

Výzkum a vývoj nových léčiv. Klinické hodnocení léčiv, registrace. Farmakovigilance a propagace léčiv. Legislativní předpisy. Informace o léčivech. Faktory ovlivňující účinek léčiva, nežádoucí účinky léčiv.

Výzkum a vývoj nových léčiv

Fáze vývoje:

- 1) molekulové modelování vztahu receptor-ligand (*in silico* analýzy), syntéza a výběr nadějných chemických látek
- 2) **preklinické hodnocení**
 - *in vitro*: buněčné linie, izolované orgány...
 - *in vivo*: pokusná zvířata, zvířecí modely onemocnění
 - součástí také studie toxicity (teratogenita, kancerogenita, mutagenita, reprodukční toxicita)
 - stanovení LD₅₀
- 3) **klinické hodnocení**
 - I. fáze – zdraví dobrovolníci
 - II. fáze – pilotní pokus s nemocnými
 - III. fáze – rozšířená studie s nemocnými, srovnání s dostupnou léčbou, placebem při úspěchu následuje registrace léčiva
 - IV. fáze – poregistrační hodnocení
 - pojem placebo, zaslepení studie, randomizace, informovaný souhlas
 - hlášení nežádoucích účinků a farmakovigilance

Registrace léčiv

- bez registrace nesmí léčivo na trh – s určitými výjimkami, kt. povoluje MZČR
- vyžaduje podrobnou dokumentaci z předklinického a klinického hodnocení, např. také návrh obalu a PIL apod.
- generika – pouze průkaz bioekvivalence s existujícím přípravkem
- registrační řízení provádí SÚKL – odborné posouzení žádosti o registraci
- držitel registrace, rozhodnutí o registraci
- Národní procedura – pro ČR
- Evropská procedura – pro státy EU
- Vzájemné uznávání – zjednodušená procedura mezi státy EU

Propagace léčiv: Zákon č. 40/1995 Sb. o regulaci reklamy

- Reklama zaměřená na širokou veřejnost vs. reklama zaměřená na odborníky – jiné podmínky

Informace o léčivech

Klasifikace léčiv:

- HVLP a IPLP
- ATC systém
- Léčivo oficiální, neoficiální, obsolentní

PIL = patient information leaflet

SPC = summary of product characteristics

SÚKL – WWW.SUKL.CZ - databáze léčiv on-line, PIL i SPC, dále informace o ukončení výroby, výpadech, závadách v jakosti a stahování LP...

AISLP = automatizovaný informační systém léčivých přípravků (placená databáze)

EMA – ema.europa.eu (Evropská léková agentura)

Brevíre, Remedia compendium – souhrny registrovaných LP (placené publikace)

Český lékopis 2017

- Farmaceutické dílo normativního charakteru, závazné
- **Účel: zajištění bezpečných, účinných a jakostních léčiv**
- Informace o LP, LL a PL (a lékových formách) a zacházení s nimi při výrobě, přípravě, kontrole, skladování, předepisování a distribuci PRO farmaceuty, lékaře, veterináře, (bio)chemiky a biology, laboranty a osoby, podílející se na přípravě, výrobě, kontrole, hodnocení a skladování léčiv

Evropská část

1. díl: Zkušební metody, přístrojová technika a pomůcky, obalový materiál, obecné články lékových forem, obecné texty (např. o sterilitě), texty o specifických LF a LP (vakcíny, radiofarmaka, homeopatika...)

2. a 3. díl: Monografie (jednotlivé články) LL

Národní část

3. díl: Obecné tabulky, speciální část (LL, PL a LP národně specifické)

Lékopisná monografie – viz příklad ve studijních materiálech v ISu

Tabulky Národní části

Tab I: Omamné a psychotropní látky

omamné látky §§

psychotropní látky §

prekurzory OL a PL (§)

Tab II: Venena = léčiva velmi silně účinná („jedy“), označení: ††

Tab III: Separanda = léčiva silně účinná a žiraviny, označení: †

Tab IV: Doporučené terapeutické dávky léčiv pro dospělé

jednotlivé i denní terapeutické dávky, u velmi silně účinných léčiv i dávka maximální

Tab V: Doporučené terapeutické dávky léčiv pro děti podle věku (0-1 rok, 1-6 let, 6-15 let)

Tab VI: Doporučené dávky některých léčiv používaných u zvířat

a další...

Základní legislativa oblasti léčiv

Zákon o léčivech (378/2007 Sb.)

+ příslušné prováděcí vyhlášky: O předepisování LP, správné lékařské praxi, výrobě a distribuci LP, registraci léčiv, o vyhrazených léčivých přípravcích

Zákon o léčivech stanovuje podmínky pro:

- výzkum, výrobu, přípravu, distribuci, kontrolu a zneškodňování léčiv
- registraci, předepisování a výdej léčivých přípravků a prodej vyhrazených léčiv
- poregistrační sledování a mezinárodní spolupráci při zajišťování ochrany veřejného zdraví a vytváření jednotného trhu léčivých přípravků v rámci EU
- povinnosti lékáren při přípravě, úpravě a vydávání LP
- zajišťování farmakovigilance
- kontrolu činnosti a sankce

Zákon o návykových látkách (167/1998 Sb.)

+ prováděcí vyhlášky: O evidenci a dokumentaci NL, tiskopisy, ...

= pravidla pro zacházení s OL a PL, s přípravky obsahujícím návykové látky a s látkami používanými při výrobě nebo zpracování návykových látek, tzv. prekurzory

Předepisování NL: **recept/žádanka s modrým pruhem**

- Podléhá přísné evidenci
- Recept – originál, dva průpisy
- Žádanka – originál, tři průpisy
- Na recept s modrým pruhem lze předepsat jeden druh LP, na žádanku 5 druhů LP s obsahem omamných látek skupiny I a psychotropních látek skupiny II
- Nelze použít recept pro opakovaný výdej (Repetatur)

Omamné látky

Skupina I – opioidy a další látky s vysokým rizikem vzniku závislosti

Skupina II – opioidy a další látky s nižším rizikem vzniku závislosti (např. kodein)

Skupina III – heroin, konopí, pryskyřice z konopí (především pro výzkumné účely)

Psychotropní látky

Skupina I – lysergid, mezkalin, MDMA...

Skupina II – psychostimulancia s rizikem vzniku psychické závislosti

Skupina III – barbituráty s možným vývojem závislosti (např. amobarbital, pentobarbital...)

Skupina IV – benzodiazepiny, některé barbituráty a další látky s možným vývojem závislosti při delším podávání (např. diazepam, oxazepam, fenobarbital...)

Lékopisné prekurzory

Efedrin

Pseudoefedrin → LP: výdej s omezením

Ergotamin

Ergometrin

Nežádoucí účinky léčiv

Normální (normerní) reakce vs. nežádoucí reakce na léčbu

Typy NÚ:

A (augmented, adverse) – přímo závisí na dávce

B (bizarre) – na dávce nezávislé, vyvolány nesnášenlivostí u konkrétního pacienta

C (continuous) – po dlouhodobém podávání přípravku

D (delayed) – projeví se po delší době

E (end of use) – projeví se po vysazení léčby