

**Farmacologia clinică și reforme la moment în
domeniul medicamentului. Conceptul utilizării
raționale a medicamentelor. Medicamente vitale și
esențiale, originale și generice, biosimilare, OTC și
orfane. Bioechivalența medicamentelor.
Farmacovigilența. Farmacoeconomia.
Farmacoepidemiologia. Autotratamentul
(automedicația).**

Farmacologia clinică

- cuprinde toate aspectele științifice ale studiului medicamentelor la om, vizând cercetarea, elaborarea și aplicarea în practica medicală a medicamentelor noi, precum și optimizarea tratamentului medicamentos la om, prin determinarea valorii clinice a medicamentelor și celor mai bune modalități de utilizare a lor.
- **Farmacologia clinică oferă baza științifică pentru aspectele generale a unei terapii medicamentoase raționale, sigure și eficiente.**
- **Scopul principal al FC este argumentarea administrării medicamentelor, de a crea o gândire terapeutică științifică, ceea ce va avea ca rezultat prescrierea adecvată a medicamentelor, prin selectarea rațională.**

Parametri farmacocinetici

- **Biodisponibilitatea (B)** - Cantitatea substanței active din doza administrată într-o anumită formă medicamentoasă, ce ajunge în sistemul sanguin sau la locul acțiunii și viteza acestui proces.

$$B = C_{po}/C_{iv} \times 100\%$$

- **Volumul aparent de distribuție (Vd)** volumul ipotetic al lichidului biologic din organism necesar pentru distribuirea uniformă a substanței medicamentoase în concentrație egală cu cea plasmatică.

El se caracterizează astfel: $Vd = D/ C_0$

- **Concentrația plasmatică (Cpl)** - exprimă disponibilul (cantitatea) de medicament capabil să provoace efect farmacologic
 - Cpl minimă
 - Cpl maximă
 - C_{ss} - concentrația plasmatică în echilibru (staționară stabilă)
 - Cpl tox - concentrația plasmatică toxică

Parametri farmacocinetici

- **Timpul de înjumătățire (T1/2)** - timpul necesar scăderii la jumătate a concentrației de medicament în plasmă
$$T_{1/2} = 0,693 \times V_d / Cl_p$$
- **Coeficientul de eliminare (Ke)** - Cantitatea sau procentul de substanță din doza administrată ce se elimină din organism în 24 ore
- **Clearance-ul (Cl)** - este o măsură a vitezei de eliminare (V) a unei substanțe medicamentoase, relativ la concentrația medicamentului (c) în lichidele biologice: $Cl = V / C$
- ❖ **Clearance-ul plasmatic(Cl_p)**
- ❖ Clearance-ul sistemic total (Cl_t) – Cl_h+Cl_r+Cl_{or}
- ❖ Clearance-ul renal
- ❖ Clearance-ul renal – Cl metabolic + Cl biliar

MONITORINGUL TERAPEUTIC AL MEDICAMENTELOR(MTM)

- MTM – se bazează pe corelația dintre FC și FD medicamentelor pentru selectarea dozei individuale și schemei de utilizare a anumitei forme medicamentoase pentru ca concentrația medicamentului (M) și metaboliților lui în sânge, țesuturi, lichidele biologice să nu fie mai mici ca concentrația terapeutică minimă și mai mari ca cea toxică minimă.

Concentrația terapeutică depinde de:

1) parametrii FC:

- absorbție (biodisponibilitatea și/sau bioechivalența);
- distribuția (Vd, cuplarea cu proteinele → fracția liberă a M);
- epurare: biotransformare ($Cl_t = Cl_h + Cl_r + Cl_{org}$) și eliminarea ($T_{0,5}$, kel).

2) parametrii FD:

- ❖ efectul maxim în organ sau țesut;
- ❖ sensibilitatea țesuturilor la M.

INDICAȚIILE MTM

- 1. bolnavii în stare gravă (sunt necesare doze mai mari de M pentru a atinge efectul terapeutic ce poate duce la micșorarea diapazonului terapeutic și riscul RA → de ex., antibiotice, citosttaice etc.);**
- 2. jugularea stărilor acute (sunt necesare inițial doze mai mari (de atac), apoi se trece la dozele de întreținere → de ex., glicozidele cardiace, anticonvulsivantele, preparatele hormonale etc.);**
- 3. utilizarea preparatelor cu diapazon terapeutic mic (de ex., glicozidele cardiace,**
- 4. aminoglicozidele, metilxantinele, antiaritmicele etc.)**
- 5. utilizarea preparatelor cu RA vital-periculoase (de ex., inhibarea centrului respirator → anesteziicele generale, anticonvulsivantele, tranchilizantele etc.);**
- 6. folosirea M de durată pe fondalul maladiilor organice grave (de ex., antihipertensivele, antianginoasele, atiepilepticele, antiparkinsonienele etc. → pot fi dereglări ale metabolismului cu acumularea M sau metaboliților cu creșterea efectelor sau RA).**

EFICACITATEA MEDICAMENTELOR

Depinde de:

- complianța pacientului (doza prescrisă → doza administrată; respectarea regimului de dozare; erori în administrare);
- particularitățile FC și FD
- vârstă, sex, masa corporală;
- interacțiunile medicamentoase;
- factorii genetici;
- maladiile individului

PARTICULARITĂȚILE FARMACOCINEICE

- **disciplina pacientului (oscilațiile mari ale concentrației M pot fi cauzate de erori în administrare sau nerespectarea regimului de dozare);**
- **gradul și viteza de absorbție din locul administrării;**
- **dereglările de absorbție (în cazul pacienților disciplinați);**
- **clirensul M (modificarea funcțiilor organelor → ficat, rinichi etc.);**
- **volumul de distribuție (V_d → fracția liberă și cuplată în sânge și țesut);**
- **perioada de înjumătățire ($T_{0,5}$).**

PARTICULARITĂȚILE FARMACODINAMICE

- **efectul farmacologic maxim;**
- **corelația cu Cpl a M (nu este liniară);**
- **variații individuale a efectului maxim;**
- **efectele maxime ale diferitor acțiuni ale unui M nu vor fi realizate la aceeași Cpl.**
- **sensibilitatea organelor țintă**
- **Cpl a M la care se obține 50% din efectul maxim;**
- **Particularitățile individuale (fiziologice, farmacogenetice etc.).**
- **corelațiile doză → efect,**
- **particularitățile de vârstă (copii, adulți, vârstnici).**

INTERPRETAREA REZULTATELOR MTM

Interpretarea rezultatelor determinării Cpl a M depinde de factorii ce influențează Clirensul medicamentului:

- doză (doza prescrisă, frecvența administrării, calea de administrare);
- caracteristicile absorbției (timpul C_{max} , administrarea hranei, activitatea pacientului);
- particularitățile distribuției (cuplarea cu proteine, timpul necesar distribuției, concentrația de echilibru (determinată peste $3 T_{0,5}$ la administrarea sistematică a M));
- starea funcțională a organelor de epurare.

Cu ce ne tratăm?

- **Preparate vitale și esențiale**
 - **Preparate originale**
 - **Preparate generice (djenerice, reproduse)**
 - **Preparate biologice și biosimilare;**
 - **Preparate orfane**
 - **Alte preparate reprezentată de:**
 - 1) **preparate tradiționale – cele care nu pot fi referite la originale sau generice. Prin acestea se pot înțelege preparatele în care se folosesc componenți naturali cu o concentrație oarecare a substanței active, ce se utilizează în practica medicală peste 30 ani;**
 - 2) **prepaarte combinate, imunobiologice și vegetale;**
- În cadrul anchetării despre existența preparatelor originale și generice și deosebiri între le cunosc 20% din pacienți, 60% medici și 75% farmaciști.**



Preparate vitale și esențiale

- **Preparate vitale:** medicamente vital-necesare pentru acordarea asistenței medicale și/sau prevenirii îmbolnăvirilor, absența cărora poate provoca consecințe grave ale sănătății pacientului

Absența preparatelor vitale pe piața farmaceutică și în IMSP este inadmisibilă

Preparate esențiale: medicamente esențiale pentru tratamentul celor mai răspândite maladii și a majorității populației

MA RM întocmește Lista Medicamentelor esențiale

Medicamente esențiale

Medicamentele esențiale - ce asigură necesitățile majorității populației în medicația celor mai răspândite boli.

