší poškození
 Jiná lékařsky významná událost

Popis nežádoucího/cích účinku/ů

Výsledky souvisejících vyšetření (včetně dat provedení)

Další podstatné anamnestické údaje

3. Informace o léčivu / léčivech

Nežádoucí účinky

Typ A (**A**dverse) – 95% - závislé na dávce

- farmaceutické, farmakokinetické

Typ B (**B**izzare) – 5% - na dávce nezávislé

- idiosynkrazie, alergie, pyrogenní reakce

Typ C (**C**ontinuous) - při delším podávání

Typ D (**D**elayed) - opožděné reakce

Typ E (**E**nd of use) - po vysazení

Nežádoucí účinky – typ A

- stejný mechanismus jako hlavní účinek –) **předvídatelný a závislý na dávce**
 - předávkování antidiabetiky → hypoglykémie
- **farmaceutická varianta**
 - nedostatečně čisté přípravky – příměsi pyrogenů, bakterií apod.
 - exspirované LP
- **farmakokinetická varianta**
 - choroby jater nebo ledvin
 - choroby srdeční (↓ prokrvení jater a ledvin, zhoršená absorpce z GIT pro ↓ prokrvení a edém střevní sliznice)
 - ↓ nebo ↑ mtb. při hypertyreóze nebo hypotyreóze
- **interakce léčiv**

Nežádoucí účinky – typ B

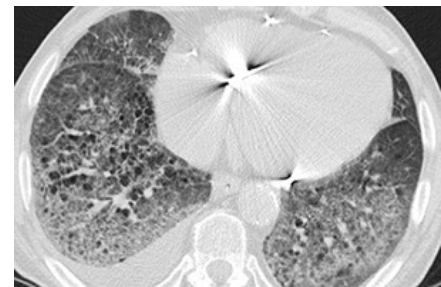
- genetické polymorfismy (idiosynkrazie) nebo alergie
- pyrogenní reakce

- pseudoalergické reakce
 - klinické projevy jako u hypersenzitivit, ale imunologicky nelze nic prokázat
 - při příští aplikaci se reakce na stejné léčivo nemusí opakovat



B - Alergické reakce

- nežádoucí reakce organismu na opakované podání léku - senzibilizace
 - předchozí expozice cca 7-14dnů
 - interakce antigen-protilátka
 - přítomnost protilátek v plazmě



Typy alergických reakcí

I. časná (anafylaktická) reakce

- IgE: rce antigen-protilátka

II. cytotoxický typ

- IgE a IgM – vyvolají lýzu bb (anémie, trombocytopenie, leukopenie)

III. podmíněná imunokomplexy

- rce antigen-protilátka a tvorba imunokomplexů (sérová nemoc, glomerulonefritida)

IV. reakce pozdní přecitlivělosti

- senzibilizované T-lymf, zánět → po opakovaném podání: kožní rash, kontaktní dermatitida

Nežádoucí účinky – typ C

- tolerance
- závislost
- specifické pro různé látky
 - *kortikosteroidy* – atrofie kůry nadledvin
 - *fenacetin* – zánět ledvin



Nežádoucí účinky – typ D

- teratogeneze, mutageneze, kancerogenita
 - hormonální zásahy v graviditě
 - snížení fertility
 - výjovová toxicita = teratogenní účinky
 - kumulace léčiv v mléce kojící matky
- imunosuprese
 - *imunosupresiva* → ca jater, žlučových cest
- genová toxicita (vazba na DNA)



Prokázané teratogeny v 1. trimestru

Cytostatika (fluoruracil, methotrexát, cyklofosfamid, busulfan...)	Poškození srdce a kostí, rozštěp neurální trubice (spina bifida), mnohočetné anomálie
Warfarin	Defekty kostí a mozku
Fenytoin, karbamazepin, valproát	Defekty neurální trubice (spina bifida)
Retinoidy	Defekty mozku, srdce, obličeje, končetin, jater
Lithium	Srdeční malformace (Ebsteinův syndrom)
Finasterid	Malformace mužského zevního genitálu
Danazol	Patologické zvýraznění mužských pohlavních znaků (i u žen)
Diethylstilbestrol	Karcinom vagíny

Prokázané teratogeny ve fetálním období (2. a 3. trimestr)

