

MINIREPETITORIUM OBECNÉ FARMAKOLOGIE

Farmakologický ústav 2.LF UK

FARMAKOLOGIE

FARMAKOLOGIE

v širokém slova smyslu

- věda, která studuje interakce látek s živým organismem na všech úrovních

v užším slova smyslu

- věda o látkách užívaných pro prevenci, diagnostiku a léčbu chorob
(zvířat i lidí)

Farmakologie x Farmacie

- **Farmacie**

- Historicky soustředěna na vyhledávání a hlavně přípravu léčiv (*chemie, kvalita, technologie* - Lékopis)
- V současné době hledání nového postavení pro farmacii
 - Odborník pro oblast léčiv
 - Odborné informace
 - Klinická farmacie
 - Konsultační aktivita
 - Volně prodejná léčiva
- Farmakologie také zahrnována do farmacie

Toxikologie

- Jedy v malých dávkách jsou nejlepší léky, a používaná léčiva v dostatečných dávkách jsou jedy (William Withering 1789)
- Studium jedovatosti látek
 - toxického účinku nejenom pro léčiva ale pro jakoukoliv látku
 - (průmyslová toxikologie, toxikologie přirozených látek)
- **Každé léčivo má toxické a nežádoucí účinky**
- **Léčivo, které nemá nežádoucí účinky není účinné**

FARMAKOLOGIE

- FARMAKOKINETIKA
- FARMAKODYNAMIKA
 - Molekulární farmakologie
- FARMAKOGENETIKA
- KLINICKÁ FARMAKOLOGIE
 - Léková politika
- FARMAKOEPIDEMIOLOGIE
- FARMAKOVIGILANCE

FARMAKOLOGIE

- **Klinická farmakologie**
 - Provádění farmakologického výzkumu u lidí
 - Získávání objektivních údajů o účinku léčiv u lidí
 - Prosazování optimální farmakoterapie v klinických podmínkách

LÉKOVÁ POLITIKA

CÍLE

ZAJISTIT PRO OBČANY

- Dostupnost léčiv
- Odpovídající kvalitu
- Přiměřenou cenu
- Jasný způsob úhrady léčiv

Cíle lékové politiky

- Zajištění účinných, bezpečných a kvalitních léčiv (*registrace*)
- Za přijatelných ekonomických podmínek (*ceny a zdravotní pojištění*)
- Pro pacienty, kteří léčbu opravdu potřebují (kteří z léčby mají největší prospěch) - *účelná farmakoterapie*

FARMAKOVIGILANCE

- Je dozor nad léčivými přípravky po jejich registraci směřující k zajištění maximální bezpečnosti a co nejvýhodnějšího poměru prospěšnosti léčivého přípravku k jeho rizikům.
- Zahrnuje shromažďování informací významných pro bezpečnost léčiv, včetně klinického hodnocení, jejich vyhodnocování a provádění příslušných opatření

Zákon o léčivech

- Zákon č. 79/1997
 - Obecné definice
 - Zabezpečení léčiv (státní správa – **Státní ústav pro kontrolu léčiv**, veterinární léčiva)
 - Registrace léčivých přípravků
 - Výzkum, výroba, příprava, distribuce, předepisování, výdej, zneškodňování
 - Farmakovigilance

Léčiva

- Léčivé látky, nebo jejich směsi, nebo léčivé přípravky, které jsou určeny k podávání lidem nebo zvířatům
 - K léčení, nebo předcházení nemocí, stanovení diagnózy, nebo obnově, úpravě nebo ovlivnění fyziologických funkcí

Ne - léčiva

- Výrobky které nemají průkaz kvality, účinnosti, ani bezpečnosti
- Nejsou registrovány
 - **Potravinové doplňky** (vitaminové směsi, kolagen, karnitin,
 - **Potraviny pro zvláštní lékařské účely** (léčebné výživy, výživy sondou, kojenecké výživy)

Snaží se vypadat jako léčiva, mohou mít reklamu zaměřenou na veřejnost

Léčivá látka

- Je jakákoliv látka určená k tomu aby byla součástí léčivého přípravku , který způsobuje jeho účinek
- Tento účinek je zpravidla farmakologický, imunologický, nebo spočívá v ovlivnění metabolismu

