



Praha, (datum uvedeno v doložce el. podpisu)

Č. j.: MZDR 19110/2023-4/OLZP



MZDRX01SP5MV

ROZHODNUTÍ

Ministerstvo zdravotnictví (dále jen „Ministerstvo“) jako správní úřad příslušný podle § 11 písm. o) 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“) rozhodlo o tomto opatření:

I.

V zájmu ochrany veřejného zdraví v souvislosti s potřebou zajištění léčby infekčních onemocnění za účelem zajištění dostupnosti léčivých přípravků významných pro poskytování zdravotní péče Ministerstvo v souladu s § 8 odst. 6 zákona o léčivech

dočasně povoluje

distribuci, výdej a používání neregistrovaného humánního **léčivého přípravku BENORAL, SUSPENSIÓN ORAL, 1 frasco de 100 ml**, držitel rozhodnutí o registraci ve Španělsku LABORATORIO REIG JOFRÉ, S.A., Gran Capitán, 10, 08970 Sant Joan Despí, Barcelona, Španělsko, s údaji uvedenými na vnějším a vnitřním obalu v jiném než českém jazyce (španělština), balení obsahuje 5 000 000 IU léčivé látky benzathin-fenoxymethylpenicilin (250 000 IU/5 ml), což odpovídá 1,981 definovaných denních dávek (DDD), léková forma: perorální suspenze, velikost balení: 100 ml (dále jen „léčivý přípravek BENORAL“).

Při distribuci, výdeji a používání léčivého přípravku BENORAL musí být splněny následující podmínky:

1. Léčivý přípravek BENORAL může být používán pouze v souladu s příbalovou informací.
2. Výdej léčivého přípravku BENORAL je vázán na lékařský předpis.
3. Poskytovatel zdravotních služeb oprávněný vydávat léčivé přípravky je povinen informovat pacienta, že mu byl předepsán a vydán neregistrovaný léčivý přípravek schválený k použití Ministerstvem a současně mu předat českou verzi příbalové informace v tištěné podobě.
4. Společnost Olikla s.r.o., se sídlem náměstí Smiřických 42, 281 63 Kostelec nad Černými Lesy, IČO: 281 77 738 (dále jen „společnost Olikla s.r.o.“) zajistí dodání léčivého přípravku BENORAL do České republiky.

5. Společnost Olikla s.r.o. je povinna dodat Státnímu ústavu pro kontrolu léčiv (dále jen „Ústav“) český překlad příbalové informace léčivého přípravku BENORAL.
6. Společnost Olikla s.r.o. je povinna dodat Ústavu propouštěcí certifikáty šarží určených k dovozu do ČR.
7. Společnost Olikla s.r.o. je povinna připojit ke každému balení léčivého přípravku BENORAL českou verzi příbalové informace v tištěné podobě.
8. Distributoři, kteří distribuují léčivý přípravek BENORAL poskytovatelům zdravotních služeb oprávněným vydávat léčivé přípravky, jsou povinni distribuovat každé balení s příbalovou informací v českém jazyce.
9. Ústav je povinen uveřejnit na svých internetových stránkách český překlad příbalové informace léčivého přípravku BENORAL.
10. Distributoři léčivého přípravku BENORAL jsou povinni poskytovat Ústavu úplné a správné údaje o objemu distribuovaných balení tohoto léčivého přípravku dle § 77 odst. 1 písm. f) zákona o léčivech obdobně.

II.

Toto opatření **nabývá účinnosti dnem 2. 8. 2024** na úřední desce Ministerstva a **pozbývá účinnosti dne 1. 8. 2025**.

Odůvodnění:

Dne 26. 6. 2023 si Ministerstvo vyžádalo odborné stanovisko Státního ústavu pro kontrolu léčiv (dále jen „Ústav“) ve smyslu § 8 odst. 6 zákona o léčivech ve věci dočasného povolení distribuce, výdeje a použití léčivého přípravku BENORAL registrovaného ve Španělsku.

Dne 3. 7. 2023 obdrželo Ministerstvo vyžádané stanovisko Ústavu, č. j. suk1159766/2023.