ACE-inhibitory	Selhání ledvin, oligohydramnion (snížené množství plodové vody)
Anticholinergika	Neonatální mekoniový ileus (neprůchodnost střev kvůli husté smolce)
Thyreostatika	Hypotyreóza (snížená funkce štítné žlázy), novorozenecká struma
Benzodiazepiny, barbituráty, opiáty	Útlum centrálního nervového systému, novorozenecký abstinenceční syndrom
Nesteroidní antirevmatika + aspirin	Porucha fetálního krevního oběhu (zúžení ductus arteriosus), krvácení
Betablokátory	Zpomalený růst
Tetracykliny	Porucha vývoje skloviny, kostní hmoty
Warfarin	Nitrolební krvácení

Teratogeny



Spina bifida (k. valproová)

<http://ec.cotot.com/spina-bifida>



Fokomélie (thalidomid)

<http://magazin.atlas.sk/spektrum/nezvratny-osud-katastrofy-za-ktore-si-mozeme-sami/727881.html>



Hyperplazie dásní (fenytoin)

http://www.otszonline.hu/haziorvoslas/cikk/szisztemas_betegsegek_szajuregi_tunetei

Nežádoucí účinky – typ E

- „rebound“ fenomén
 - po ukončení aplikace dojde k zhoršení původních obtíží
 - *anxiolytika* → úzkost
 - *antihypertenziva* → hypertenze
- abstinenční syndrom u látek vyvolávajících závislost



Toxické účinky léčiv

—> po podání nepřiměřeně vysoké dávky

- zvýšená kvantita účinku – *heparin* – krvácivost
- změněná kvalita účinku – *fenacetin* - nefropatie

Toxické reakce:

I. farmakologické

- zmírní se po poklesu plazmatických hladin (hypnotika)

II. patologické

- vedou k poškození tkání

I. genotoxické

- poškození DNA

Toxické účinky látek

Příznaky toxicity mohou vznikat jako:

- časné – akutní toxicita
- během opakované aplikace – subakutní toxicita
- pozdní – chronická toxicita

toxicita: místní x systémová

akutní x chronická

- místní (poleptání)
- systémové
 - nespecifické – toxické vůči kterékoliv buňce
 - specifické – selektivní toxicita v urč. tkáních nebo orgánech

Toxické účinky léčiv

- nejčastěji se vyskytují po látkách s nízkým terapeutickým indexem
 - Antihypertenziva
 - Srdeční glykosidy
 - Antiarytmika
 - Antikoagulancia
 - Cytostatika, imunosupresiva
 - Aminoglykosidová antibiotika



Ostatní nežádoucí účinky

- **CNS**
 - ospalost, závratě, bolesti hlavy, deprese
- **GIT**
 - dyspepsie, plynatost, peptidické vředy, průjem, zácpa, zvracení, anorexie
- **UGT**
 - poruchy erekce, změny poševní sekrece
- **RT**
 - dyspnoe, bronchokonstrikce
- **KVS**
 - arytmie, hypotenze, hypertenze, palpitate