La baza selectării lor sunt:

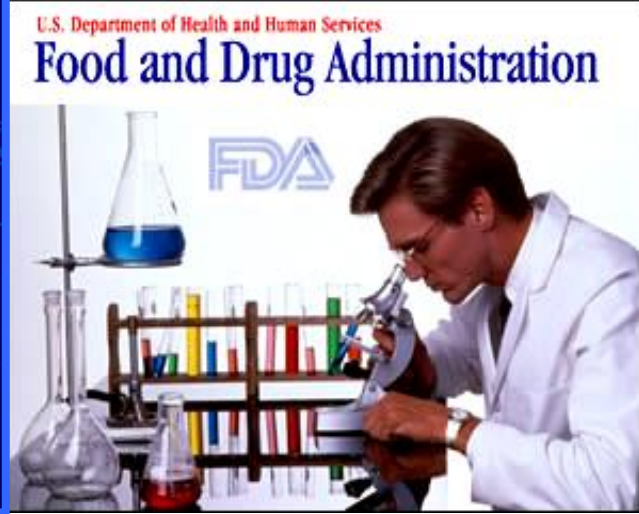
- importanța pentru sistemul de stat al ocrotirii sănătății,
- eficiența și inofensivitatea deja demonstrată,
- corelația comparativă cost-beneficiu-risc.

Medicamentele esențiale trebuie să fie disponibile în orice moment, în cantități necesare, forme medicamentoase corespunzătoare, având o calitate garantată, informație suficientă despre preparat, un preț accesibil pentru fiecare pacient și pentru întreaga populație.

Realizarea conceptului medicamentelor esențiale presupune flexibilitate și capacitate de adaptare la diverse situații.

Medicament falsificat

- orice medicament pentru care se prezintă în mod fals:
 - a) identitatea, inclusiv ambalajul și etichetarea, denumirea sau compoziția în ceea ce privește oricare dintre ingredientele sale, inclusiv excipienți și puterea ingredientelor respective;
 - b) sursa, inclusiv producătorul, țara de fabricație, țara de origine, deținătorul autorizației de punere pe piață; sau
 - c) istoricul, inclusiv înregistrările și documentele referitoare la canalele de distribuție utilizate.
- Această definiție nu include deficiențele calitative neintenționate și nu aduce atingere încălcărilor drepturilor de proprietate intelectuală.



Preparate originale și genrice

Preparat original

- **Preparat original** – *preparat sintetizat pentru prima dată, inovativ, în premieră pus pe piață de producător sau deținătorul de patent, substanța sau substanțele active ale cărui sunt protejate de patent pe un anumit termen și într-un anumit spațiu, ce a trecut tot ciclul de cercetări, eficacitatea și inofensivitatea căruia au fost bine studiate în cercetări preclinice, clinice și postmarketing, completate cu standardele tehnologice de producere și controlul calității, iar pentru elaborarea, studiul preclinic și clinic, producerea, promovarea și punerea pe piață s-au cheltuit enorme resurse intelectuale și materiale, fiind cel mai potrivit pentru studii comparative pentru generice.*

Preparatele originale:

- prezintă o inovație în medicină, o noutate clinică;
- cheltuieli mari de cercetare și dezvoltare;
- durată mare, în medie 15 ani, de cercetare și dezvoltare;
- protejarea de patent (10-25 ani, în medie 11 ani), dreptul atestat legal care protejează un medicament nou pentru o perioadă determinată de timp împotriva producerii și copierii acestuia de alte companii farmaceutice;
- eficacitate și inofensivitate demonstrată în studii clinice randomizate, multicentrice, comparative, de durată pe un număr mare de pacienți cu criterii foarte stricte de apreciere;
- asigură reproducerea efectelor;
- control dur al calității;
- program extensiv de studii clinice;
- experiență clinică vastă (inclusiv studii post-marketing);
- are metode stricte de control al calității.

Preparat generic (reprodus)

- **Preparat generic** – *preparat reprodus, similar cu originalul după substanța activă sau combinația acestora, doză, forma medicamentoasă, calea de administrare, puterea de acțiune, proprietățile farmacologice, indicații, contraindicații, reacții adevrse, pus pe piața farmaceutică fără licența companiei producătoare a originalului după expirarea patentului sau altor drepturi exclusive și ce tinde să fie interschimbabil cu preparatul original.*

Originalul și genericul trebuie:

- să conțină unul și același component activ;
- să fie administrat pe aceiași cale;
- să posede aceiași putere de acțiune;
- să manifeste activitate farmacologică similară;
- să aibă același grad de purificare;
- se poate deosebi după componența impurităților (trebuie să fie inerte), dar care nu întotdeauna sunt așa

(Максимов М.Л. , 2013).



Produsele generice:



- **producție ieftină: fără cercetare și dezvoltare;**
- **puține experiențe proprii;**
- **puține date comparative;**
- **studiul de bioechivalență pe 12-36 subiecți;**
- **“cursa pentru prețuri”.**

reieșind din problemele corelației dintre originale și generice sau generice, recomandă a subdiviza genericele în două categorii:

- **A – preparatele, eficacitatea terapeutică a cărora este similară cu originalul sau preparatele recomandate de OMS;**
- **B – medicamentele care din anumite cauze nu pot fi considerate echivalente terapeutic cu preparatele de comparație**

Recomandările OMS

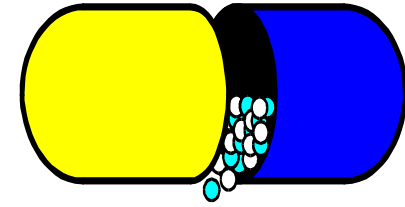
reieșind din problemele corelației dintre originale și generice sau generice, recomandă a subdiviza genericele în două categorii:

- **A – preparatele, eficacitatea terapeutică a cărora este similară cu originalul sau preparatele recomandate de OMS;**
- **B – medicamentele care din anumite cauze nu pot fi considerate echivalente terapeutic cu preparatele de comparație**

Originalul și genericul trebuie:

- **să conțină unul și același component activ;**
- **să fie administrat pe aceeași cale;**
- **să posede aceeași putere de acțiune;**
- **să manifeste activitate farmacologică similară;**
- **să aibă același grad de purificare;**
- **se poate deosebi după componența adjuvanților (trebuie să fie inerte), dar care nu întotdeauna sunt așa**

Reacții adverse cauzate de substanțele adjuvante:



- **aspartamul, folosit ca îndulcitor, este periculos pentru pacienții cu fenilchetonurie cu modificări de comportament la copii;**
- **alcoolul benzilic, ca conservant în preparatele antimicrobiene, poate produce reacții toxice și alergice la copii până la 3 ani;**
- **acidul benzoic, ca conservant în preparatele antimicrobiene la administrarea parenterală crește riscul de icter la nou-născuți;**
- **caraginanul, agent de suspendare, poate produce inflamație;**
- **glicerina, în calitate de solvent, substanță emolientă, în doze mari produce efect laxativ, iar la contaminarea cu dietilenglicol efecte toxice;**
- **lactoza este periculoasă în caz de incompatibilitate;**
- **uleiul de vateină, emolient al pielii, la inspirație poate produce pneumonie;**
- **propilgalatul, utilizat ca antioxidant, în experimente a demonstrat efect sensibilizant marcat;**
- **propilenglicolul, ca solvent, se asociază cu reacții adverse din partea SNC, mai ales la nou-născuți;**
- **talcul, adjuvant în comprimate, la inhalare produce iritare și respirație dificilă la copii**

OMS a înaintat un șir de cerințe față de generice

- **absența protecției patentate;**
- **preț relativ mic;**
- **prescrierea și eliberarea sub DCI;**
- **practic corespunderea totală originalului după componență (adjuvantele pot fi diferite);**
- **corespunderea articolelor farmacopeice;**
- **confirmarea calității la înregistrare prin documente ce denotă că preparatul a fost produs cu respectarea regulilor GMP;**
- **preparatul corespunde cerințelor de calitate;**
- **dispune de o instrucțiune adecvată;**
- **manifestă eficacitate terapeutică similară (deci este valabil pentru a substitui) cu produsele ce se află pe piață.**

Resursele financiare în procesul de elaborare a preparatelor originale și generice

	Original		Generice
I etapă	Ideea științifică și argumentarea ei	} 15 %	Nu se efectuează
II etapă	Sinteza țintită sau screeningul întâmplător		Nu se efectuează
III etapă	Elaborarea procesului tehnologic	} 15%	Adaptarea procesului tehnologic Sub producerea proprie
IV etapă	Elaborarea metodelor de control analitic		Validarea metodelor De control analitic
V etapă	Studiul preclinic	15%	Nu se efectuează
VI etapă	Studiul clinic de faza I, II, III	22-25%	studiul bioechivalenței
VII etapă	Înregistrarea, reproducerea în serie, promovarea pe Piață, reclama	27-30%	Înregistrarea, reproducerea în serie, promovarea pe Piață, reclama
	?	Cheltuieli sumare	?

