



Praha 3. června 2020  
Č. j.: MZDR 19268/2020-3/OLZP  
Sp. zn. OLZP: S15/2020



MZDRX01AIOLC

## OPATŘENÍ OBECNÉ POVAHY

Ministerstvo zdravotnictví České republiky (dále jen „Ministerstvo“) jako příslušný správní orgán podle ustanovení § 11 písm. q) zákona č. 378/2007 Sb., o léčivech a o změnách některých souvisejících zákonů (zákon o léčivech), ve znění pozdějších předpisů (dále jen „zákon o léčivech“), a v souladu s ustanoveními § 171 a násl. zákona č. 500/2004 Sb., správní řád, ve znění pozdějších předpisů (dále jen „správní řád“)

**zařazuje** podle ustanovení § 77c odst. 2 zákona o léčivech následující léčivé přípravky na seznam léčivých přípravků, jejichž distribuci do zahraničí mají distributoři povinnost hlásit Státnímu ústavu pro kontrolu léčiv podle ustanovení § 77 odst. 1 písm. q) zákona o léčivech (dále jen „Seznam“):

Kód SÚKL	Název léčivého přípravku Doplněk názvu	Registrační číslo	Držitel rozhodnutí o registraci
0194233	XARELTO 2,5MG TBL FLM 196 II	EU/1/08/472/031	Bayer AG, Leverkusen, Německo
0194235	XARELTO 2,5MG TBL FLM 100X1 II	EU/1/08/472/033	Bayer AG, Leverkusen, Německo
0500717	XARELTO 10MG TBL FLM 10 II	EU/1/08/472/006	Bayer AG, Leverkusen, Německo
0500718	XARELTO 10MG TBL FLM 30 II	EU/1/08/472/007	Bayer AG, Leverkusen, Německo
0500719	XARELTO 10MG TBL FLM 100X1 II	EU/1/08/472/008	Bayer AG, Leverkusen, Německo
0168899	XARELTO 15MG TBL FLM 98 II	EU/1/08/472/014	Bayer AG, Leverkusen, Německo
0168898	XARELTO 15MG TBL FLM 42 II	EU/1/08/472/013	Bayer AG, Leverkusen, Německo
0168897	XARELTO 15MG TBL FLM 28 II	EU/1/08/472/012	Bayer AG, Leverkusen, Německo
0168901	XARELTO 15MG TBL FLM 100X1 II	EU/1/08/472/016	Bayer AG, Leverkusen, Německo

0168904	XARELTO 20MG TBL FLM 98 II	EU/1/08/472/019	Bayer AG, Leverkusen, Německo
0168903	XARELTO 20MG TBL FLM 28 II	EU/1/08/472/018	Bayer AG, Leverkusen, Německo
0168906	XARELTO 20MG TBL FLM 100X1 II	EU/1/08/472/021	Bayer AG, Leverkusen, Německo

(dále samostatně jen „léčivé přípravky XARELTO 2,5 MG“, „léčivé přípravky XARELTO 10 MG“, „léčivé přípravky XARELTO 15 MG“ a „léčivé přípravky XARELTO 20 MG“, nebo společně jen „léčivé přípravky XARELTO“).

### Odůvodnění:

#### I.

Dne 23. 4. 2020 obdrželo Ministerstvo od Státního ústavu pro kontrolu léčiv (dále jen „Ústav“) sdělení k ohrožení dostupnosti léčivých přípravků XARELTO ve smyslu ustanovení § 77c zákona o léčivech.