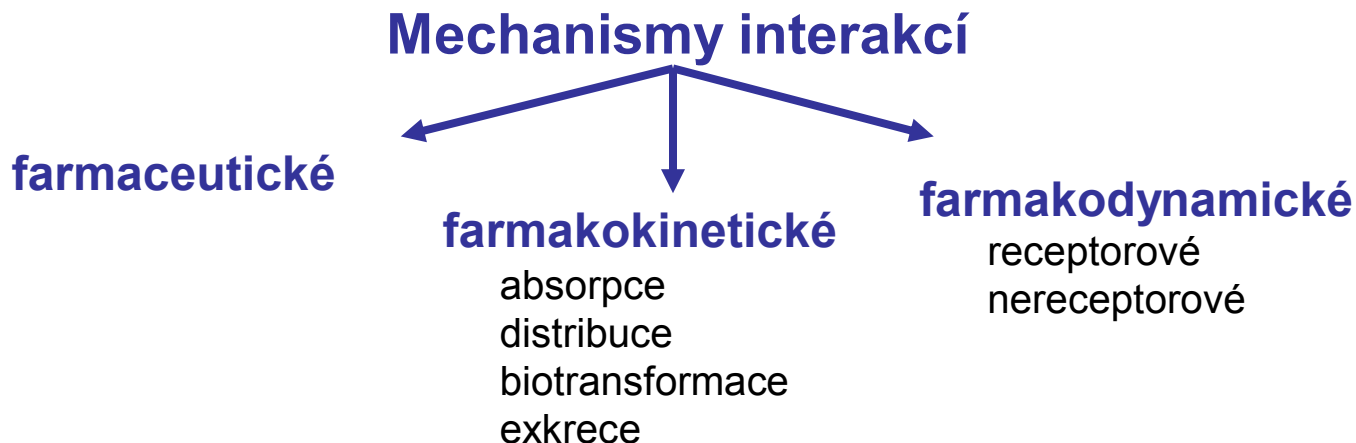


**LÉKAŘSKÁ
FAKULTA**
Masarykova univerzita

Interakce léčiv

Interakce mezi látkami

- změny v síle trvání účinku léčiva vlivem jiné látky
 - vzájemné ovlivnění při současném působení více látek v organismu
 - **žádoucí x nežádoucí**



Interakce CYP

INDUKTORY CYP 450

- dexametazon
- fenobarbital
- rifampicin
- fenytoin
- třezalka tečkovaná
(*Hypericum perforatum*)
- jinan dvoulaločný (*Ginkgo biloba*)

INHIBITORY CYP 450

- antidepresiva (fluoxetin, fluvoxamin, paroxetin)
- chinin, chinidin
- chloramfenikol, erytromycin
- ketokonazol, itrakonazol
- grapefruitová šťáva



Interakce léčiv

- aditivní - součet
- synergické - > než součet
- potenciační – zesílení jedné látky druhou
- antagonistické
 - fyziologický, funkční (H a A v bronších)
 - kompetitivní (β -mimetika a β -blokátory)
 - nekompetitivní



Výzkum a vývoj nových léčiv

VÝVOJ NOVÉHO LÉČIVA

- výzkum i vývoj finančně náročné (800 milionů dolarů/1 lék)
- z 10 000 syntetizovaných látek jen 1 na trh
 - vývoj cca 10 let
- nutná přísné normy a vodítka pro kontrolu nových léčiv – výstrahou je thalidomidová aféra





Vývoj nového léku



Laboratorní
výzkum



Preklinické
hodnocení



Klinické
hodnocení



Registrace



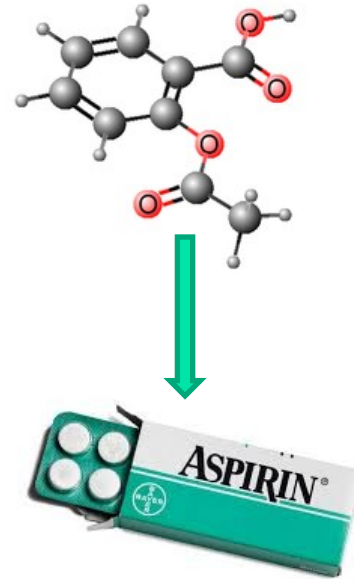
Propagace

Farmakovigilance



Životní cyklus léčivého přípravku

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

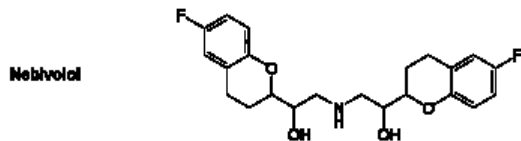
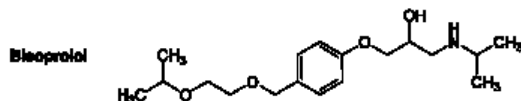
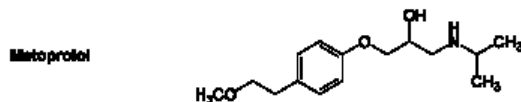
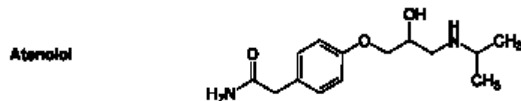
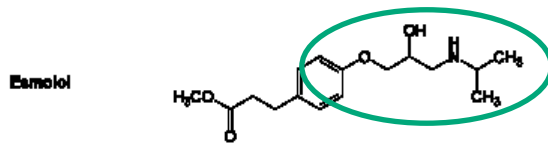