0%

5-10%

0%

30-40%

50-60%



Standard internațional

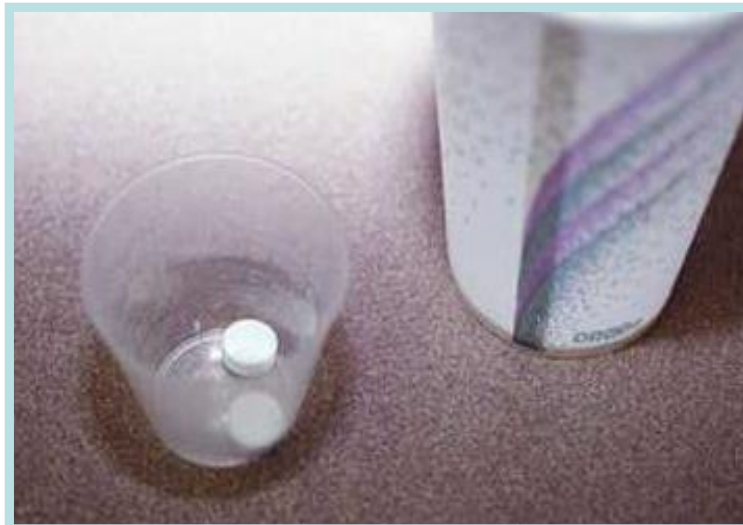


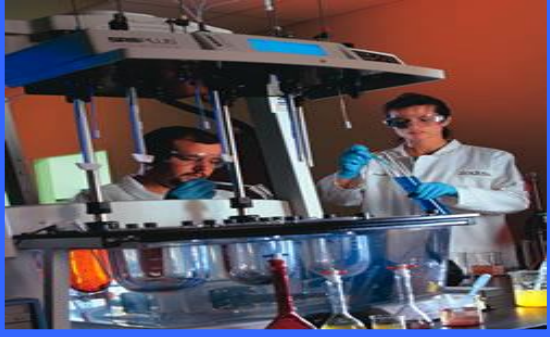
- **Genericul** – preparat medicamentos cu echivalență farmaceutică, biologică (farmacocinetică) și terapeutică cu originalul
- După expirarea patentului la original genericul poate fi pus pe piață în baza unui dosar de înregistrare mai simplificat și a **BIOECHIVALENȚEI**



Bioechivalența (OMS)

Două medicamente se consideră bioechivalente, dacă sunt echivalente farmaceutic, au o biodisponibilitate egală și la utilizarea în doză unică asigură aceeași eficacitate și inofensivitate





Bioechivalența farmaceutică

- **prevede că genericul conține aceeași substanță activă în cantități și în formă medicamentoasă similare, precum și corespunde unora și aceluiași sau standarde similare**

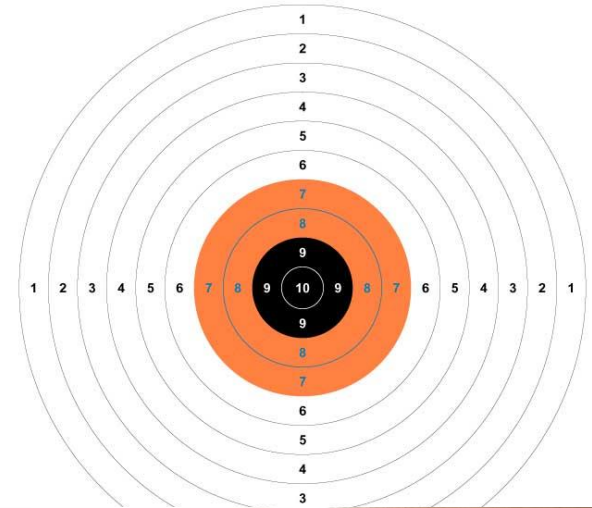
Excipienții se pot deosebi de original, dar pot influența:

- **stabilitatea, solubilitatea și alți parametri farmaceutici,**
- **incidența și profilul reacțiilor adverse,**
- **interacțiunile medicamentoase**
- **eficacitatea clinică.**

Din aceste considerente este important de a compara și aprecia componența și cantitatea excipienților în preparatele generice și corespunderea lor datelor farmacopeei cu originalul

Bioechivalența terapeutică.

- FDA anual revede lista preparatelor cu prescripție și OTC, permise pentru marketing (Cartea orange). FDA consideră preparatele echivalente terapeutic după următoarele criterii:
- sunt echivalente farmaceutic;
- sunt echivalente farmacocinetic;
- sunt permise pentru utilizare ca eficiente și inofensive;
- au marcarea corespunzătoare;
- se produc după regulile GMP



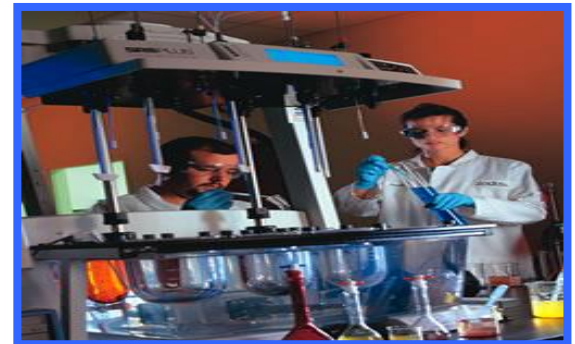
t



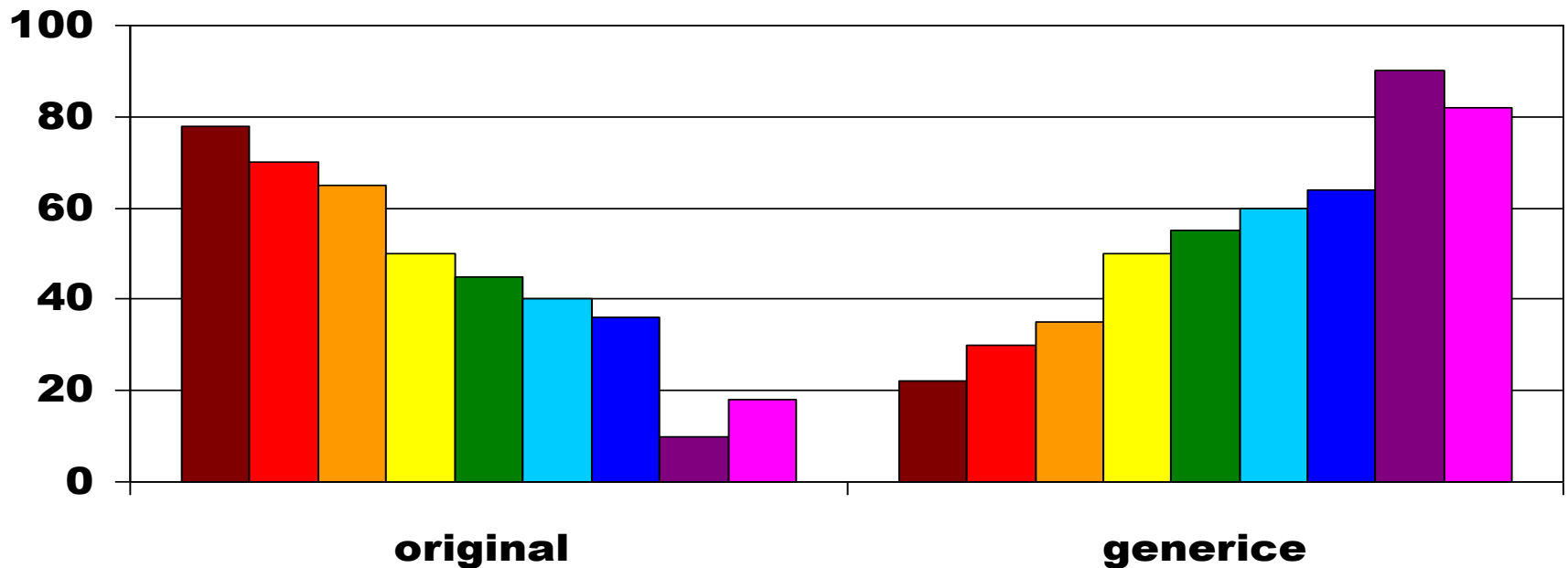
Echivalența terapeutică.