Léčivý přípravek

- Je jakákoliv látka, nebo kombinace látek **určená k léčení, předcházení nemocí u lidí nebo zvířat.**
- Za léčivý přípravek se rovněž považuje látka nebo kombinace, které lze podat za účelem **stanovení diagnózy** nebo k obnově, úpravě či ovlivnění **fyziologických funkcí**
- **Léčivý přípravek má lékovou formu**

Léčivé přípravky

- HVLP – hromadně vyráběné léčivé přípravky
 - Farmaceutický průmysl
- IVLP – individuálně připravované léčivé přípravky
 - Příprava v lékárnách
 - Transfúzní přípravky
 - Radiofarmaka

TYPY PŘÍPRAVKU

- **Originální přípravky** - patentově chráněné, chráněný název
- **Generické přípravky (kopie)** - stejná léková forma po vypršení patentu
 - „**Pravé**“ - lékopisný nebo mezinárodní název přípravku a označení výrobce
 - „**Brand name**“ - vlastní chráněný název

Léčivé přípravky

- **V registračním rozhodnutí je určen výdej léčivého přípravku**
 - **Přípravky vydávané pouze na předpis**
 - Rp, Rx (reklama pouze na odborníky)
 - **Přípravky vydávané i bez lékařského předpisu**
pouze v lékárně – (reklama povolena i na širokou veřejnost)
 - Volně prodejná léčiva
 - OTC – over the counter (přes pult)
 - **Vyhrazená léčiva** jsou léčivé přípravky které se mohou prodávat bez lékařského předpisu i mimo lékárnu

Název léčivého přípravku

- Je název daný léčivému přípravku
 - **Název smyšlený** (vymyšlený, výrobní, patentovaný, chráněný, trade name)
 - **Běžný název** (mezinárodní nechráněný název – INN, doporučený Světovou zdravotnickou organizací), generický název
 - Základní je latinská verze

Síla léčivého přípravku

- Rozumí se **obsah léčivých látek** vyjádřený kvantitativně vzhledem k jednotce dávky, objemu nebo hmotnosti podle lékové formy

Pomocné látky

- Jsou látky, které jsou v použitém množství **bez vlastního léčebného účinku** (jsou součástí léčivých přípravků)
 - Umožňují nebo **usnadňují výrobu**, přípravu a uchovávání léčivých přípravků nebo jejich aplikaci (stabilizátory, vehikula, barviva, rozvolňující látky)
 - Příznivě **ovlivňují farmakokinetické** vlastnosti léčivých látek (retardace, rychlost uvolňování, depot)

Šarže léčivého přípravku

- Je určité množství přípravku připravené v **jednom výrobním cyklu** (postupu), nebo zhomogenisované během přípravy nebo výroby,
- Základním znakem šarže je **stejnorodost** všech jednotek výrobku tvořících šarži

Souhrn údajů o přípravku

SPC, SmPC (summary of product characteristics)

- Písemné shrnutí všech informací o léčivém přípravku, které jsou podstatné pro jeho správné používání a které jsou určeny zdravotnickým pracovníkům
- Je součástí registračního rozhodnutí
- Navrhuje výrobce a schvaluje regulační úřad v průběhu registrace
- **Jediný oficiální dokument pro předpisování**
 - Zejména indikace, dávkování, kontraindikace, nežádoucí účinky

Nežádoucí účinek léčiva NÚL

- Je nepříznivá a nezamýšlená odezva organismu na jeho podání, která se dostaví po dávce běžně užívané k profylaxi či léčení.
- V případě klinického hodnocení léčivých přípravků jde o nepříznivou a nezamýšlenou odezvu po podání jakékoliv dávky

Závažný nežádoucí účinek

- Je NUL který má za následek **smrt, ohroží život , vyžaduje hospitalizaci**, nebo prodloužení probíhající hospitalizace, má za následek trvalé či významné poškození zdraví či vznik pracovní neschopnosti, nebo se porjeví vrozená anomálie či vrozená vada u potomků

Neočekávaný nežádoucí účinek

- Je takový NÚL, jehož povaha, závažnost nebo důsledek jsou v **rozporu s informacemi uvedenými v SPC** (souhrnu údajů o přípravku) u registrovaného léčivého přípravku nebo jsou v rozporu s dostupnými informacemi, například souborem informací pro zkoušejícího u **hodnocení léčivého přípravku** který není registrován