1. Laboratorní výzkum

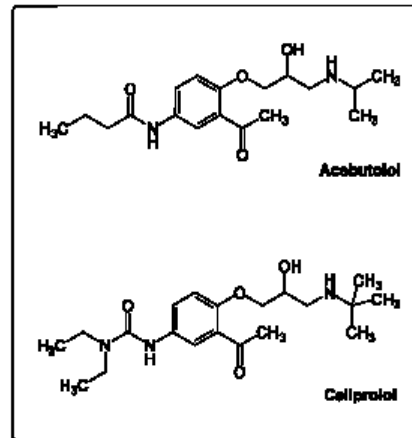
- modifikace chemické struktury už známého léčiva
- vyhledávání přírodních látek
 - rostliny (srdeční glykosidy)
 - živočišné tkáně (heparin)
 - mikroorganizmy (penicilin)
 - lidské buňky
 - biotechnologie (inzulín)
- **lékový design** = cílená syntéza látek se strukturou navrženou počítačovým modelováním



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



mit intrinsischer sympathische Aktivität (ISA)



Farmaceutický výzkum a vývoj nových léčiv

- Na počátku je nutno vybrat **vhodnou látku** a připravit **vhodnou lékovou formu**.
- Klíčové je odhadnout **účinky** dané látky a její případnou **toxicitu**
- K tomu používáme odborné databáze, literaturu, „in silico“ testování - testování v PC, kdy počítač je např. schopen testovat interakce různých molekul
- Všechny nadějně molekuly procházejí **screeningovými testy**, kterými se dá zjistit např., na který systém v organismu látka působí, jakou bude mít vazbu na různé receptory...





2. Preklinické hodnocení

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

- Je nezbytné je provést, než je léčivo poprvé podáno člověku.

Nejprve musíme v preklinice vyzkoušet :

- Jaké má látka **farmakokinetické a farmakodynamické** vlastnosti
- Jak je **(ne)bezpečná**
- Jak je **účinná na onemocnění**, na které ji potřebujeme
- Jakou má **jakost** a fyzikální vlastnosti

Jaké testy se provádí v preklinice?

1. Stanovení farmakokinetiky
2. Stanovení farmakodynamiky
3. Toxikologické testy
 - Akutní toxicita-po jednorázovém podání
 - Chronická toxicita –po opakovaném podání
 - Toxikokinetika-osud toxinu v organismu
 - Bezpečnostní farmakologie – popis nežádoucích účinků (NÚ)na jednotlivé orgánové systémy, odhad možných NÚ u člověka
 - Specifické toxikologické testy: karcinogenita, genotoxicita, reprodukční toxicita, lokální toxicita, fototoxicita...



Typy a pravidla preklinických testů

1) **In vitro testy** – např. na buněčných a tkáňových kulturách, izolovaných orgánech. Nahrazují některé testy na zvířatech

2) **Testy na zvířatech**

- musí se dodržovat Správná laboratorní praxe, což jsou pravidla pro správné testování na zvířatech – pro jejich správný chov, zacházení, metodiku testů, kvalifikaci pracovníků....

- Používá se pravidlo 3R

Pravidlo 3R

1. **Reduction**- redukce počtu testů a počtu pokusných zvířat.
2. **Replacement**- Nahrazení zvířat testy in vitro. Vhodný výběr zvířecího modelu dle citlivosti. Omezení studií na zárodcích a mláďatech.
3. **Refinement**- 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

Fyziologické/patofyziologické modely

3. Klinické hodnocení

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

1. zjistit nebo ověřit klinické, farmakologické nebo jiné farmakodynamické **účinky**,
2. stanovit **nežádoucí účinky**,
3. studovat **absorpci, distribuci, metabolismus nebo vylučování**

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

Na kom je prováděno?

- **Subjekt hodnocení** - zdravý dobrovolník
- pacient



Kdo ho zadává a provádí?

- **Zadavatel (sponsor)** - fyzická nebo právnická osoba, která odpovídá za zahájení, řízení, popřípadě financování klinického hodnocení
- **Zkoušející** - lékař, který odpovídá za průběh klinického hodnocení v daném místě





Informovaný souhlas pacienta

Já, níže podepsaný/á dobrovolně a svobodně souhlasím s účastí v klinickém hodnocení „.....“.

