



Praha 26. srpna 2020  
Č. j.: MZDR 31520/2020-3/OLZP  
Sp. zn. OLZP: S23/2020



MZDRX01BJO30

## OPATŘENÍ OBECNÉ POVAHY

Ministerstvo zdravotnictví České republiky (dále jen „Ministerstvo“) jako příslušný správní orgán podle § 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 § 171 a násl. zákona č. 500/2004 Sb., správní řád, ve znění pozdějších předpisů (dále jen „správní řád“)

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

Kód SÚKL	Název léčivého přípravku Doplněk názvu	Registrační číslo	Držitel rozhodnutí o registraci
0186147	NEOFOLLIN 5MG/ML INJ SOL 5X1ML	56/ 461/69-S/C	BB Pharma a.s., Praha, Česká republika

(dále jen „léčivý přípravek NEOFOLLIN“).

### Odůvodnění:

#### I.

Dne 22. 7. 2020 obdrželo Ministerstvo od Státního ústavu pro kontrolu léčiv (dále jen „Ústav“) sdělení k ohrožení dostupnosti léčivých přípravků NEOFOLLIN ve smyslu § 77c zákona o léčivech ze dne 21. 7. 2020.

Ústav ve svém sdělení ze dne 21. 7. 2020, č. j. sukl181623/2020, založeném do spisu pod č. j. MZDR 31520/2020-1/OLZP, uvedl, že obdržel od držitele rozhodnutí o registraci, společnosti BB Pharma a.s., Praha (dále jen „držitel rozhodnutí o registraci“), hlášení o přerušení dodávek léčivého přípravku NEOFOLLIN z výrobních důvodů, a to od dne 20. 7. 2020, přičemž obnovení dodávek přípravku se předpokládá k 30. 9. 2020.

Léčivý přípravek NEOFOLLIN má dle platného souhrnu údajů o přípravku následující terapeutické indikace:

- Substituční hormonální terapie při nedostatku estrogenů (hypoestrogenizmu). Např. u primární nebo sekundární amenorey v důsledku hormonálních poruch s cílem dosáhnout proliferaci endometria. Nedostatek ovariálních estrogenů má být prokázán jejich nízkými plazmatickými hladinami, negativním progesteronovým testem, atrofií endometria a hypoestrogenním obrazem ve vaginální cytologii. Terapii možno začít po vyloučení gravidity, resp. u sekundární amenorey nejdříve 8 týdnů po poslední menstruaci.
- Substituční terapie při předčasném selhání ovariálních funkcí (předčasná menopauza) před 40. rokem i po 40. roku, např. po ovariektomii nebo radiokastraci z důvodu nenádorových onemocnění.
- Substituční terapie při celkových i lokálních poruchách vývoje způsobených hypoestrogenizmem (eunuchoidní růst, genitální infantilismus, hypoplazie uteru).
- Zastavení dysfunkčního děložního krvácení.
- Estrogenový test.

Jedná se o jediný léčivý přípravek v ATC skupině G03CA03 (přirozené a semisyntetické estrogény; samotné; *estradiol*) v lékové formě injekčního roztoku, který je aktuálně registrovaný a obchodovaný v České republice. Léčivý přípravek AGOFOLLIN DEPOT 5MG/ML INJ SUS 1X2ML, registrační číslo: 56/452/69-S/C, není na trhu dostupný ode dne 6. 3. 2019. Termín obnovení dodávek uvedeného léčivého přípravku není kvůli přetrvávajícím výrobním problémům stále znám.

Ústav dále sdělil Ministerstvu informaci a předal podklady o dodávkách léčivého přípravku NEOFOLLIN do lékáren a poskytovatelům zdravotních služeb, včetně dat o distribuci do zahraničí, a to za období od července 2019 do června 2020:

Kód SÚKL	Název léčivého přípravku Doplňk názvu	Dodávky do lékáren a zdravotnických zařízení	Dodávky zahraničním odběratelům
0186147	NEOFOLLIN 5MG/ML INJ SOL 5X1ML	5.037	1.595 (24,1 %)

Držitel rozhodnutí o registraci sdělil dne 20. 7. 2020 Ústavu, že stav zásob léčivého přípravku NEOFOLLIN činil k témuž dni celkem 238 balení, což pokryje spotřeby na 2 až 3 týdny.

Ústav dospěl k závěru, že aktuální zásoba léčivého přípravku NEOFOLLIN již nemusí dostatečně pokrývat aktuální potřeby pacientů v České republice. Léčivý přípravek NEOFOLLIN je nenahraditelný pro poskytování zdravotních služeb a jsou splněny podmínky jeho 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 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 léčivý přípravek NEOFOLLIN do farmakoterapeutické skupiny hormony – estrogenu, ATC kód: G03CA03.