Poregistrační studie

- Je farmakoepidemiologická studie, nebo klinické hodnocení prováděné v **souladu s rozhodnutím o registraci** a za účelem identifikace, nebo kvantifikace bezpečnosti rizika ve vztahu k registrovanému léčivému přípravku

Příbalová informace

Příbalový leták, informace pro pacienta, PIL

- Je informace, která je nezbytnou součástí balení léčivého přípravku (je vložena do balení)
- Musí být v českém jazyce a srozumitelná laické veřejnosti
- Musí být v souladu s SPC a vycházet z něj

Výzkum léčiv

- Neklinické hodnocení (preklinické hodnocení)
- Klinické hodnocení léčiv

S cílem prokázat účinnost, bezpečnost a jakost léčiva

Výzkum nových léčiv

- 85 – 90 % všech nových údajů pochází z farmaceutického průmyslu
- Počet nově objevených molekul se snižuje v současné době již jenom 25 – 30 za rok
- V minulosti odvětví s největší mírou zisku (po zbrojním odvětví)
- Zvýšený tlak na předepisující lékaře

Správné praxe

Správná výrobní praxe

SVP, GMP

- Je soubor pravidel která zajišťují, aby se výroba a kontrola léčiv uskutečňovaly v souladu s požadavky na jejich jakost se zamýšleným použitím a s příslušnou dokumentací

Správné praxe

- Správná distribuční praxe (SDP)
- Správná laboratorní praxe (SLP, GLP)
 - Systém zabezpečení jakosti pro neklinické studie
- Správná lékárenská praxe
 - Systém pravidel pro přípravu, uchovávání a výdej léčiv s požadavky na jejich jakost bezpečnost, účinnost a informovanost pacientů a s příslušnou dokumentací
- Správná klinická praxe (SKP, GCP)
- Správná marketingová praxe

REGISTRACE

REGISTRACE

- Registrace centralizovaná EU - platí automaticky a plně v ČR
 - EMEA (European Medicines Evaluating Agency)
 - CPMP – komise se zástupců všech členských států
- Registrace Státním ústavem pro kontrolu léčiv
 - Národní registrace (splňující požadavky EU)
 - MRP (Mutual Recognition Procedure – Proces vzájemného uznávání) začíná, nejsou zkušenosti
 - Decentralizovaná procedura ??? Není legislativa