Ústav ve svém stanovisku sdělil následující:

„Neregistrovaný léčivý přípravek BENORAL, SUSPENSIÓN ORAL, 1 frasco de 100 ml (dále jen „léčivý přípravek BENORAL“), držitel rozhodnutí o registraci: LABORATORIO REIG JOFRÉ, S.A., Gran Capitán, 10, 08970 Sant Joan Despí, Barcelona, Španělsko, je registrován národní registrací ve Španělsku, pod registračním číslem: 52008. Údaje na vnějším obalu a v příbalové informaci jsou ve španělském jazyce. S ohledem na skutečnost, že je léčivý přípravek registrován v zemi EU, považuje Ústav jeho jakost, účinnost a bezpečnost za dostatečně doloženou.“

Ústav obdržel grafický náhled vnějšího a vnitřního obalu a náhled příbalové informace pro pacienta ve španělském jazyce.

Společnost Olikla s.r.o. v materiálech dodaných Ústavu uvedla následující:

Jedno balení léčivého přípravku BENORAL obsahuje 5 000 000 IU léčivé látky benzathin-fenoxymethylpenicilin (250 000 IU/5 ml), což odpovídá 1,981 definovaných denních dávek (DDD), léková forma: perorální suspenze, velikost balení: 100 ml.

Dle předložené příbalové informace je léčivý přípravek BENORAL indikován k orální léčbě celkových a respiračních infekcí vyvolaných gram pozitivními mikroorganismy citlivými na penicilin. K profylaxi revmatické horečky je indikován v případě, kdy není vhodná parenterální aplikace benzylpenicilinu, případně prokain-benzylpenicilinu. Dále je indikován k léčbě gonorrheální uretritidy.

Balení jsou opatřena ochrannými prvky, tedy prostředkem k ověření manipulace s obalem (ATD) a jedinečným identifikátorem (UI), který bude možné v podmínkách České republiky ověřit a vyřadit.

Prvním distributorem léčivého přípravku BENORAL bude na území České republiky společnost Olikla s.r.o.

Ústav ve stanovisku uvedl následující:

- Nabídka částečně vyhovuje výzvě Ministerstva k podávání návrhů na zajištění antibiotik, aktualizované dne 13. 1. 2023. Léčivý přípravek BENORAL se liší silou a velikostí balení.
- Registrovanými a obchodovanými léčivými přípravky v ATC skupině J01CE10 (benzathin-fenoxymethylpenicilin) v lékové formě perorální suspenze je léčivý přípravek OSPEN 0,4MIU/5ML POR SUS 150ML, kód SUKL: 0049549 a léčivý přípravek OSPEN 0,75MIU/5ML POR SUS 1X60ML, kód SUKL: 0214055 (dále jen „léčivé přípravky OSPEN“). Držitel rozhodnutí o registraci léčivých přípravků OSPEN nedisponuje žádnou zásobou těchto přípravků a předpokládá jejich obnovení uvádění na trh v České republice k 22. 12. 2023, respektive k 15. 9. 2023.
 - Jedno balení léčivého přípravku OSPEN 0,4MIU/5ML POR SUS 150ML obsahuje 12 000 000 IU léčivé látky benzathin-fenoxymethylpenicilin, tj. 4,755 definovaných denních dávek (DDD).
 - Jedno balení léčivého přípravku OSPEN 0,75MIU/5ML POR SUS 1X60ML obsahuje 9 000 000 IU léčivé látky benzathin-fenoxymethylpenicilin, tj. 3,564 DDD.
- Průměrné měsíční spotřeby léčivých přípravků OSPEN v roce 2022 činily přibližně 47 000 DDD.
- Nabízené množství léčivého přípravku BENORAL představuje zásobu přibližně na dva týdny s přihlédnutím k menšímu počtu DDD v balení v porovnání s registrovanými léčivými přípravky OSPEN.
- Ústav se s ohledem na výše uvedené domnívá, že případným rozhodnutím Ministerstva dočasně povolit distribuci, výdej a používání neregistrovaného léčivého přípravku BENORAL a stanovit mu podmínky úhrady z veřejného zdravotního pojištění, dojde k zajištění dostupnosti léčivých přípravků pro potřeby pacientů v České republice.