Ústav ve svém sdělení ze dne 22. 4. 2020, č. j. suk101462/2020, založeném do spisu pod č. j. MZDR 19268/2020-1/OLZP, uvedl, že dne 16. 4. 2020 obdržel podnět od společnosti BAYER s.r.o., se sídlem Siemsenova 2717/4, 155 00 Praha 5 – Stodůlky, IČO: 00565474 (dále jen „společnost BAYER“) ohledně dostupnosti léčivých přípravků držitele rozhodnutí o registraci Bayer AG, Leverkusen, Německo:

Kód SÚKL	Název léčivého přípravku Doplněk názvu	Registrační číslo	Držitel rozhodnutí o registraci
0194233	XARELTO 2,5MG TBL FLM 196 II	EU/1/08/472/031	Bayer AG, Leverkusen, Německo
0168899	XARELTO 15MG TBL FLM 98 II	EU/1/08/472/014	Bayer AG, Leverkusen, Německo
0168898	XARELTO 15MG TBL FLM 42 II	EU/1/08/472/013	Bayer AG, Leverkusen, Německo
0168904	XARELTO 20MG TBL FLM 98 II	EU/1/08/472/019	Bayer AG, Leverkusen, Německo

Ústav sdělil Ministerstvu, že kromě těchto léčivých přípravků jsou v ATC skupině B01AF01 (přímé inhibitory faktoru Xa; *rivaroxaban*) registrované a na trhu dostupné níže uvedené léčivé přípravky:

Kód SÚKL	Název léčivého přípravku Doplněk názvu	Registrační číslo	Držitel rozhodnutí o registraci
0194235	XARELTO 2,5MG TBL FLM 100X1 II	EU/1/08/472/033	Bayer AG, Leverkusen, Německo
0500717	XARELTO 10MG TBL FLM 10 II	EU/1/08/472/006	Bayer AG, Leverkusen, Německo
0500718	XARELTO	EU/1/08/472/007	Bayer AG,

	10MG TBL FLM 30 II		Leverkusen, Německo
0500719	XARELTO 10MG TBL FLM 100X1 II	EU/1/08/472/008	Bayer AG, Leverkusen, Německo
0168897	XARELTO 15MG TBL FLM 28 II	EU/1/08/472/012	Bayer AG, Leverkusen, Německo
0168901	XARELTO 15MG TBL FLM 100X1 II	EU/1/08/472/016	Bayer AG, Leverkusen, Německo
0168903	XARELTO 20MG TBL FLM 28 II	EU/1/08/472/018	Bayer AG, Leverkusen, Německo
0168906	XARELTO 20MG TBL FLM 100X1 II	EU/1/08/472/021	Bayer AG, Leverkusen, Německo

Ústav dále sdělil Ministerstvu indikace, ve kterých jsou registrovány léčivé přípravky XARELTO:

Léčivé přípravky XARELTO 2,5 MG jsou dle platného souhrnů údajů o přípravku indikovány v těchto terapeutických indikacích:

Přípravek Xarelto, podávaný společně s kyselinou acetylsalicylovou (ASA) samotnou nebo s kombinací ASA plus klopidogrel nebo tiklopidin, je indikován k prevenci aterotrombotických příhod u dospělých pacientů po akutním koronárním syndromu (AKS) se zvýšenými hladinami srdečních biomarkerů. Přípravek Xarelto, podávaný společně s kyselinou acetylsalicylovou (ASA), je indikován k prevenci aterotrombotických příhod u dospělých pacientů s vysokým rizikem ischemických příhod, kteří mají ischemickou chorobu srdeční (ICHS) nebo symptomatické onemocnění periferních tepen (PAD).

Léčivé přípravky XARELTO 10 MG jsou dle platného souhrnů údajů o přípravku indikovány v těchto terapeutických indikacích:

Prevence žilního tromboembolismu (VTE) u dospělých pacientů podstupujících elektivní operativní náhradu kyčelního nebo kolenního kloubu. Léčba hluboké žilní trombózy (HŽT) a plicní embolie (PE) a prevence recidivující hluboké žilní trombózy a plicní embolie u dospělých (hemodynamicky nestabilní pacienti s PE).

Léčivé přípravky XARELTO 15 MG a léčivé přípravky XARELTO 20 MG jsou dle platného souhrnů údajů o přípravku indikovány v těchto terapeutických indikacích:

Prevence cévní mozkové příhody a systémové embolizace u dospělých pacientů s nevalvulární fibrilací síní s jedním nebo více rizikovými faktory, jako je městnavé srdeční selhání, hypertenze, věk 75 let a vyšší, diabetes mellitus, prodělaná cévní mozková příhoda nebo tranzitorní ischemická ataka.