Použití neregistrovaných přípravků

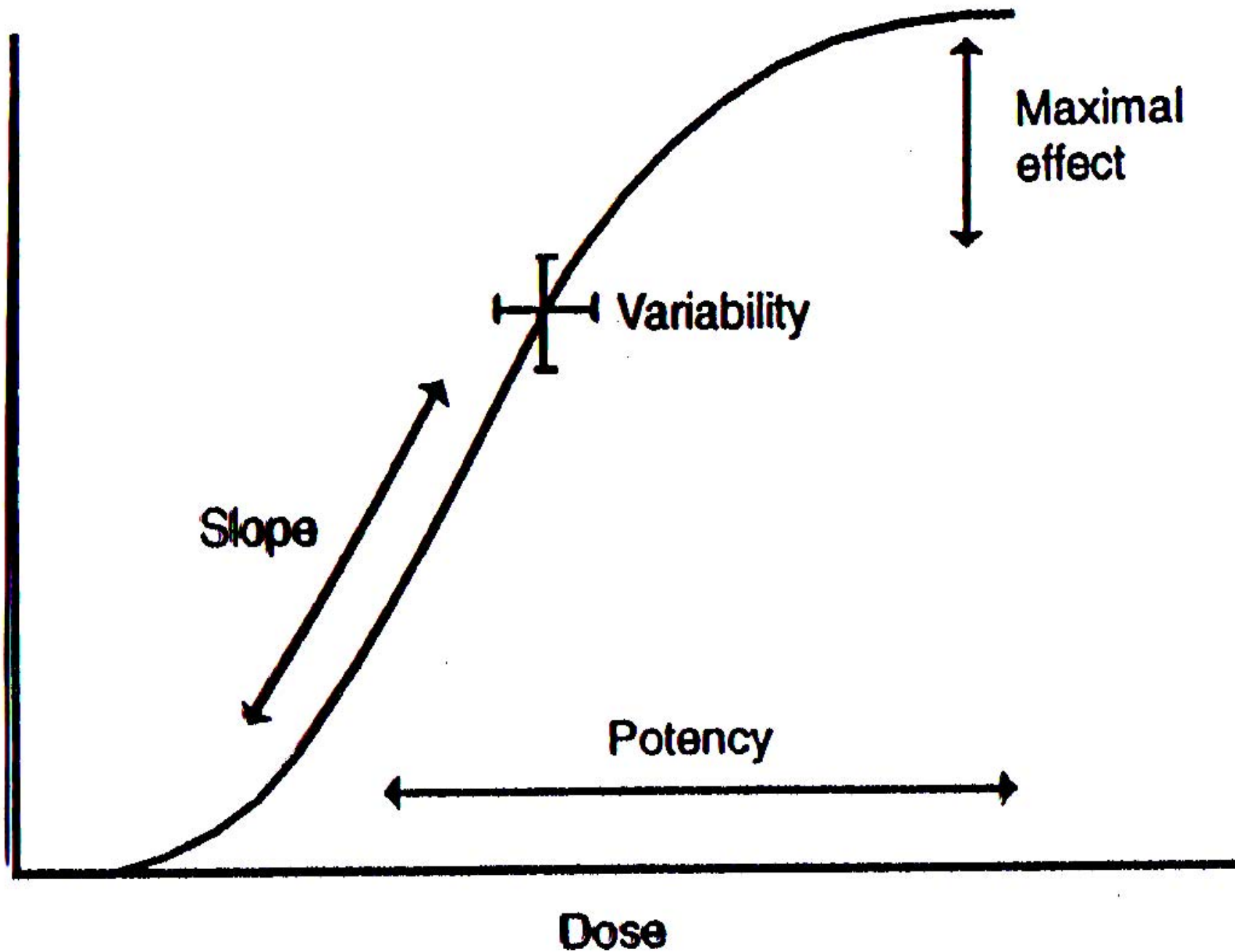
- Při poskytování zdravotní péče jednotlivým pacientům může lékař za účelem poskytnutí optimální péče předepsat a použít i přípravky neregistrované pokud
 - Není v distribuci obdobný registrovaný
 - Je registrovaný v zahraničí
 - Postup je dostatečně odůvodněn vědeckými poznatky
- Použití neregistrovaného přípravku hlásí SÚKLu

Použití mimo SPC

- Lékař může pokud není v oběhu přípravků potřebných terapeutických vlastností použít registrovaný přípravek způsobem, který není v souladu s SPC, je-li takový způsob odůvodněný vědeckými poznatky
- Musí seznámit s tímto postupem pacienta
- Nese za použití plnou odpovědnost