Povaha, cíl, rozsah a doba trvání této klinické studie mi byly řádně a srozumitelně vyšetřujícím lékařem vysvětleny.

Moje účast v této studii nebude nijak ovlivňovat moji další léčbu či pobyt ve zdravotnickém zařízení. Měl/a jsem možnost zeptat se na všechny nevyjasněné otázky. Obdržel/a jsem uspokojivou odpověď a plně rozumím všem informacím, kterých se mi dostalo.

S výsledky provedeného vyšetření bude zacházeno jako s citlivými údaji, na něž se vztahuje povinnost mlčenlivosti a ochrany dle příslušných právních předpisů. V případě, že jich bude použito pro publikační účely, budou zveřejněny anonymně.

Jsem si vědom/a, že z projektu mohu kdykoliv odstoupit, aniž to bude mít jakýkoliv vliv na moji další léčbu.

Jméno pacienta:.....Datum:.....Podpis pacienta:.....

Jméno lékaře zodpovědného za provádění studie:..... Datum:..... Podpis lékaře:.....



Co je hodnoceno?

- **Hodnocený léčivý přípravek** = **léková forma léčivé látky** nebo přípravek získaný technologickým zpracováním pouze pomocných látek (**placebo**), 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 = **multicentrické**

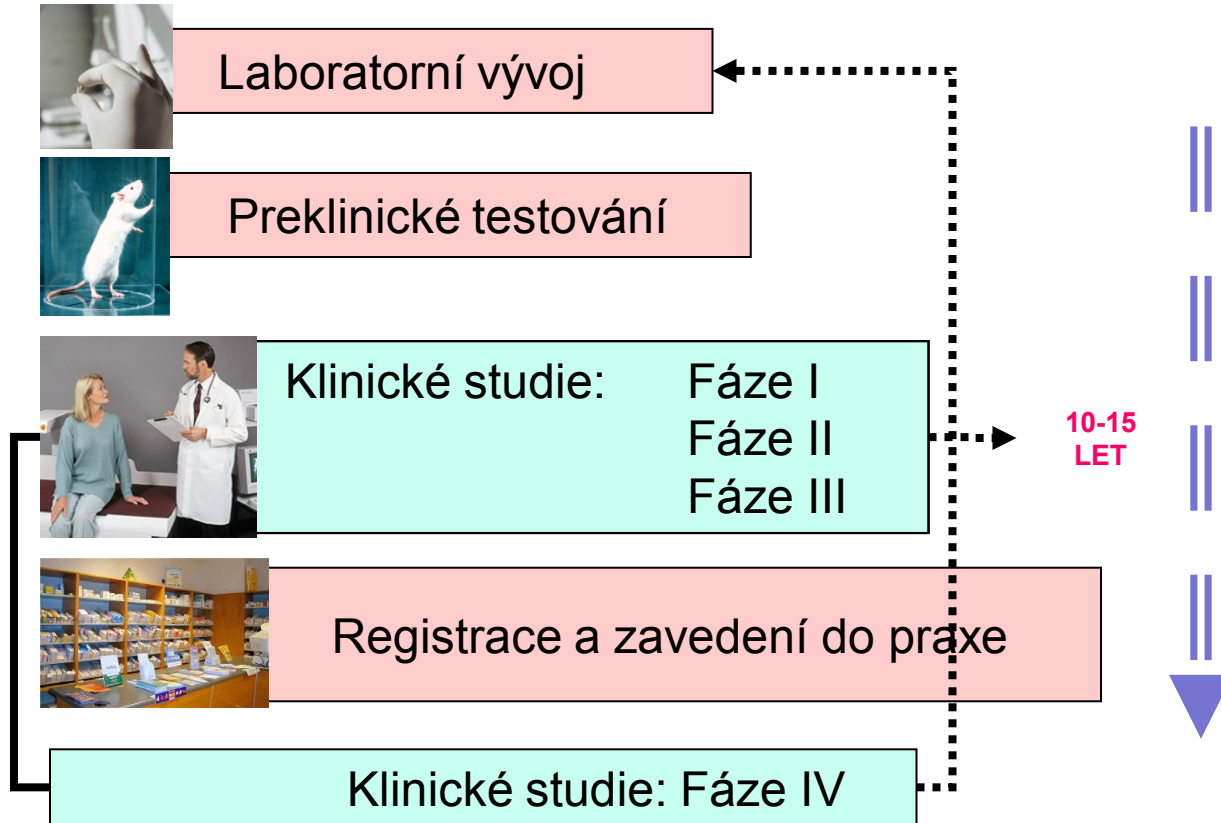


Jak hodnocení probíhá (2)?