Particularitățile genricelor în țările CSI și în curs de dezvoltare (cu mare probabilitate și în Republica Moldova) sunt:

- **aparitia multor generice înaintea originalelor;**
- **absența datelor de echivalență terapeutică cu originalul;**
- **prețuri relativ mari la generice;**
- **ponderea cea mai mare a genricelor pe piață**
- **Aprecierea echivalenței terapeutice și posibilitatea substituirii cu genericul nu are nici un sens dacă preparatul nu este produs după regulile GMP.**



Ponderea originalelor și genericelor



■ SUA

■ Japonia

■ Germania

■ Franta

■ Anglia

■ Italia

■ Canada

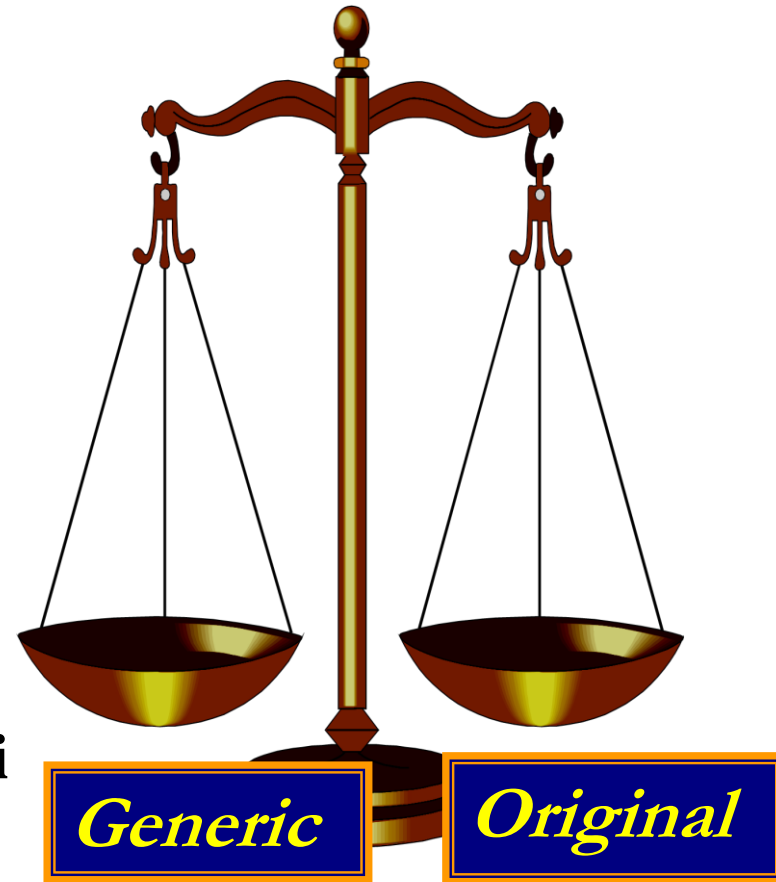
■ Rusia

■ Ucraina

Expansia genericelor:

Avantaje:

- Micșorarea cheltuielilor pentru tratament
- Accesibilitatea la medicamente contemporane a majorității pacienților
- Retenția creșterii costului medicamentelor originale
- Stimularea liderilor industriei farmaceutice la elaborarea unor noi produse originale



Probleme:

- ❖ majorarea genericelor face dificilă aprecierea calității genericului concret

**Preparate biologice
(biofarmaceutice
sau bioterapeutice)**

Preparate biologice

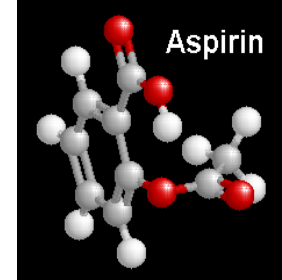
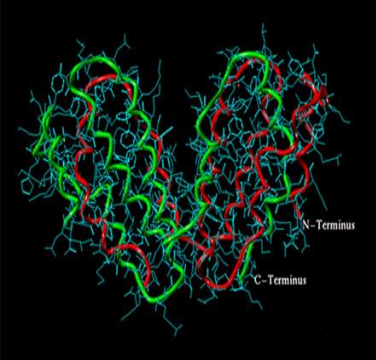
Agenția Europeană a Medicamentului definește

produsele biologice - medicamente care conțin una sau mai multe substanțe active produse sau obținute dintr-o sursă biologică. Substanțele active din medicamentele biologice sunt mai mari și mai complexe decât cele din medicamentele non-biologice, iar organismele vii sunt singurele care pot reproduce această complexitate.

Unele medicamente biologice sunt reproduceri ale unor substanțe deja prezente în corpul uman, precum proteinele, insulina, hormonul de creștere și eritropoietinele.

Altele sunt obținute prin procesare din sânge uman, organe și țesuturi de animale, cum ar fi vaccinurile și ADN-ul recombinat.

La nivel mondial, viețile a peste 350 de milioane de pacienți au fost îmbunătățite datorită tratamentelor cu medicamente biologice



Particularitățile preparatelor biologice

	Preparate sintetice	Preparate biologice
Masa moleculară	mică	mare
Structura	simplă	compusă
Stabilitatea	stabile	instabile
Modificarea	Strict determinate	Există mai multe variante
Producerea	<ul style="list-style-type: none"> • Proces chimic previzibil • Se poate obține copia identică 	<ul style="list-style-type: none"> • Linie unicală de celule vii • Imposibilitatea obținerii copiei identice
Caracteristica	Este ușor de descris	Dificil de descris din cauza prezenței mai multor molecule

Preparate biologice originale

- Antibiotice
- Preparate imunobiologice
- Hormonale
- Vitamine
- Preparate produse de microorganisme
- Aminoacizi
- Suplimente alimentare
- Materiale medicinale
- Tehnologii diagnostiche



Anticorpi
monoclonali (IgG)



Preparat biologic original

Preparat, ce conține o substanță biologică sau combinație a acestora obținute în premieră, eficacitatea și inofensivitatea cărora a fost demonstrată în studiile preclinice și clinice



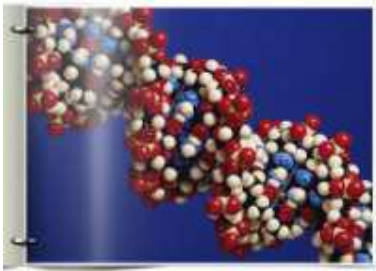
Preparate biosimilare

- medicamentele biosimilare, create pentru a fi similare cu medicamentul biologic existent („medicament biologic de referință”), dar nu identice.
- biosimilarele nu sunt echivalente cu medicamentele generice, care au structuri chimice mai simple și sunt considerate identice cu medicamentele lor de referință.
- Agenția Europeană a Medicamentului nu recomandă utilizarea interschimbabilă a medicamentului biosimilar cu cel biologic de referință, îndemnând la consultarea cu medicul
- pot exista diferențe între biosimilar și biologicul de referință, ca urmare a naturii lor complexe și a metodelor de producere.
- Pentru a putea fi aprobat, biosimilarul trebuie să dovedească faptul că variabilitatea lui și eventualele diferențe față de medicamentul său de referință nu afectează siguranța sau eficacitatea utilizării lui

Preparate biofarmaceutice

Biopharmaceuticals	Products	Indication(s)	US patent status	EU patent status
Genentech	Nutropin™ (somatropin)	Growth disorders	Expired	Expired
Abbott	Abbokinase™ (eudurase urokinase)	Ischemic events	Expired	Expired
Eli Lilly	Humulin™ (recombinant insulin)	Diabetes	Expired	Expired
Genzyme	Ceredase™ (algucerase)	Gaucher disease	Expired	Expired
Astra Zeneca	Streptase™ (streptokinase)	Ischemic events	Expired	Expired
Biogen/Roche	Intron ATM (IFN-alfa-2b)	Hepatitis B and C	Expired	Expired
Serono	Serotim™ (somatropin)	AIDS wasting	Expired	NA
Eli Lilly	Humatrope™ (somatropin)	Growth disorders	Expired	NA
Amgen	Epogen™, Procrit™, Epres™ (erythropoietin)	Anemia	Expired	Expired
Roche	NeoRecormon™ (erythropoietin)	Anemia	NA	Expired
Genetech	TNKase™ (tenecteplase TNK-tPA)	Acute myocardial infarction	Expired	Expired
Inter Mune	Actimmune™ (IFN-gamma-lb)	CGD, malignant osteopetrosis	Expired	Expired
Genetech	Alteplase™ (tPA)	Acute myocardial infarction	Expired	Expired
Chiron	Proleukin™ (IL-2)	HIV	Expired	Expired
Amgen	Neupogen™ (filgrastim G-CSF)	Anemia, leukemia, neutropenia	Expired	Expired