FARMAKODYNAMIKA

Intensity of effect



Vztah dávka účinek

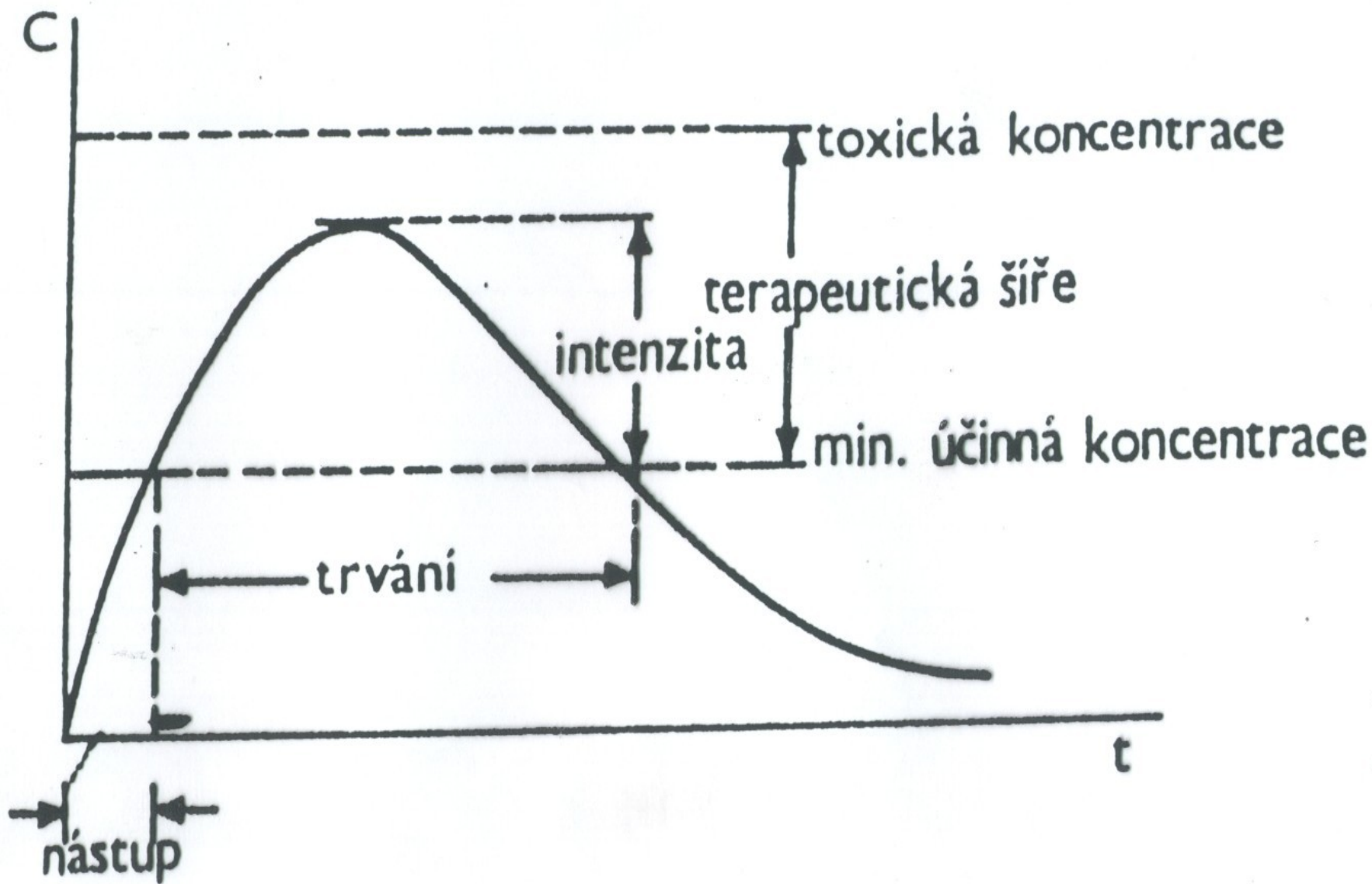
Se stoupající dávkou

- Účinek nestoupá lineárně
- Stoupá účinek v závislosti **na logaritmu dávky**

Farmakokinetika

FARMAKOKINETICKÉ PARAMETRY

biologická dostupnost	- F (%)
max.plazmatická koncentrace	- c_{\max} (mg/l)
vazba na plazmatické bílkoviny	- fb (%)
distribuční objem	- Vd (l/kg)
clearance celková	- CL (l/h)
clearance non-renální	- CL_{NR} (%)
biologický poločas	- $t_{1/2}$ (h)



BIOLOGICKÁ DOSTUPNOST PŘÍPRAVKU

Relativní (celkové) množství z podané dávky, které se v nezměněné formě dostane do systémového krevního oběhu

- **Absolutní** - nemetabolizovaná část dávky v krevním oběhu
- **Relativní** - různé lékové formy
 - různý způsob podání

BIOLOGICKÁ DOSTUPNOST PŘÍPRAVKU

- **Farmaceutická fáze (dostupnost) -**
uvolnění z lékové formy (nabídka)
- **Farmakokinetická fáze -** všechny
farmakokinetické děje
- **Farmakodynamická fáze -** interakce s
receptorem