Léčba hluboké žilní trombózy (HŽT) a plicní embolie (PE) a prevence recidivující hluboké žilní trombózy a plicní embolie u dospělých (hemodynamicky nestabilní pacienti s PE).

Léčivé přípravky XARELTO jsou jedinými registrovanými a dostupnými přípravky v České republice v ATC skupině B01AF01.

Ústav dále sdělil Ministerstvu informace a předal podklady o dodávkách léčivých přípravků XARELTO do lékáren a poskytovatelům zdravotních služeb, včetně dat o distribuci do zahraničí, a to za období od dubna 2019 do února 2020.

Kód SÚKL	Název léčivého přípravku Doplněk názvu	Dodávky do lékáren a zdravotnických zařízení	Distribuce do zahraničí
0194233	XARELTO 2,5MG TBL FLM 196 II	2.562	630 (20 %)
0194235	XARELTO 2,5MG TBL FLM 100X1 II	2.812	0 (0 %)
0500717	XARELTO 10MG TBL FLM 10 II	7.669	68 (0 %)
0500718	XARELTO 10MG TBL FLM 30 II	7.434	85 (1 %)
0500719	XARELTO 10MG TBL FLM 100X1 II	2.538	0 (0 %)
0168899	XARELTO 15MG TBL FLM 98 II	14.474	437 (3 %)
0168898	XARELTO 15MG TBL FLM 42 II	9.936	0 (0 %)
0168897	XARELTO 15MG TBL FLM 28 II	80.916	10.930 (12 %)
0168901	XARELTO 15MG TBL FLM 100X1 II	13.249	963 (7 %)
0168904	XARELTO 20MG TBL FLM 98 II	330	0 (0 %)
0168903	XARELTO 20MG TBL FLM 28 II	52.043	5.499 (10 %)
0168906	XARELTO 20MG TBL FLM 100X1 II	1.241	0 (0 %)

Společnost BAYER ve svém podnětu mimo jiné uvedla následující:

*„Přípravky jsou z hlediska použití v terapeutické praxi významné pro poskytování zdravotních služeb v České republice, neboť se používají v prevenci a léčbě závažných kardiovaskulárních komplikací. Pro určitou skupinu typ pacientů se jedná o nenahraditelné přípravky a jejich případný vývoz či distribuce do zahraničí by tak mohly způsobit jejich nedostupnost pro léčbu pacientů v České republice.*

*Uvedená obava je podpořena skutečnými údaji o pohybu léčivých přípravků na trhu. Dle údajů z hlášení distributorů DIS-13 dostupných na internetových stránkách Ústavu je patrné, že v posledních měsících dochází zejména u léčivého přípravku XARELTO 20MG TBL FLM 98 a XARELTO 2,5MG TBL FLM 196 k významné distribuci do zahraničí, což koresponduje s interními údaji Společnosti. U uvedených léčivých přípravků přitom existují výrobní omezení, která brání jeho zvýšené produkci a dodávání na český trh v zásadně větším množství. Z uvedených důvodů, již došlo v únoru 2020 ke krátkodobému přerušení dodávek léčivého přípravku XARELTO 2,5MG TBL FLM 196 na český trh.“*

Ústav tak na základě jemu dostupných skutečností dospěl k závěru, že aktuální zásoba léčivých přípravků XARELTO již dostatečně nepokrývá aktuální potřeby pacientů v České

republike. Léčivé přípravky XARELTO jsou s ohledem ke svým léčebným vlastnostem nenahraditelné pro poskytování zdravotních služeb a jsou splněny podmínky jejich zařazení na Seznam. Nedostatečným pokrytím potřeb pacientů bude dle Ústavu ohrožena dostupnost a účinnost léčby pacientů v České republice s přímým dopadem na ochranu zdraví obyvatelstva a významným ovlivněním poskytování zdravotních služeb.