Ústav, v případě souhlasu Ministerstva s distribucí, výdejem a používáním léčivého přípravku BENORAL navrhl stanovit následující:

- povinnost distributora poskytovat Státnímu ústavu pro kontrolu léčiv úplné a správné údaje o objemu distribuovaných balení dle § 77 odst. 1 písm. f) zákona o léčivech,

- povinnost distributora dodat Ústavu český překlad příbalové informace pro pacienta,
- povinnost distributora dodat Ústavu propouštěcí certifikáty šarží určených k dovozu do ČR,
- povinnost distributorů, kteří distribuují léčivý přípravek BENORAL poskytovatelům zdravotních služeb oprávněným vydávat léčivé přípravky, přiložit českou verzi příbalové informace k dodávce v množství odpovídajícím počtu distribuovaných balení,
- povinnost distributora a Ústavu uveřejnit na svých internetových stránkách český překlad příbalové informace pro pacienta,
- vydávající lékárně povinnost informovat pacienta, že mu byl předepsán a vydán neregistrovaný léčivý přípravek schválený k použití Ministerstvem zdravotnictví,
- vydávající lékárně povinnost předat pacientovi českou verzi příbalové informace v tištěné podobě,
- omezit výdej léčivého přípravku BENORAL na lékařský předpis.

Závěrem Ústav doporučil povolit distribuci, výdej a používání léčivého přípravku BENORAL při dodržení podmínek výše uvedených. Při zacházení s dotčenými léčivými přípravky je nutné s výjimkou výše uvedených odlišností dodržovat ustanovení zákona o léčivech.

Ministerstvo uvádí, že toto opatření navazuje na opatření ze dne 14. 7. 2023, č. j. MZDR 19110/2023-3/OLZP, kterým dočasně povolilo distribuci, výdej a používání léčivého přípravku BENORAL.

Vzhledem ke skutečnosti, že v České republice jsou ještě k dispozici balení léčivého přípravku BENORAL, považuje Ministerstvo za vhodné a účelné vydat toto opatření, neboť tímto dojde k další podpoře dostupnosti léčivých přípravků s obsahem léčivé látky benzathin-fenoxymethylpenicilin.

Antibiotika, mezi něž je řazen i léčivý přípravek BENORAL, jsou nenahraditelnou součástí léčby infekčních onemocnění. Správně prováděná antibiotická léčba vede k prokazatelnému vyléčení řady infekcí. Antibiotickou léčbu je možné považovat za optimální pouze tehdy, splňuje-li kritéria antimikrobiální a klinické účinnosti, a současně je klinicky i epidemiologicky bezpečná.

Antimikrobiální účinnost je základním předpokladem úspěšné antibiotické léčby. Klinická účinnost antibiotik je ovlivňována mnoha faktory, a to zejména biologickou dostupností antibiotika v místě infekce v dostatečné koncentraci, a i v účinné formě, farmakokinetickými a farmakodynamickými vlastnostmi antibiotika, chováním původce infekce v organismu, jeho virulencí, povahou a dynamikou infekčního procesu.

Klinická bezpečnost používání antibiotik se týká závažných nežádoucích účinků. Specifickou vlastností antibiotik je ovlivňování normální mikroflóry člověka, která bývá při jejich léčebném či profylaktickém použití různou měrou zasažena. Tyto změny v ekosystému přirozené mikroflóry mohou být příčinou nežádoucích účinků, a to od mírných jako jsou gastrointestinální potíže, až po závažné např. jako je infekce vyvolaná *Clostridium difficile*.

Epidemiologickou bezpečnost antibiotik je nutné zohlednit při jejich každé indikaci. Antibiotika mohou ztrácet svoji účinnost v důsledku měnících se vlastností původců infekcí. Důvodem je antibiotická rezistence, což je schopnost mikroorganismů přežít, růst nebo se množit bez ohledu na přítomnost antibiotika. Rezistence k určitému antibiotiku může být přirozenou vlastností daného mikroorganismu nebo může být získaná. Příčinou přirozené rezistence k antibiotiku je absence cílového místa jeho účinku. Příčinou získané rezistence je mutace v genomu mikroorganismu, kterou si daný mikroorganismu vytvořil jako ochranu vůči danému antibiotiku.

Pro zajištění epidemiologické bezpečnosti antibiotik má zásadní význam vyloučení chybné, nevhodné a neoprávněné preskripce. Před zahájením terapie nebo profylaxe antibiotiky je nutné pečlivě zhodnotit, zda je jejich podání skutečně nezbytné. Konkrétní antibiotikum se optimálně volí po stanovení diagnózy, a to s přihlédnutím k jeho antibakteriálnímu spektru, ke klinickému stavu pacienta, epidemiologické situaci, regionální citlivosti předpokládaného původce, k toxicitě a snášenlivosti daného léčiva, a k mechanismu jeho účinku.