BIOLOGICKÁ DOSTUPNOST

FARMACEUTICKÁ EKVIVALENCE

Léková forma splňuje kritéria pro látku – in vitro

BIOLOGICKÁ EKVIVALENCE

Podání stejné dávky a lékové formy

- nevede ke statisticky významným rozdílným výsledkům

- rozdíl není větší než stanovený limit

KLINICKÁ (TERAPEUTICKÁ) EKVIVALENCE

BIOLOGICKÝ POLOČAS ELIMINACE

Sekundární parametr - funkcí

- distribučního objemu (V_d)
- clearance (CL)

je výsledkem změn

neurčuje změny primárních funkcí

Teoretické předpoklady pro dávkování farmaka

USTÁLENÝ STAV

rychlost přívodu = rychlost ztráty

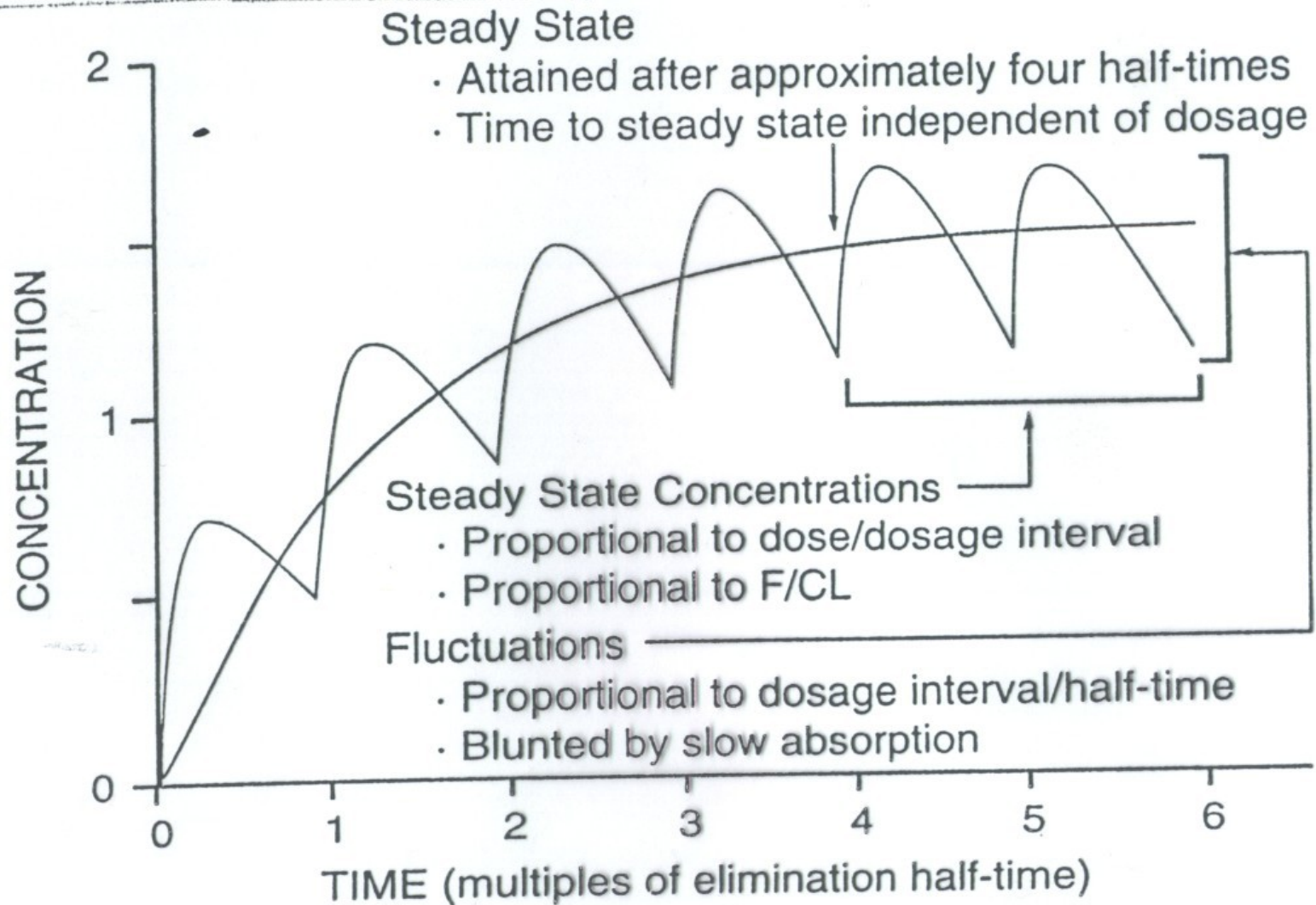
rychlost dávkování = rychlost eliminace

poměr dávky (FD) = součin clearance (CL)