## II.

### **Ministerstvo vyhodnotilo informace předané Ústavem a držitelem rozhodnutí o registraci a uvádí následující:**

Ministerstvo bere za svá data o dodávkách do lékáren a zdravotnických zařízení v České republice a o dodávkách zahraničním odběratelům předaná Ústavem.

Podle souhrnu údajů o přípravku patří léčivé přípravky XARELTO do farmakoterapeutické skupiny antitrombotické látky, přímé inhibitory faktoru Xa, ATC kód: B01AF01.

Na trh jsou uváděny v lékové formě potahované tablety.

Léčivé přípravky XARELTO obsahují léčivou látku *rivaroxaban*, což je vysoce selektivní přímý inhibitor faktoru Xa, biologicky dostupný při perorálním podání. Inhibice faktoru Xa blokuje vnitřní a vnější cestu koagulační kaskády a inhibuje vznik trombinu i vytváření trombů. *Rivaroxaban* neinhibuje trombin (aktivovaný faktor II) a ani nebyly prokázány žádné účinky na trombocyty.

Dle souhrnu údajů o přípravku jsou léčivé přípravky XARELTO registrovány v následujících indikacích:

- léčivé přípravky XARELTO 2,5 MG jsou indikovány k prevenci aterotrombotických příhod u dospělých pacientů po akutním koronárním syndromu (AKS) se zvýšenými hladinami srdečních biomarkerů; léčivé přípravky XARELTO 2,5 MG jsou podávány společně s kyselinou acetylsalicylovou (ASA) samotnou nebo s kombinací ASA plus klopogrel nebo tiklopidin; léčivé přípravky XARELTO 2,5 MG podávané společně s kyselinou acetylsalicylovou (ASA), jsou indikovány k prevenci aterotrombotických příhod u dospělých pacientů s vysokým rizikem ischemických příhod, kteří mají ischemickou chorobu srdeční (IHS) nebo symptomatické onemocnění periferních tepen (PAD).
- Léčivé přípravky XARELTO 10 MG jsou indikovány k prevenci žilního tromboembolismu (VTE) u dospělých pacientů podstupujících elektivní operativní náhradu kyčelního nebo kolenního kloubu.
- Léčivé přípravky XARELTO 15 MG a léčivé přípravky XARELTO 20 MG jsou indikovány k prevenci cévní mozkové příhody a systémové embolizace u dospělých pacientů s nevalvulární fibrilací síní s jedním nebo více rizikovými faktory, jako je městnavé srdeční selhání, hypertenze, věk 75 let a vyšší, diabetes mellitus, prodělaná cévní mozková příhoda nebo tranzitorní ischemická ataka.
- Léčivé přípravky XARELTO 10 MG, léčivé přípravky XARELTO 15 MG a léčivé přípravky XARELTO 20 MG jsou indikovány k léčbě hluboké žilní trombózy (HŽT) a plicní embolie (PE) a prevence recidivující hluboké žilní trombózy a plicní embolie u dospělých (hemodynamicky nestabilní pacienti s PE).

Ischemická choroba srdeční (ICHS) má různé klinické projevy, mezi které patří stabilní angina pectoris, němá ischemie myokardu, nestabilní angina pectoris, akutní infarkt myokardu, srdeční selhání, arytmie a náhlá smrt. Akutní koronární syndrom (AKS) je také jedním z projevů ischemické choroby srdeční a patří mezi jednu z nejčastějších příčin mortality. AKS označuje souhrnně stavy jako akutní infarkt myokardu s elevacemi ST (STEMI), který se může bez reperfuze léčit vyvinout v Q – infarkt myokardu, dále akutní infarkt myokardu bez elevací ST (NSTEMI), který při správné terapii vytváří obraz non Q – infarktu myokardu, a dále nestabilní angina pectoris (NAP).

