Podklady pro BPFA0321c, BSFA0321c, BZFA031c Farmakologie – cvičení 1. cvičení

**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

1. **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 oficinální, neoficinální, obsolentní

**PIL** = patient information leaflet

**SPC** = summary of product characteristics

**SÚKL** – [WWW.SUKL.CZ](http://WWW.SUKL.CZ) - databáze léčiv on-line, PIL i SPC, dále informace o ukončení výroby, výpadcích, závadách v jakosti a stahování LP...

**AISLP** = automatizovaný informační systém léčivých přípravků (placená databáze)

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

**Brevíře, 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 žíraviny, 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 lékárenské 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 – opiody 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 (normergní) 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