*The main reason of biosimilars development is the expiry of patent protection for many biological medicines. CGD: Chronic granulomatous disease; G-CSF: Granulocyte colony stimulating factor; tPA: Tissue plasminogen activator; IL: Interleukin; IFN: Interferon



Preparate medicinale similar biologice (biogenerice, bioanalogi, biosimilare)

- **biosimilarele - medicamente biologice similare unor produse biologice originale, deja aprobate și al căror patent/ perioadă de protecție a expirat.**
- **acest tip de produse reprezintă doar aproximativ 3% (circa 200 preparate sau 100 proteine și 600 la etapa de cercetare) din piața medicamentelor, însă gradul de utilizare a acestor produse va crește în perioada 2012-2019 când expiră patentul la produse biologice reprezentând 36% din piața farmaceutică**



Preparate biosimilare (bioanalogi, biogenerice)

- **Biosimilarul (similar biological medicinal products) :**
 - ❖ **preparat care este analogic cu preparatul biologic original (etalon) la care substanța activă este similară cu cea a originalului;**
 - ❖ **este similar originalului dar nu identic; - decizia de tratament cu originalul sau biosimilarul îi revine medicului cu calificarea respectivă;**
 - ❖ **denumirea, monstrele și ambalajul biosimilarului se deosebesc de original**

(EMEA/74562/2006).



Preparatele biologice originale și biosimilare în practica medicală



Cum se ne comportăm și ce să facem?

- Fiecare preparat are particularitățile sale
- Dacă pacientului medicamentul îi ajută nu-l schimbați;
- Dacă e necesar de schimbat efectuați un monitoring minuțios
- Nu acceptați ușor substituirea;
- Monitorizați preparatele folosite de pacient, dacă e posibil chiar și a seriilor medicamentelor;
- Numai medicul curant poate garanta utilizarea inofensivă a preparatelor biologice

RECOMANDĂRI DE ACȚIUNE

- 1. Creșterea gradului de informare despre medicamentele biologice**
- 2. Prescrierea medicamentelor biologice trebuie să se facă în continuare pe denumire comercială**
- 3. Substituția automată în farmacie nu este recomandată, medicamentele biologice putând fi substituite doar sub supravegherea directă și cu consimțământul medicului**
- 4. Schimbarea tratamentului de către medic necesită existența unor ghiduri clare care să precizeze condițiile în care să fie făcută modificarea**
- 5. Accesul pe lista de medicamente compensate a medicamentelor biosimilare trebuie să se facă în urma unui proces simplificat de evaluare a tehnologiilor medicale**
- 6. Farmacovigilența și trasabilitatea sunt esențiale pentru siguranța pacienților aflați în tratament cu medicamente biologice, fiind necesare registre de pacienți cât mai funcționale**
- 7. Este necesară folosirea unui nume unic pentru fiecare medicament biosimilar, pentru o mai bună identificare a acestora**
- 8. Este necesară transparența totală în disponibilitatea informațiilor pentru medicamentele biosimilare în Rezumatul Caracteristicilor Produsului**
- 9. Este necesară informarea completă a pacienților asupra medicației biologice pe care o primesc și consultarea acestora pentru orice modificări ale terapiei**

Medicamente OTC (over-the-counter)

- Medicamente care se eliberează *fără prescripție medicală* și pot fi utilizate ca *automedicație*.
- Rol important îl are *consilierea pacientului* de către farmacist.
- Scopul consilierii vizează *controlul și ghidarea științifică și rațională a automedicației*, în interesul pacientului.





CONDIȚII PENTRU ACCESUL PE LISTA DE PRODUSE OTC

- **Siguranța** (un OTC este sigur atunci când are o incidență scăzută a reacțiilor adverse în cazul folosirii adecvate, ca și un potențial redus de nocivitate, care ar putea rezulta în urma abuzului cauzat de larga disponibilitate);
- **Eficacitatea** (un OTC este eficace atunci când produce efecte benefice unui procent semnificativ din populație în cazul folosirii corecte, cu atenționarea pacientului privind utilizarea necorespunzătoare).

Preparate OTC

Criteriile de referire la preparate OTC

- **Diapazonul terapeutic larg;**
- **Posibilitatea în dozele recomandate de a produce hepatotoxicitate, cardiotoxicitate, nefrotoxicitate etc.;**
- **T_{0,5} scurtă;**
- **Utilizarea nu necesită asistența medicală;**
- **Lipsa limitărilor pentru utilizare la copii, gravide, vârstnici;**
- **Date despre utilizarea a preparatului în forma și doza respectivă nu mai puțin de 5 ani;**
- **Cele mai mici doze a unor preparate în monopreparate sau combinații;**
- **Forma sigură pentru utilizarea topică (absența efectelor sistemice);**
- **Absența unor combinații periculoase su alte medicamente**

Autotrimentul

Definiția OMS:

- Utilizatorul folosește medicamentele pentru tratamentul dereglărilor sau simptomelor recunoscute de el însuși;
- Utilizarea rațională a prepratelor aflate în vânzare liberă de pacient pentru profilaxia sau tratamentul dereglărilor ușoare de sănătate în care nu este necesară consultarea specialistului;

Autotrimentul a fost numit autotriment responsabil – pacientul este responsabil pentru sănătatea sa!!!

Autotrataamentul responsabil

Autotrataamentul responsabil strategia:

- 1. Rolul și responsabilitatea pacientului pentru protejarea sănătății (refuzul de abuzuri, minimizarea factorilor nocivi de mediu, refuzul de a utiliza pe larg medicamente);**
- 2. Rolul societății (farmacistului etc.)**
- 3. Sistemul de sănătate**

Autotrataamentul

Condițiile de realizarea a autotrataamentului responsabil:

Consumatorul:

- E necesar să posede un nivel de educație pentru a aprecia starea sănătății și posibilitățile utilizării medicamentelor pentru autotrataament;**
- De a aprecia adecvat informația determinată de posibilitatea autotrataamentului;**
- A fi protejat de legile ca utilizator de servicii medicale și farmaceutice;**

Autotrataamentul

Particularitățile problemei autotrataamentului și utilizării prepaartelor OTC:

- informația slabă a populației despre posibilitatea autotrataamentului;
- absența cunoștințelor despre utilizarea eficientă și inofensivă a medicamentelor pentru autotrataament;
- calitatea joasă a informației despre autotrataament;
- pregătirea insuficientă a sistemului farmaceutic despre realizarea conceptului autotrataamentului;
- încălcarea cerințelor pentru eliberarea medicamentelor OTC și cu prescripție;
- utilizarea pentru autotrataament a preparatelor și metodelor ce nu posedă date despre eficacitate;
- practica autotrataamentului cu medicamente cu prescripție medicală achiziționate din farmacii (antibiotice etc.)