Koronární trombóza vzniká většinou při ruptuře tenké vazivové vrstvy na povrchu aterosklerotického plátu. Plát, který má větší sklon k ruptuře má velké lipidové jádro, tenkou povrchovou vazivovou vrstvu a je infiltrován zánětlivými buňkami, jako jsou především makrofágy a neutrofilové.

Nemocní s AKS přichází lékaři často s bolestí za hrudní kostí, která může být někdy spojená s dušností, ale občas jsou projevy AKS zcela netypické. Z anamnestických dat vyplývá, že pacient trpí bolestí na hrudi, která bývá tlakového, pálivého nebo svíravého charakteru, někteří nemocní udávají pocit tíhy za hrudní kostí. Typická je propagace bolesti do krku, ramen, zad, horních končetin, při infarktu spodní stěny bývá někdy bolest lokalizovaná do epigastria. Bolest při AKS se dostavuje při minimální námaze nebo v klidu.

Pojem žilní tromboembolická nemoc (TEN) zahrnuje dvě základní jednotky – hluboká žilní trombóza (HŽT) dolních končetin a plicní embolie (PE). TEN je po ischemické chorobě srdeční a cévní mozkové příhodě třetím nejčastějším cévním onemocněním. Venózní tromboembolismus (VTE) patří mezi závažná onemocnění. Ve vyspělém světě onemocní touto chorobou každých 16 sekund jeden člověk, ročně pak z těchto příčin umírá více než třičtvrtě miliónu lidí. Představuje i problém sociálně ekonomický, protože jsou často postiženi jedinci v produktivním věku. Incidence VTE se v populaci udává 1/1 000, ale závisí na věku. Ve věkové skupině nad 70 let je incidence VTE 1/100, naopak ve skupině 20–40 let je 1/10 000 a u jedinců pod 20 let věku 1/100 000. Incidence zůstává v posledních letech stejná, což je dáno dvěma protichůdnými tendencemi. Na jedné straně máme více poznatků o rizikových faktorech VTE, máme nová antitrombotika v prevenci VTE u zákroků s nejvyšším stupněm rizika, ale na druhé straně se lidé dožívají vyššího věku, kdy značně přibývá rizikových faktorů pro VTE. Jedná se o onemocnění multifaktoriální, na jehož vzniku se podílí interakce vrozených a získaných trombofilních stavů. Většina případů VTE je ve vazbě na recentní hospitalizaci z důvodů chirurgických nebo ortopedických procedur, pro akutní interní onemocnění nebo ve vazbě na maligní onemocnění, tedy ve většině případů se jedná o potencionálně preventabilní případy hospitalizační morbidity a mortality. VTE představuje velkou výzvu, protože mu lze dodržováním správných pravidel do značné míry předcházet a proto je nejdůležitější prevence.

PE představuje závažnou a někdy i fatální komplikaci VTE a je tradičně léčena v nemocnici, ačkoliv celá řada nemocných s PE, kteří jsou v nízkém riziku komplikací, mohou být léčeni doma. Současná doporučení pro léčbu plicní embolie předpokládají, že až 50 % pacientů s PE, kteří jsou v nízkém riziku úmrtí, mohou být kandidáti pro časné propuštění nebo pro pobyt doma. Navzdory této skutečnosti je realita zcela jiná a cca 80 – 98 % jedinců s diagnózou akutní PE je přijato do nemocnice a ve většině případů jejich pobyt v nemocničním zařízení trvá minimálně týden. Ambulantní léčba PE má řadu výhod. Předně

vycházíme ze znalosti faktu, že asi jen 10 % nemocných s akutní PE je hemodynamicky nestabilních, ve vysokém riziku úmrtí (cca 15 %) a vyžadují reperfuční léčbu (nejčastěji trombolýzu nebo chirurgickou embolektomii) a tedy nutnost hospitalizace. Téměř 60 % pacientů s PE jsou v nízkém riziku nebo ve středním/nízkém riziku komplikací dle stratifikace rizika Evropské kardiologické společnosti a riziko jejich úmrtí na plicní embolii je kolem 2 %.