Bez ohledu na výše uvedené je základním předpokladem správné indikace antibiotika jeho dostupnost na trhu v České republice.

S ohledem na stále se rozšiřující celosvětový problém s antibiotickou rezistencí je nezbytné, aby Česká republika měla dostatek účinných antibiotik, která však budou správně používána při poskytování zdravotních služeb, aby se nezvětšoval problém právě s antibiotickou rezistencí.

Léčivá látka *fenoxymethylpenicilin* je uvedena jako antibiotikum první volby pro léčbu komunitních bakteriálních respiračních infekcí v „Seznamu esenciálních antiinfektiv pro Českou republiku 2024“ (viz Věstník MZ ČR částka 4/2024). Proto zajištění dostupnosti léčivého přípravku BENORAL je důležité pro ochranu veřejného zdraví a schopnost léčit příslušná infekční onemocnění bezpečně a ekonomicky.

Léčivý přípravek BENORAL je registrován ve Španělsku a je indikován k léčbě celkových a respiračních infekcí vyvolaných grampozitivními mikroorganismy citlivými na penicilin. K profylaxi revmatické horečky je indikován v případě, kdy není vhodná parenterální aplikace benzylopenicilinu, případně prokain-benzylpenicilinu. Dále je indikován k léčbě gonorrheální uretritidy.

Ministerstvo stanovilo následující podmínky a povinnosti:

- Léčivý přípravek BENORAL může být používán pouze v souladu s příbalovou informací, a to s ohledem na zajištění bezpečnosti při používání tohoto léčivého přípravku, tj. aby byl léčivý přípravek správně použit pacientem.
- Výdej léčivého přípravku BENORAL je vázán na lékařský předpis, a to s ohledem na zajištění bezpečnosti, neboť i registrované léčivé přípravky ze skupiny J01CE10 jsou vydávány pouze na lékařský předpis. Nadto je potřebné zdůraznit, že léčivý přípravek BENORAL je antibiotikum, tj. neměl by být nadužíván a používán by měl být pouze na základě rozhodnutí předepisujícího lékaře.
- Poskytovatel zdravotních služeb oprávněný vydávat léčivé přípravky je povinen informovat pacienta, že mu byl předepsán a vydán neregistrovaný léčivý přípravek schválený k použití Ministerstvem, a to za účelem zvýšení informovanosti pacienta,

a současně mu předat českou verzi příbalové informace v tištěné podobě, čímž pacient bude mít k dispozici veškeré potřebné informace potřebné ke správnému použití léčivého přípravku BENORAL.

- Společnost Olikla s.r.o. je povinna dodat Ústavu propouštěcí certifikáty šarží určených k dovozu do ČR. Tato povinnost byla stanovena za účelem kontroly bezpečnosti léčivého přípravku BENORAL.
- Distributoři léčivého přípravku BENORAL jsou povinni poskytovat Ústavu úplné a správné údaje o objemu distribuovaných balení tohoto léčivého přípravku dle § 77 odst. 1 písm. f) zákona o léčivech obdobně.

Ministerstvo v návaznosti na předchozí opatření za účelem hospodárného nakládání s léčivými a podpory stabilizace trhu v oblasti antibiotik dočasně povoluje distribuci, výdej a použití léčivého přípravku BENORAL, při dodržení výše uvedených podmínek, **ode dne 2. 8. 2024**, tedy tak, aby účinnost tohoto opatření navázala na opatření ze dne 14. 7. 2023, č. j. MZDR 19110/2023-3/OLZP, **do dne 1. 8. 2025**, a to vzhledem ke skutečnosti, že se jedná o zajištění léčivého přípravku s obsahem esenciálního antibiotika pro léčbu bakteriálních infekcí. Při zacházení s tímto léčivým přípravkem je nutné s výjimkou výše uvedených odlišností dodržovat ustanovení zákona o léčivech.

prof. MUDr. Vlastimil Válek, CSc., MBA, EBIR
místopředseda vlády a ministr zdravotnictví