- **Zadavatel nebo jím pověřená osoba zpracují příslušné dokumenty:**
 - **Protokol**- popisuje cíl, uspořádání, metodiku, statistiku a organizaci KH
 - **Soubor informací pro pacienty + informovaný souhlas**- projev vůle k účasti v KH
 - **CRF** (case report form) – záznamové listy pacienta
 - **Soubor informací pro zkoušejícího** (IMPD)- 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





KHL

1. fáze – Zdraví dobrovolníci

- účinek na tělesné funkce ČLOVĚKA + bezpečnost použití
 - určení dávky - farmakokinetika (c v plazmě, eliminace)
 - farmakodynamika – ovlivnění vitálních fcí
- podání jednorázové nebo jen krátkodobé
- informovaný souhlas
- finanční odměna
- desítky osob



KHL

2. fáze - Pilotní studie

- 1. podání pacientům v předpokládané indikaci
 - sleduje se ovlivnění nemoci, NÚ, farmakokinetika u patolog stavu a po opakovaném podání
 - indikace x KI
- informovaný souhlas
- 100 a více pacientů
- bez finanční odměny

KHL

3. fáze - Rozšířená klinická studie

- sta - tisíce pacientů
 - srovnání terapeutické účinnosti a bezpečnosti vůči standardní terapii (nebo placebo)
- = kontrolovaná klinická studie
- randomizovaná klinická studie
 - často s tzv. zaslepením – single x double blind nebo open label (otevřená)
 - multicentrická
 - sestavení SPC
 - předkládáno společně s výsledky fáze I a II a dokumentací KH k registraci (SÚKL)



KHL

4. fáze - Postmarketingové (postregistrační) hodnocení

- po uvedení léčiva na trh - min 5 let od reg.
 - ověření účinku v široké klinické praxi
 - údaje o výskytu NÚ, interakcích, rozdíly ve věkových skupinách...
- porovnání se standardní terapií
- možnost stažení z oběhu

Příklady stažení z trhu z poslední doby

rofecoxib (HVLP Vioxx)

- KV a CV NÚ, AIM

klobutinol (HVLP Silomat)

- srdeční arytmie

rosiglitazon (HVLP Avandia,
Avandamet)

- KV rizika: ICHS





**LÉKAŘSKÁ
FAKULTA**
Masarykova univerzita

Registrace léčiv



Registrace LP

- HVLP podléhají před uvedením na trh v ČR registraci: **Vyhl. č.228/2008 Sb. o registraci LP**
 - schvalovací řízení = povolení k uvedení na trh
- minimalizace předvídatelných rizik spojených s uvedením LP na trh
- **Státní ústav pro kontrolu léčiv (SÚKL) v ČR**
- **Evropská léková agentura (EMA) pro EU**
 - hodnotí doložení účinnosti, jakosti a bezpečnosti
 - soulad předložené dokumentace s požadavky právních předpisů a nejaktuálnějších vědeckých poznatků
 - výstupem je hodnotící zpráva a příslušné regulační/správní rozhodnutí - **Rozhodnutí o registraci**



Registrace LP

- posuzují se:
 - indikace
 - KI
 - dávkování
 - způsob výdeje
 - PI pro pacienta
 - návrh textů na obal
- součástí rozhodnutí o registraci je **SPC**
- následuje žádost o přidělení maximální ceny a o stanovení výše a podmínek úhrady z veřejného zdravotního pojištění