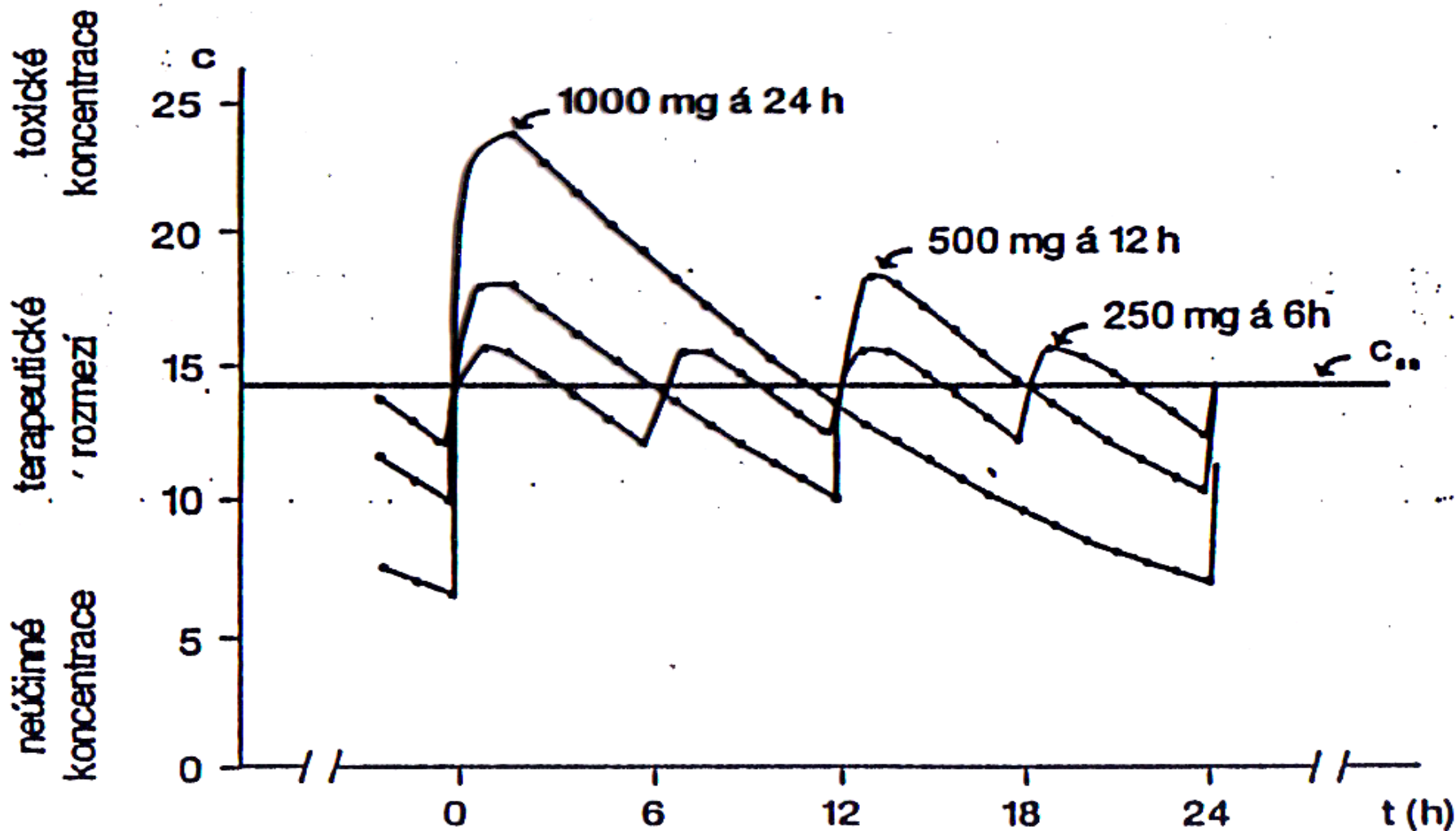
a

a

dávkovacího intervalu (T) průměrné
plazmatické koncentrace v
průběhu dávkovacího intervalu



OPAKOVANÉ PODÁVÁNÍ



Definice farmakokinetických parametrů

DISTRIBUČNÍ OBJEM (V_d):

- pojem určený vztahem mezi podanou dávkou farmaka a jeho koncentrací v krvi
- jeho hodnota určuje dávky potřebné pro vyplnění distribučního prostoru