Léčivý přípravek NEOFOLLIN je na trh uváděn v lékové formě injekčního roztoku.

Léčivý přípravek NEOFOLLIN obsahuje léčivou látku *estradiol valerát*. Jedná se o syntetický 17 $\beta$ -estradiol, který je chemicky a biologicky totožný s endogenním lidským estradiolem. Nahrazuje vymizelou produkci estrogenu u žen v menopauze a zmírňuje klimakterické příznaky.

*Estradiol* působí prostřednictvím estrogenových receptorů lokalizovaných v cílových buňkách. Neobsazené estrogenové receptory jsou lokalizovány v cytoplasmě, našly se však i v buněčné membráně. *Estradiol* reguluje růst a činnost ženských pohlavních orgánů, sekundárních pohlavních znaků a prsních žláz, jako i jisté funkce dělohy a přídatných orgánů, zvláště proliferaci endometria, vývoj decidui a cyklické změny epitelu cervixu a vagíny. Po navázání *estradiolu* na estrogenový receptor působí tento komplex jako transkripční faktor, který moduluje expresi cílových genů. *Estrogeny* obsahují cyklopentanoperhydrofenantrenovou strukturu. Fenolický kruh je základní chemickou podmínkou pro vazbu na estrogenové receptory.

Léčivý přípravek NEOFOLLIN má dle souhrnu údajů o přípravku následující terapeutické indikace:

- substituční hormonální terapie při nedostatku estrogenu (hypoestrogenizmu). Např. u primární nebo sekundární amenorey v důsledku hormonálních poruch s cílem dosáhnout proliferaci endometria. Nedostatek ovariálních estrogenu má být prokázán jejich nízkými plazmatickými hladinami, negativním progesteronovým testem, atrofií endometria a hypoestrogenním obrazem ve vaginální cytologii. Terapii je možno začít po vyloučení gravidity, resp. u sekundární amenorey nejdříve 8 týdnů po poslední menstruaci;
- substituční terapie při předčasném selhání ovariálních funkcí (předčasná menopauza) před 40. rokem i po 40. roku, např. po ovariektomii nebo radiokastraci z důvodu nenádorových onemocnění;
- substituční terapie při celkových i lokálních poruchách vývoje způsobených hypoestrogenizmem (eunuchoidní růst, genitální infantilismus, hypoplazie uteru);
- zastavení dysfunkčního děložního krvácení;
- estrogenový test.

Klimakterium je období přechodu mezi plodným věkem ženy a začátkem senia, ve kterém dochází k fyziologickému poklesu funkce vaječnicků, výraznému poklesu plazmatické koncentrace estrogenu a následným endokrinním, somatickým a psychickým změnám. Všechny tyto změny jsou součástí procesu stárnutí a často negativně ovlivňují kvalitu života. Základem prevence a léčby estrogen-deficitního syndromu je hormonální substituční terapie.

Přirozená menopauza je poslední fyziologické krvácení z dělohy po odloučení endometria, po kterém následuje alespoň jeden rok amenorea. Průměrný věk přirozené menopauzy je 51 let a ovlivňují ho dědičnost, nikotinismus a život ve vysokých nadmořských výškách.

Předčasná menopauza je menopauza ve věku nižším, než jsou dvě směrodatné odchylky od průměrného věku menopauzy v dané populaci. Pro použití v praxi byla stanovena věková

hranice 40 let. Příčinou mohou být autoimunitní onemocnění, genetické vlivy, familiární a nefamiliární odchylky chromozomu X.

Indukovaná menopauza znamená zástavu menstruace chirurgickým odstraněním obou vaječníků (nezávisle na tom, zda byla současně provedena hysterektomie) nebo iatrogenním ukončením jejich funkce chemoterapií či aktinoterapií. Amenorea indukovaná chemoterapií může být přechodná. Určujícím faktorem je věk. U žen starších 40 let se jedná o ireverzibilní stav ve 49 – 100 %, u žen mladších 40 let v 21 – 70 %.

Hormonální substituční terapie (HRT) představuje kauzální terapii všech stavů vyvolaných estrogenním deficitem. Účelem HRT je náhrada chybějících hormonů. Největší význam má substituce estrogenů. Čistě estrogenní substituci lze podávat pouze ženám bez dělohy. Ženám s dělohou se podává estrogen spolu s progestinem. Progestin zabraňuje nežádoucí proliferaci endometria, rozvoji hyperplazií a endometriálního adenokarcinomu.