Autotrataamentul

Pro

- **Economia timpului și finanțelor pacientului;**
- **Reducerea sarcinii instituțiilor medicale și medicului;**
- **Economia resurselor financiare a sistemului de sănătate;**
- **Participarea activă a medicilor și farmaciștilor în formarea listei OTC;**
- **Implementarea în practică a farmaciilor cu monitoring farmaceutic;**

Contra

- **pericolul neadresării la timp la medic →**
- **risc major de complicații a maladiei;**
- **Risc major de reacții adverse la utilizarea neadecvată a medicamentelor**

**MALADII RARE
ȘI
PREPARATE
ORFANE**



acromia

Maladii rare

28 februarie Ziua
Internațională a
Bolilor Rare



Sindromul Proteus



oligodactilia



Progeria



Sindromul pielii albastre

Maladii rare



Genu valgum

Pectus carinatum

Kyphoscoliosis

Prominent bone deformity

mucopolysaccharidosis type IVA,



Рис. У девочки (слева) диагноз МПС I типа (синдром Гурлер), у мальчика (справа) диагноз МПС II типа (синдром Хантера) (фотография слева принадлежит National MPS Society, фотография справа из журнала: реп. библиотекы Shiga

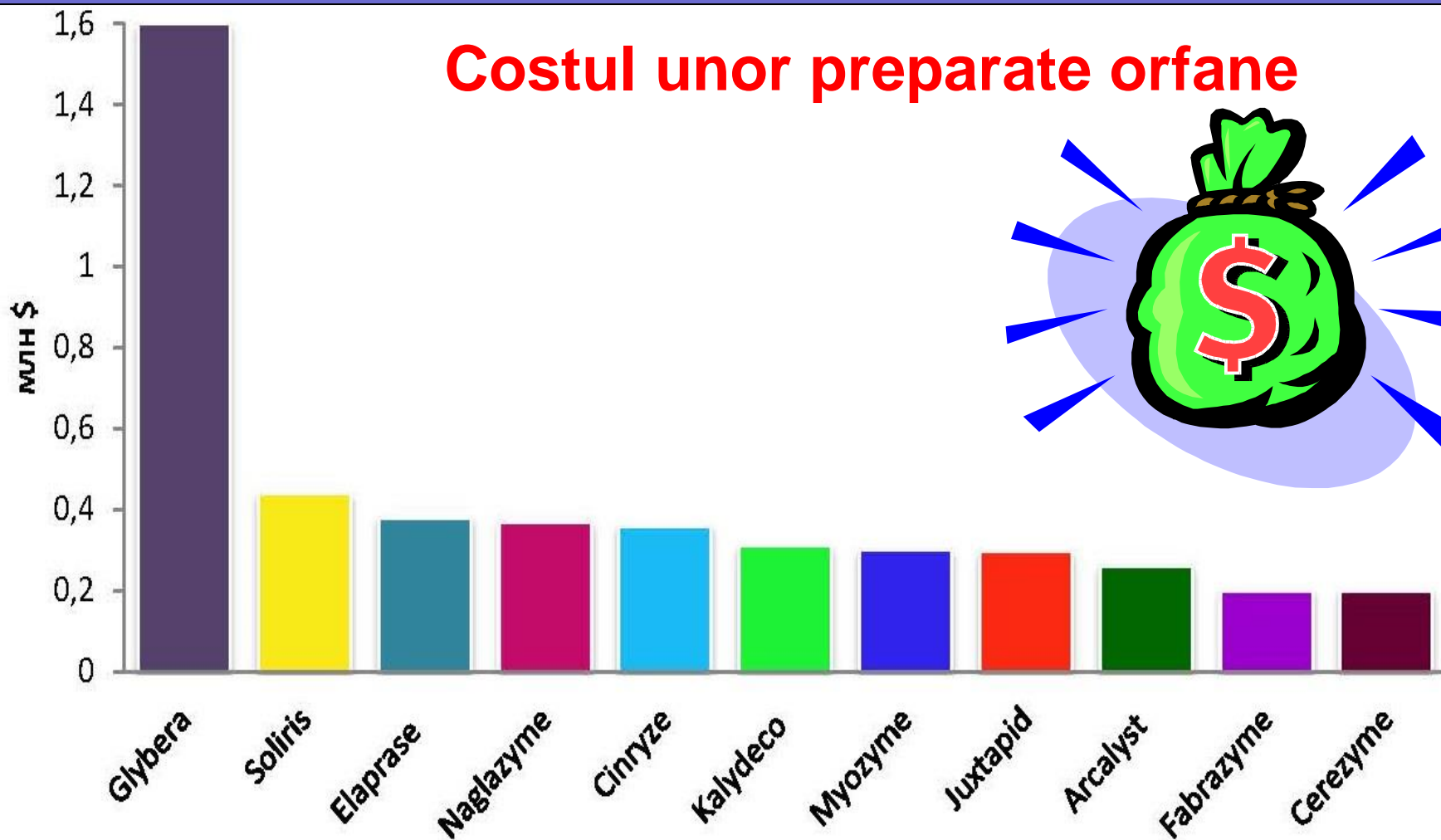
Preparate orfane

Criteriile de acordare a statutului de «preparat orfan»:

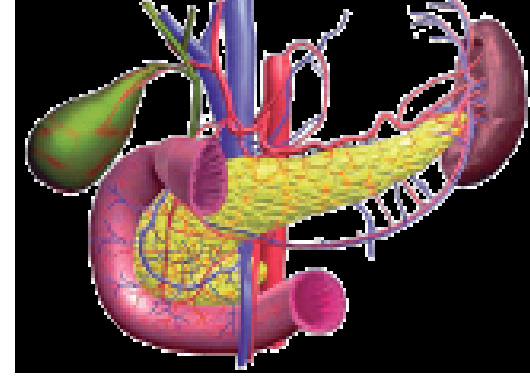
- Medicament destinat pentru diagnosticul, profilaxia sau tratamentul bolilor cu pericol vital sau cu grad important de invalidizare care se întâlnesc cu o frecvență de 5 persoane la 10 000 populație.
 - Direcția prioritară a sistemului de sănătate.
 - Se consideră că există circa 7000 (5000-8000) de boli rare, iar preparate pentru tratament doar 200-300



Costul unor preparate orfane



Preparate orfane



Glybera (UniQure)

- tratamentul maladiei Biurgher-Griutt (cost -1,6 mln\$ cu eficacitate pentru 5-7 ani);
- Tratamentul deficitului lipoproteinlipazei (cost – 1,1 mlnEuro la cură sau 53000 euro);

Eculizumab(soliris) :

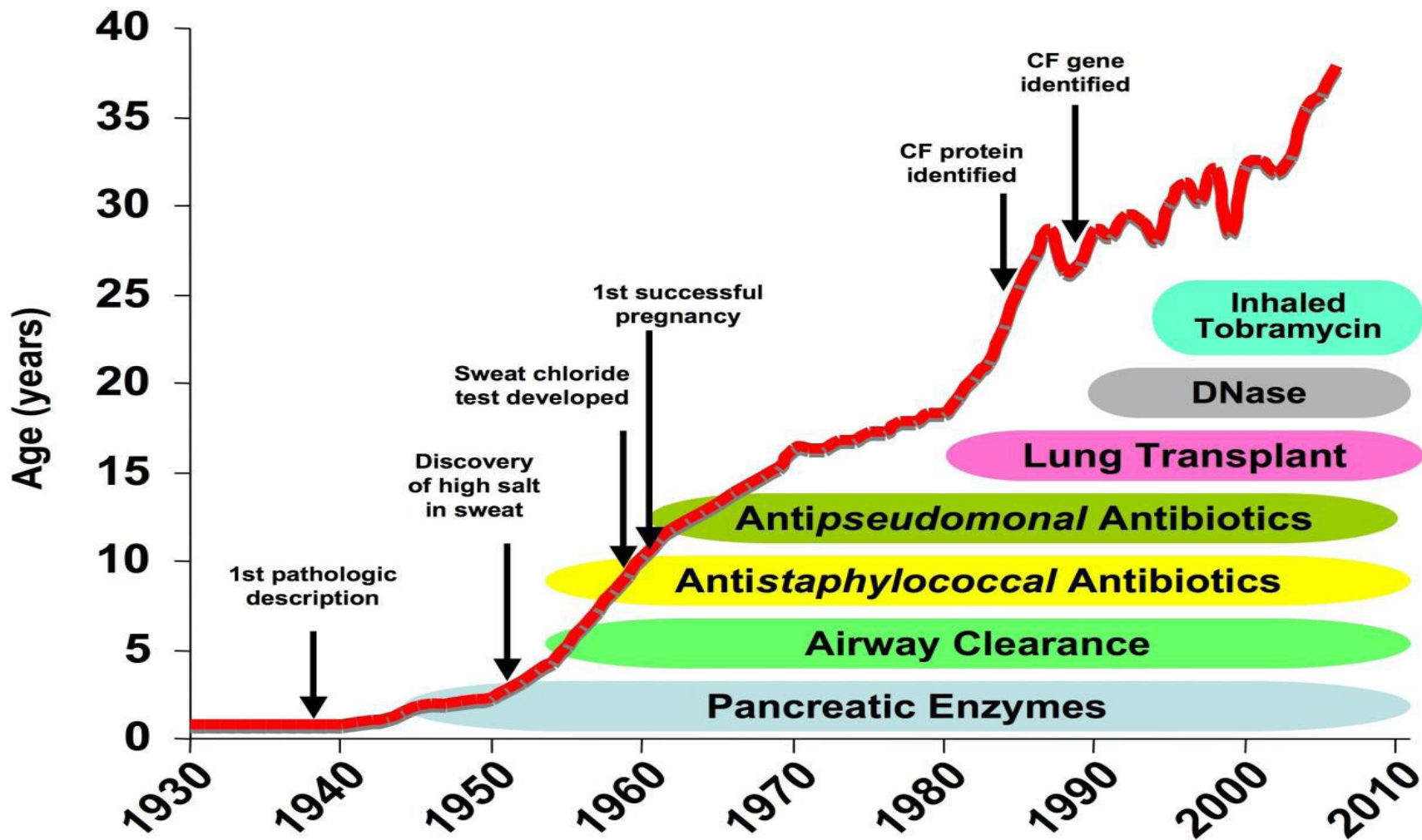
- Tratamentul Hemoglobinuriei paroxismale nocturne și Sindromului hemolitic-uremic atipic (pe an - 440000 \$);
- **Elaprasa** (Idursulfaza) = 375000\$ tratamentul sindromului Hanter
- **Naglazim** (Galsulfaza sau N-acetilglucozamin - 4-sulfataza) = 365000 \$ -tratamentul mucoviscidozei tip VI (sindrom Maroto-Lami) (deformări grave ale oaselor și afectarea cordului);