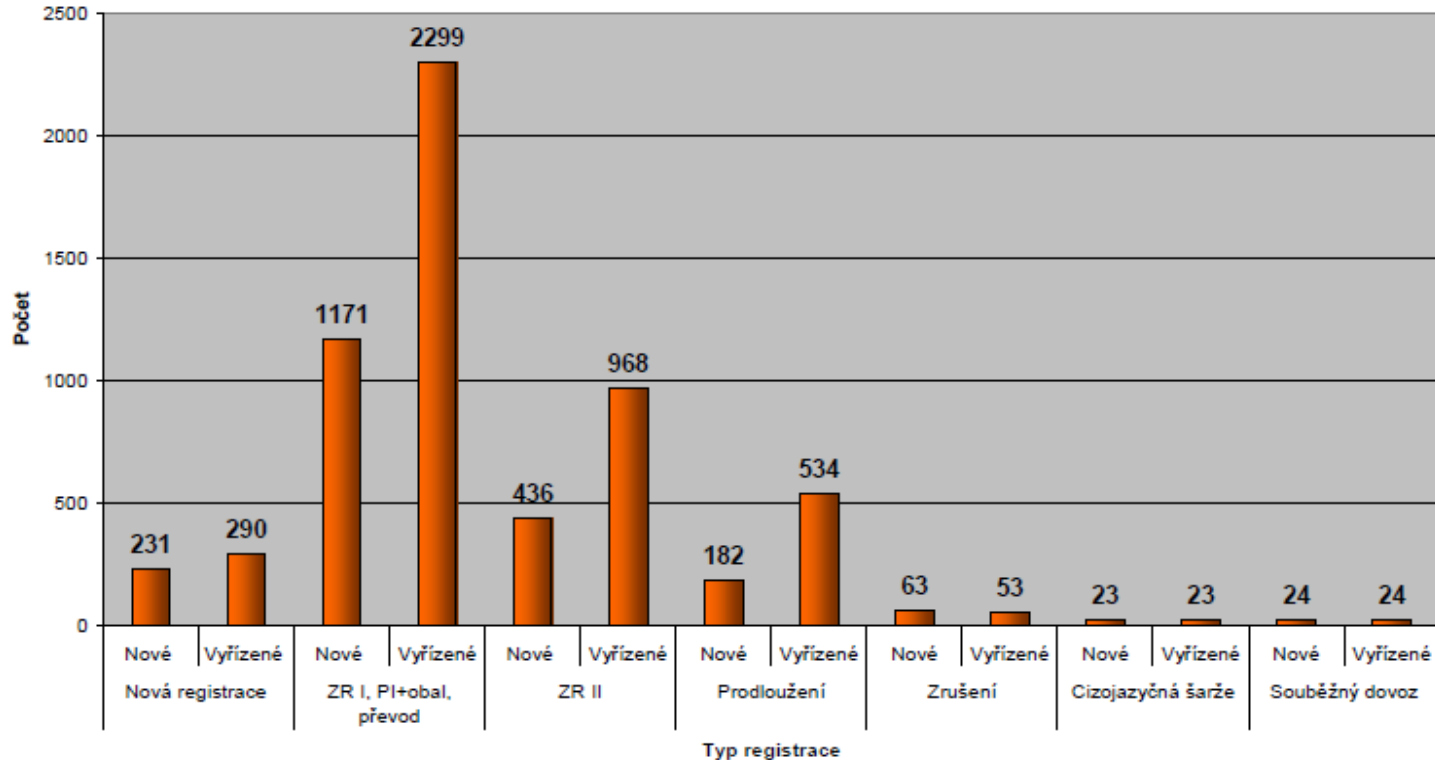
Typy registračních procedur v ČR

- **Národní**
 - registrace v 1 státě - pouze v případě, že LP není registrován v jiné zemi EU nebo neprobíhá registrace v jiném členském státě EU
- **Vzájemného uznávání**
 - uznání existující registrace v 1 členském státě v ostatních státech EU
 - stát s "národní reg." se stane referenčním, ostatní státy EU vybrané žadatelem jsou členské
- **Decentralizovaná**
 - LP není registrován v žádném členském státě
 - 1 ze států je zvolen jako referenční, ostatní vybrané státy EU jsou členské
 - zainteresované státy žádost posoudí a rozhodnou o kladném nebo záporném stanovisku ve své zemi
- **Centralizovaná**
 - hodnocení EMA - registrace platí ve všech členských státech EU
 - povinné pro biotechnologicky připravené přípravky, nové léčivé látky pro indikace AIDS, onkologická onemocnění, neurodegenerativní onemocnění, diabetes a pro přípravky určené k léčbě velmi vzácných onemocnění



Počet přijatých / vyřízených žádostí 2010

Agenda registrací - přehled 2010





Děkuji za pozornost!