Z hlediska použití v terapeutické praxi jsou léčivé přípravky XARELTO významné pro poskytování zdravotních služeb v České republice, neboť jsou podávány společně s kyselinou acetylsalicylovou k prevenci aterotrombotických příhod u dospělých pacientů s vysokým rizikem ischemických příhod, kteří mají ICHS nebo symptomatické onemocnění periferních tepen. Z výše uvedeného vyplývá, že jsou léčivé přípravky XARELTO nenahraditelné, a případný vývoz či distribuce do zahraničí by tak mohly způsobit nedostupnost těchto léčivých přípravků pro léčbu pacientů v České republice.

### III.

Dle ustanovení § 11 písm. q) zákona o léčivech platí, že „*Ministerstvo zdravotnictví v oblasti humánních léčiv vydává opatření obecné povahy podle § 77c, kterým se stanoví léčivý přípravek, při jehož nedostatku bude ohrožena dostupnost a účinnost léčby pacientů v České republice s přímým dopadem na ochranu zdraví obyvatelstva a s významným ovlivněním poskytování zdravotních služeb, a vede seznam takových léčivých přípravků.*“

Dle ustanovení § 77c odst. 1 věty třetí zákona o léčivech platí, že „*Pokud Ústav na základě vyhodnocení uvedených skutečností dojde k závěru, že aktuální zásoba předmětného léčivého přípravku nebo léčivých přípravků již dostatečně nepokrývá aktuální potřeby pacientů v České republice a nedostatkem tohoto léčivého přípravku nebo léčivých přípravků, kterým se rozumí nedostatečné pokrytí aktuálních potřeb pacientů v České republice daným léčivým přípravkem nebo léčivými přípravky, bude ohrožena dostupnost a účinnost léčby pacientů v České republice s přímým dopadem na ochranu zdraví obyvatelstva a významným ovlivněním poskytování zdravotních služeb, sdělí Ministerstvu zdravotnictví tuto informaci, a to včetně podkladů a informací, na jejichž základě Ústav k tomuto závěru došel.*“

Ministerstvo v souladu s ustanovením § 77c odst. 2 zákona o léčivech vyhodnotilo informace předané Ústavem a rozhodlo podle ustanovení § 11 písm. q) zákona o léčivech tak, že při nedostatku léčivých přípravků XARELTO bude ohrožena dostupnost a účinnost léčby pacientů v České republice s ohledem na jejich významnost při poskytování zdravotní péče.

Na základě výše uvedeného Ministerstvo po projednání s Ústavem vydává toto opatření obecné povahy o zařazení léčivých přípravků XARELTO na Seznam podle ustanovení § 77c odst. 2 zákona o léčivech. S ohledem na skutečnost, že opatření obecné povahy je vydáváno za účelem ochrany veřejného zdraví, které je ohroženo hrozící nedostatečnou zásobou léčivých přípravků XARELTO, což vyplývá z výše uvedeného, byla v souladu s ustanovením § 173 odst. 1 věty čtvrté před středníkem správního řádu stanovena účinnost opatření obecné povahy na den následující po vyvěšení tohoto opatření.

Na základě výše uvedeného rozhodlo Ministerstvo o zařazení uvedených léčivých přípravků na Seznam podle ustanovení § 11 písm. q) a ustanovení § 77c odst. 2 zákona o léčivech.

### **Poučení:**

Proti opatření obecné povahy nelze v souladu s ustanovením § 173 odst. 2 správního řádu podat opravný prostředek. Opatření obecné povahy nabývá účinnosti dnem následujícím po dni jeho vyvěšení. Do opatření obecné povahy a jeho odůvodnění může podle ustanovení § 173 odst. 1 in fine správního řádu nahlédnout každý u správního orgánu, který opatření vydal.

OTISK ÚŘEDNÍHO RAZÍTKA

**Mgr. Daniela Rrahmaniová**  
vedoucí oddělení léčiv  
a zdravotnických prostředků  
*podepsáno elektronicky*

Vyvěšeno dne: 3. června 2020