Asigurarea financiară a unui pacient cu mucoviscidoză în baza standardelor medicale

Grupa de servicii	Asigurarea ambulatorie – 365 zile (rub.)	Asigurarea staționară – 30 zile (rub.)
Aflarea în staționar		9 087
Metode de laborator	3 441	3 492
Metode instrumentale de diagnostic	759	6252
Consultul specialiștilor	1 059	3 186
Servicii de profilaxie și tratament	3 978	17 130
Medicamente	314 239	55 403
Total :	323 476	94 550



Supravețuirea bolnavilor cu mucoviscidoză datorită evoluției tratamentului



Preparate pentru tratamentul mucoviscidozei

- **Mucopolizaharidoza I** (s.Guler) – Aldurazim (Laronidasa)
- **Mucopolizaharidoza II** (s. Hanter) - Elapraza (idursulfataza)
- **Mucopolizaharidoza VI** (s.Maroto-Lamy) - Naglazim (galsulfataza)
- **Mucopolizaharidoza IVA** (s.Morchio) – studii
- **Boala Himanna-Pica,tip C** – Miglustat (Zavecka)
- **Boala Fabri** – Replagal (agalzidaza-alfa)
Fabrazim (agalzidaza-beta)
- **Boala Pompe** (boala acumulării glicogenului, tip II) Muiozim
- **Boala Goșe** – Cerezim (imigluceraza),
VPRIV (velogluceraza) Miglustat (Zavecka)

Preparate cu acțiune cunoscută cu status orfan în anumite patologii

- **Tadalafil, sildenafil** – inhibitorii PDE5 – hipertensiunea arterială pulmonară;
- **Iloprost** – antiagregant – hipertensiunea arterială pulmonară;
- **Voriconazol, pozaconazol** – infecții fungice sistemice grave;
- **Dexametazona** – uveită neinfecțioasă;
- **Ibuprofen** – ductul arterial deschis la nou-născuții sub 34 săpt.
- **Cafeina citrat** – metilxantină – apnoe primară la nou-născuții prematuri;
- **Tobramicina** – aerosol pentru tratamentul pneumoniei cu *Ps.aeruginosae* în mjcoviscidoză

Farmacovigilența

- **Farmacovigilența** - totalitatea activităților de detectare, evaluare, validare și prevenire a reacțiilor adverse la produsele medicamentoase.

❖ Scopurile farmacovigilenței:

- detectarea precoce a reacțiilor adverse (r. a.) și a interacțiunilor produselor medicamentoase;
- ❖ monitorizarea frecvenței reacțiilor adverse cunoscute;
- ❖ identificarea factorilor de risc și a mecanismelor fundamentale ale reacțiilor adverse;
- ❖ estimarea aspectelor cantitative privind factorii de risc;
- ❖ analiza și difuzarea informațiilor necesare prescrierii corecte și reglementării circulației produselor medicamentoase;
- ❖ utilizarea rațională și în siguranță a produselor medicamentoase;
- ❖ evaluarea și comunicarea raportului risc/ beneficiu pentru toate produsele medicamentoase existente pe piață.

Reacțiile adverse

- a) **Reacția adversă** - este o reacție nedorită, dăunătoare și neintenționată, care apare la doze obișnuite la om pentru profilaxia, diagnosticul sau tratamentul bolii sau pentru modificarea unor funcții fiziologice;
- b) **Reacția adversă gravă** este o reacție adversă care:
- se finalizează cu deces,
 - pune în pericol viața,
 - necesită spitalizarea persoanei sau prelungirea unei spitalizări deja existente,
 - duce la infirmitate/incapacitate persistentă sau semnificativă sau la malformații congenitale/defecte de naștere.
- c) **Reacția adversă neașteptată** este o reacție adversă a cărei natură, severitate și/sau rezultat nu corespund cu informațiile din rezumatul caracteristicilor produsului;
- d) **Reacția adversă gravă și neașteptată** este o reacție adversă care împlinește cumulativ prevederile de la literele b și c .

Ce trebuie raportat?

- Pentru medicamentele noi (până la 5 ani de la înregistrare) – toate R.A. suspectate, inclusiv cele minore (în multe țări un medicament este considerat nou chiar dacă au trecut mai mult de 5 ani de la autorizarea lui)
- dacă observați o creștere a frecvenței unei R.A.
- toate R.A. suspectate asociate unei interacțiuni:
 - medicament – medicament,
 - medicament – supliment nutritiv,
 - medicament - aliment
- R.A. suspectate mai ales dacă apar la abuz de medicamente sau la femei însărcinate sau care alăptează
- R.A. care apar la supradozare sau din cauza unei erori de medicație

Securitatea pacienților – nu numai problema banilor și tehnologiilor

- **Nici banii, nici tehnologiile, nici ordinile, nici legile nu vor rezolva problema inofensivității medicamentelor.**
- **Cel mai important este**
 - VOINȚA POLITICĂ A CONDUCERII**
(susținerea administrativă și financiară a farmacovigilenței) și
 - RESPONSABILITATEA PROFESIONALĂ ȘI CIVICĂ A MEDICILOR**

Farmacoeconomia

- **Domeniu economic al sistemului de sănătate care analizează costul și rezultatele utilizării medicamentelor (raportul dintre cheltuielile pentru tratament cu medicamente și eficacitatea lui)**
- **este evaluarea economică a diferitor programe medicale și preparate farmacologice, precum și elaborarea de recomandări pentru utilizarea cât mai rațională a resurselor medicale.**

Farmacoeconomia:

- **este un domeniu interdisciplinar al medicinei aplicative care se dezvoltă dinamic la intersecția farmacologiei clinice, economiei și farmacoterăpiei**
- **este o disciplină integrală, deoarece, pe de o parte, folosește realizările farmacologiei și medicinei, iar pe de altă parte, se bazează pe cerere și practică în domeniul economiei, statisticii, sociologiei, psihologie, matematică etc.**

Farmacoepidemiologia

Studiază utilizarea medicamentelor și eficacitatea lor la nivel de populații sau grupuri mari de oameni pentru utilizarea rațională a celor mai eficiente și inofensive medicamente

Obiectivele:

- Evaluarea reacțiilor adverse și intoxicațiilor în corelație cu consumul de medicamente;
- Depistarea efectelor noi (benefice, nedorite) ale medicamentului anterior necunoscute și determinarea legăturilor cu administrarea medicamentelor;
- Studiarea și elaborarea de măsuri pentru prevenirea evenimentelor farmacotoxicologice;
- Studierea și elaborarea de măsuri și metode pentru întreruperea sau diminuarea procesului epidemiologic medicamentos;
- Formularea legilor generale ale procesului epidemiologic medicamentos;
- Determinarea în cadrul activității de farmacovigilență a tipurilor și tendinșelor fenomenelor farmacotoxicologice.