*proto distribuční objem určuje velikost
nárazové dávky*

OVLIVNĚNÍ RESORPCE

Přípravky se změněným uvolňováním léčiva

- Retardované přípravky
- Přípravky s postupným uvolňováním
- Terapeutické systémy
- Kombinované systémy

FARMAKODYNAMICKÉ PARAMETRY ANTIBIOTIK

Time above MIC - $t > \text{MIC}$ (h)

poměr

max.plazmatická koncentrace: MIC

- $C_{\text{max}} : \text{MIC}$

area under the curve (AUC) > MIC

- $\text{AUC} > \text{MIC}$

area under the inhibitory curve AUIC

Propagace - Reklama

Propagace - Reklama na léčiva

Problémy

- Legislativní
stanovení prostředí a principů
nemůže být vyčerpávající
- Odborný
jaká pravda?, interpretace dat
- Etický
jaké metody pro ovlivnění

Reklama na léčiva

Směrnice ES

- Zakázána reklama na léčivo, kterému nebylo uděleno **povolení** k uvedení na trh
- Všechny části reklamy musí být v **souladu** s údaji uvedenými v SPC
- Vlastnosti léčiva musí být představeny **objektivně a bez přehánění**
- Reklama **nesmí být** **klamavá**

Propagace léčiv

Etické a odborné aspekty

**Rozdíl mezi seriózní a neseriózní
farmaceutickou firmou**

- **Seriózní firma v reklamě nikdy nelže,**
- **Neseriózní firma převážně říká pravdu**

Propagace léčiv

Etické a odborné aspekty

Farmakologické stanovisko:

V reklamě neříká žádná farmaceutická firma pravdu úplně

- Selektce pravdivých údajů – etický problém

Reklama na léčiva

Směrnice ES

Pro širokou veřejnost je zakázána reklama pro léky vydávané jen na lékařský předpis (DTC)

Státy mohou zakázat reklamu určenou pro širokou veřejnost na léčiva jejichž cena může být hrazena

Tlak na změnu legislativy v EU

- **Umožnit reklamu na Rp. léčiva pro širokou veřejnost**
- **Neuvádět obecný název léčiva u jednosložkových léčiv**

Reklama na léčiva

Směrnice ES

Reklama určená pro širokou veřejnost

**Pouze pro volně prodejné přípravky
musí být**

- provedena tak, aby bylo jasné že poselství je **reklamou**
- výrobek zřetelně označený jako léčivo a reklama musí obsahovat následující informace
 - Jméno přípravku a obecný název (INN)
 - **Informace pro správné používání**
 - Zřetelné vyzvání k přečtení příbalové informace

Reklama na léčiva

Směrnice ES

Reklama určená pro širokou veřejnost nesmí

- Vyvolat dojem, že není nutná návštěva lékaře
- Že účinek léčiva je zaručen a není provázen nežádoucími účinky, nebo je lepší než jiná léčiva
- Být zaměřena výlučně na děti
- Doporučována vědci nebo zdravotnickými pracovníky
- Vyvolávat dojem, že léčivo je potravinou
- Uvádět, že bezpečnost nebo účinnost je způsobena přírodním původem

REKLAMA NA LÉČIVA

Novela zákona 2002

Reklama na potraviny nesmí uvádět v omyl

- Tím, že přisuzuje potravině schopnost předcházet, ošetřovat nebo léčit choroby, nebo na takové schopnosti odkazovat (neplatí pro minerální vody a potraviny pro zvláštní výživu)

Propagace léčiv

Etické a odborné aspekty

Zdroje dat – skrytá reklama

- Inzerce, která je součástí editorialem
- Reklama, která se tváří (je součástí) **autorského článku** – podepsaného
- Zaplacené (objednané) články musí být v časopise **jasně identifikovány**

Propagace léčiv

Neléčiva

- hraniční oblasti (mohou být i léčiva)
 - lokální přípravky, vitamíny, potraviny
- vymezení
 - rozhodnutí SÚKL, státní správy
 - použití - indikace

Nebezpečná oblast - nutná represe

Etické aspekty propagace léčiv

Největší nebezpečí pro bezprostřední
budoucnost a úkol pro
samoregulaci v průmyslu

**Skrytá reklama zaměřená na
širokou veřejnost**