Spektrum čistě estrogenně působících přípravků je velmi široké a léčivé přípravky jsou k dispozici v různých lékových formách – perorální (tablety), transdermální (náplasti, sprej, gel), injekční a vaginální. Perorální podání estrogenních přípravků je z pohledu užívání nejstarší. Perorálními estrogenními přípravky jsou přípravky přirozeného hlavního lidského estrogenního hormonu 17-beta-estradiolu, který je k dispozici jako mikronizovaný *estradiol*. Při perorálním podání estrogenů je nutné podat vyšší dávku léčiva vzhledem k tomu, že dochází ke konverzi *estradiolu* na estron již ve střevě a léčivo dále podléhá prvnímu průchodu játry (first-pass efekt). Estrogeny v játrech vyvolávají změny v metabolismu lipidů, složení žluči, změny ve tvorbě koagulačních faktorů.

Výhodou neperorálních lékových forem je vynecháním first-pass efektu perorálního podání a z toho vyplývající nižší zatížení jaterní buňky, vyšší biologická dostupnost účinné látky, dosažení dlouhodobě vyrovnaných hladin estrogenů a fyziologického poměru estradiol/estron. Díky absenci first-pass efektu se lze vyhnout stimulaci hepatálních presorických (angiotenzinogen) a koagulačních působků (faktory V, VII, XI, XII, fibrinogen, fibrinopeptid A) a také zvýšené incidenci cholelithiázy.

Transdermální estrogenní léčivé přípravky v lékové formě náplastí obsahují *hemihydrát estradiolu* a dělí se na ty, které lze aplikovat jednou týdně a na ty, které je nutno aplikovat dvakrát týdně. Transdermální estrogenní léčivý přípravek v lékové formě spreje obsahuje rovněž *hemihydrát estradiolu*, přičemž iniciálně se podává jedna dávka denně a pro čtyřech týdnech nepřetržité léčby může být aplikace zvýšena na dvě dávky denně, přičemž maximálně lze aplikovat tři dávky denně.

Injekční estrogenní přípravky se aplikují v průběhu cyklu třikrát (4., 11., 18. den cyklu). Současně se podává léčivý přípravek s gestagenem, např. *progesteron*, a to 18. a 25. den cyklu. Podávání injekčních estrogenů není zcela fyziologické – po aplikaci se zvýší plazmatická koncentrace estrogenů zbytečně vysoko a pak rychle klesá. Jediným registrovaným a obchodovaným zástupcem injekčních estrogenních přípravků v České republice je léčivý přípravek NEOFOLLIN (*estradiol-valerát*).

Vaginální aplikace je většinou určena k léčbě lokálních obtíží, výhodou je, že systémová absorpce je velmi omezena a kombinace s progestinem k prevenci hyperplazie nebo karcinomu endometria není nutná.

Hormonální substituční terapie HRT by měla být doporučena na základě identifikace prokazatelných a uznávaných indikací. Před zahájením hormonální substituční léčby je nutno vyloučit pečlivou anamnézou a klinickým vyšetřením možné kontraindikace. Prospěch léčby musí převýšit riziko. Individuální rizika a přínosy dalšího pokračování terapie by měly být každoročně zhodnoceny. Dávky, složení i aplikační cesty HRT by měly být upravovány dle individuálních potřeb pacientky.

Z hlediska použití v terapeutické praxi je léčivý přípravek NEOFOLLIN významný pro poskytování zdravotních služeb v České republice, neboť se jedná o jediný léčivý přípravek v lékové formě injekčního roztoku, který je aktuálně v České republice registrovaný a obchodovaný v ATC skupině G03CA03. Z tohoto důvodu je léčivý přípravek NEOFOLLIN nenahraditelný a jeho případný vývoz či distribuce do zahraničí by tak mohly způsobit nedostupnost tohoto léčivého přípravku pro léčbu pacientů v České republice.

### III.

Dle § 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 § 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 § 77c odst. 2 zákona o léčivech vyhodnotilo informace předané Ústavem a rozhodlo podle § 11 písm. q) zákona o léčivech tak, že při nedostatku léčivého přípravku NEOFOLLIN bude ohrožena dostupnost a účinnost léčby pacientů v České republice s ohledem na jeho významnost při poskytování zdravotní péče.

Na základě výše uvedeného Ministerstvo po projednání s Ústavem vydává toto opatření obecné povahy o zařazení léčivého přípravku NEOFOLLIN na Seznam podle § 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 léčivého přípravku NEOFOLLIN, což vyplývá z výše uvedeného, byla v souladu s § 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 § 11 písm. q) a § 77c odst. 2 zákona o léčivech.

### **Poučení:**

Proti opatření obecné povahy nelze v souladu s § 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 § 173 odst. 1 in fine správního řádu nahlédnout každý u správního orgánu, který opatření vydal.

OTISK ÚŘEDNÍHO RAZÍTKA

**Mgr. Miroslava Linhartová**  
zástupce vedoucí  
oddělení léčiv a zdravotnických  
prostředků  
*podepsáno elektronicky*

Vyvěšeno dne: 26. srpna 2020