Analiza farmaco-economică

Evaluarea unui medicament sau a unui regim de tratament din punct de vedere terapeutic, al siguranței și al rentabilității în farmaco-economic se realizează folosind următorii parametri:

- **Eficiența** - efectul dovedit al unui medicament sau al unei metode de tratament în studii clinice randomizate pe baza unor criterii clare de includere/excludere în studiu cu exprimarea în indicatori somatici, parametri biologici ai sănătății.
- **Eficacitate clinică** - evaluarea efectului unui medicament sau al unei metode de tratament în practica clinică reală, care depinde de eterogenitatea contingentului de pacienți care utilizează efectiv medicamentul, de selecția corectă a dozei și de respectarea pacientului cu regimul de tratament medicamentos prescris, ce determină reducerea morbidității și mortalității. În literatura internațională și națională, de regulă, există o lipsă de date privind eficacitatea clinică a medicamentelor, ceea ce afectează acuratețea studiilor farmaco-economice. În absența informațiilor clinice suficiente, calculele sunt efectuate folosind modelarea matematică.
- **Siguranța** - frecvența și severitatea efectelor adverse și/sau secundare la utilizarea unui medicament sau unei metode de tratament, deoarece acestea pot duce la creșterea costului tratamentului maladiei datorită utilizării unor metode de corecție suplimentare. Unul dintre criteriile de evaluare a siguranței este numărul de decese la 1 milion de prescripții medicale.
- **Complaența** - gradul de respectare de pacient a regimurilor prescrise pentru utilizarea medicamentelor sau a metodelor de tratament, criteriu care poate varia foarte mult și afecta eficacitatea farmacoterapiei.
- **Eficiența economică** - evaluarea eficienței cheltuirii resurselor atunci când se utilizează un medicament sau o metodă de tratament și este determinată în termeni financiari, care reflectă efectul economic pentru îngrijirea sănătății, numărul de zile nelucrate.
- **Beneficiul** farmacoterapiei se determinată pe baza evaluării calității vieții.

SCHEMA LUCRĂRII INSTRUCTIV-DIDACTICE (MICROCURAȚIA PACIENȚILOR)

- **Prenumele și numele, vârsta, profesia bolnavului**
- **Diagnosticul de bază (complicații, bolile asociate)**
- **Tabloul clinic și evoluția maladiei**
- **Tratamentul precedent** (enumerați în ordine cronologică preparatele utilizate de pacient, eficacitatea lor și reacțiile adverse)
- **Datele examenului clinic** (enumerați modificările depistate după organe și sisteme, datele paraclinice, de laborator și instrumentale, recomandările medicilor consultanți)
- **Analiza tratamentului.**
- **Observația zilnică**
- **Concluzia** (propuneți planul d-voastră de investigații și tratament, argumentând elecția celor mai eficiente și inofensive medicamente, dozelor și regimului de dozare, căilor de administrare și asocierilor posibile).
- **Selectarea medicamentului P** în baza criteriilor (eficacitate, inofensivitate, accesibilitate și cost) pentru formularul personal.

Analiza tratamentului.

- **CIPROFLOXACINA** o fluorchinolonă de I generație cu un spectru relativ larg, dar cu o influență mai importantă asupra florei gram- și agenților atipici ai bronhopneumoniilor (Chlamidia, Legionella, Mycoplasma), localizați intracelular, dar cu un efect mai slab (după CMI) asupra florei gram+, inclusiv *Str. pneumoniae*.
- Asocierea preparatului la cefazolină este recomandată de protocoalele clinice și o consider argumentată prin faptul că pacienta suferă și de BPOC, în cazul acutizării căreia se poate asocia infecția bacteriană, preponderent gram-.
- Concomitent s-a constatat că pacienta la domiciliu recurge la folosirea condiționerului în caz de temperaturi ridicate ale mediului (constată salturi tensionale), fapt ce ne sugerează că în etiologia infecțiilor respiratorii pot avea un rol și agenții atipici.
- Astfel, din punct de vedere al spectrului de acțiune această asociere permite de a acoperi spectrul posibil de agenți patogeni, în cazul când nu avem determinat agentul patogen și sensibilitatea lui.
- Asocierea dintre cefazolină și ciprofloxacină, din punct de vedere a mecanismului de acțiune și efectului antibacterian, se poate considera argumentată deoarece cefazolina exercită un efect bactericid asupra m/o în faza de multiplicare, iar ciprofloxacina – efect bactericid asupra m/o în faza de multiplicare și repaus.
- Calea de administrare este adecvată, deoarece ciprofloxacina asigură o biodisponibilitate înaltă la administrarea internă. Regimul de dozare este adecvat reieșind din T_{0,5}.
- Preparatul penetrează bine în pulmoni (concentrații de 5-8 ori mai mari ca în ser), inclusiv intracelular datorită Vd mare, unde sunt localizați agenții atipici. Cuplarea cu proteinele este puțin importantă (nu prezintă pericol de interacțiuni la acest nivel).
- Ciprofloxacina se elimină preponderent prin rinichi sub formă neschimbată, ce necesită a monitoriza funcția renală și la necesitate a efectua corecția regimului de dozare (reieșind și din probabilitatea efectelor adverse, deși rare, asupra rinichilor – cristalurie, hematurie, nefrită interstițială).

Analiza tratamentului.

- **AMBROXOL** un mucolitic cu influență preponderentă asupra vâscozității și adezivității sputei prin stimularea activității celulelor seroase, celulelor Klarc, lizozimilor cu eliberarea hidrolazelor ce scindează compușii proteici, mucopolizaharidele mucusului cu ameliorarea transportului muco-ciliar. În acest caz volumul sputei crește mai puțin considerabil, dar se ameliorează proprietățile reologice ale sputei, fapt constatat și la pacientă când eliminarea sputei a crescut până la 60-80 ml, care se elimina cu mult mai ușor. Acest efect al preparatului s-a manifestat pe deplin în condițiile clinicii, deoarece efectul manifest stabil se dezvoltă peste 2-3 zile, timp în care pacienta a inițiat utilizarea ambroxolului în ambulator.
- **EUFILINA (aminofilina)** un bronholic metilxantinic efectul datorat antagonismului cu receptorii adenzinici și, parțial și discutabil, prin blocada neselectivă a fosfodiesterazelor preponderent de tip III și IV, cu o specificitate mai mare față de musculatura netedă a bronhiilor. În eficacitatea clinică poate fi importantă și capacitatea de a stimula transportul mucociliar, creșterea lucrului diafragmului cu diminuarea senzației de sufocare și creșterea toleranței la efortul fizic, precum și manifestarea unui efect antiinflamator la nivelul mucoasei bronșice.

LUCRUL INDIVIDUAL al STUDENTULUI

- **1.1. Enumerați grupele și preparate utilizate în (pentru):** accese de astm bronșic forma ușoară sau medie; accese de astm bronșic forma gravă; starea de rău astmatic, tratamentul de fond al astmului bronșic; profilaxia bronhospasmului în intervențiile chirurgicale, bronhospasm la efort fizic sau inhalarea gazelor, prafului; astm bronșic rezistent la beta-adrenomimetice, glucocorticoizi; bronhopneumopatia obstructivă cronică; bronșite cronice muco-purulente; bronșite acute; tusea convulsivă; tusea neproductivă în pneumonii, apnoe nou-născuților, dereglarea respirației de tip Cheyn-Stokes, bronhoscopie, edem pulmonar cu hipertensiune; edem pulmonar cu hipotensiune; edem pulmonar de etiologie necardiacă; urticarie; rinită alergică; dermatita de contact; dermatita exfoliativă; edemul Quincke, șoc anafilactic.
- **1.2. Pentru fiecare indicație prescrieți rețetă (rețete) pentru preparatul (preparatele) de elecție (din lista medicamentelor obligatorii); forma de livrare și regimul de dozare să fie adecvate patologiei respective**
- Salbutamol, aminofilina, ipratropiu, cromoglicat de sodiu, ketotifen, montelukast, zileuton, beclometazona, dexametazona, prednisolon, acetilcisteina, bromhexina, codeina, prenoxidiazina, difenhidramina, cetirizina, loratadina, cloropiramina, clemastina, azatioprină, fluticazona, clenbuterol, tiotropiu bromid, ambroxol, dextrometorfan, epinefrina, salmeterol+fluticazona, fluticazona, teofilina, dextrometorfan, omalizumab, dezloratadina.

MULȚUMESC PENTRU
ATENȚIE

