



MINISTERSTVO ZDRAVOTNICTVÍ
ČESKÉ REPUBLIKY

V Praze dne 3. června 2019
Č. j.: MZDR 18589/2019-4/OLZP
Sp. zn. OLZP: S9/2019



MZDRX016E8B6

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
0021583	PALLADONE-SR 16 MG 16MG CPS PRO 60	65/ 120/03-C	Mundipharma Gesellschaft m.b.H., Vídeň, Rakousko
0010848	PALLADONE-SR 8 MG 8MG CPS PRO 60	65/119/03-C	Mundipharma Gesellschaft m.b.H., Vídeň, Rakousko
0021592	PALLADONE-SR 4 MG 4MG CPS PRO 60	65/118/03-C	Mundipharma Gesellschaft m.b.H., Vídeň, Rakousko
0010835	PALLADONE-SR 2 MG 2MG CPS PRO 60	65/117/03-C	Mundipharma Gesellschaft m.b.H., Vídeň, Rakousko

(dále jen „léčivé přípravky PALLADONE-SR“).

Odůvodnění:

I.

Státní ústav pro kontrolu léčiv (dále jen „Ústav“) informoval dne 15. 4. 2019 o závadě v jakosti léčivého přípravku PALLADONE-SR 24 MG, 24MG CPS PRO 60; kód SÚKL: 0021572; registrační číslo: 65/121/03-C, držitele rozhodnutí o registraci - společnosti Mundipharma Gesellschaft m.b.H., Vídeň, Rakousko (dále jen „léčivý přípravek PALLADONE-SR 24 MG“), šarže: 10108604, použitelnost do: 3/2020. Držitel rozhodnutí o registraci přijal opatření, a to stažení uvedené šarže léčivého přípravku až z úrovně pacientů.

Dne 23. 4. 2019 Ministerstvo obdrželo od Ústavu Sdělení k ohrožení dostupnosti léčivých přípravků PALLADONE-SR ve smyslu § 77c zákona č. 378/2007 Sb., o léčivech o změnách některých souvisejících zákonů, ve znění pozdějších předpisů.

Dne 2. 5. 2019 obdrželo Ministerstvo od Ústavu doplnění Sdělení k ohrožení dostupnosti léčivých přípravků PALLADONE-SR.

Ústav ve svém sdělení Ministerstvu předal veškerá relevantní data týkající se dostupnosti, kdy nad rámec výše uvedeného uvádí, že léčivé přípravky PALLADONE-SR se dle platných souhrnů údajů o přípravku (dále jen „SPC“) používají k léčbě středně silné až silné bolesti. Dále Ústav uvedl, že léčivé přípravky PALLADONE-SR jsou nenahraditelné jiným léčivým přípravkem odpovídajících léčebných vlastností. V současnosti není v České republice registrován žádný jiný léčivý přípravek s léčivou látkou *hydromorphoni hydrochloridum*. Na závěr Ústav sděluje, že dospěl k závěru, že aktuální zásoba vzájemně nahraditelných léčivých přípravků PALLADONE-SR již dostatečně nepokrývá aktuální potřeby pacientů v České republice.

Ministerstvo dále vyzvalo držitele rozhodnutí o registraci ke sdělení, zda má připravenou dodávku šarže léčivého přípravku PALLADONE-SR 24 MG, u které nebyla hlášená závada v jakosti, a která by pokryla daný výpadek. Držitel rozhodnutí o registraci Ministerstvu sdělil, že na trhu je přítomno několik kusů balení léčivého přípravku PALLADONE-SR 24 MG, s dobou použitelnosti do června 2019, kdy následnou dodávku prozatím nemá naplánovanou.

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

Distribuce do zahraničí jednotlivých léčivých přípravků PALLADONE-SR byla za sledované období duben 2018 až březen 2019 následující:

- PALLADONE-SR 16 MG, 16MG CPS PRO 60: přibližně 25,07 %,
- PALLADONE-SR 8 MG, 8MG CPS PRO 60: přibližně 36,9 %,
- PALLADONE-SR 4 MG, 4MG CPS PRO 60: přibližně 30,82 %,
- PALLADONE-SR 2 MG, 2MG CPS PRO 60: nebyl předmětem distribuce do zahraničí.

Dle souhrnu údajů o přípravku patří léčivé přípravky PALLADONE-SR do farmakoterapeutické skupiny opioidní analgetika (anodyna), přírodní opiové alkaloidy; ATC skupina N02AA03. Léčivé přípravky PALLADONE-SR obsahují léčivou látku *hydromorfon* a jsou jediným registrovaným a obchodovaným zástupcem v ATC skupině N02AA03. Léčivá látka

hydromorfon je μ -selektivní, čistý opiátový agonista bez antagonistické aktivity. *Hydromorfon* a příbuzné opioidy mají největší účinek na centrální nervový systém a střevní trakt. Účinky jsou zejména analgetické, anxiolytické, antitusické a sedativní. Léčivé přípravky PALLADONE-SR jsou indikovány k léčbě středně silné až silné bolesti.

Hydromorfon je semisyntetická látka podobná *morfinu*. Ve srovnání s ním je asi 5 – 10 krát účinnější. K dispozici na našem trhu jsou léčivé přípravky v perorální lékové formě s prodlouženým uvolňováním (tvrdá tobolka s prodlouženým uvolňováním). Dávkování léčivých přípravků PALLADONE-SR se musí přizpůsobit intenzitě bolesti a individuálním reakcím pacienta. Interval mezi jednotlivými dávkami by neměl klesnout pod 12 hodin. Při léčbě chronické bolesti je lépe dodržovat při dávkování předem definovaný časový rozvrh. U renální a hepatální insuficience je třeba redukce dávky.

Hydromorfon se uplatňuje při léčbě zejména nociceptivního typu bolesti. Výhodou *hydromorfonu* je předvídatelná farmakokinetika a farmakodynamika, nízká vazba na plasmatické bílkoviny, nezávislost eliminace na CYP 450 a využitelnost u renální insuficience. *Hydromorfon* nemá analgeticky účinné metabolity.

Bolest se jako komplexní zkušenost sestává z fyziologické a zároveň afektivní (emocionální) odpovědi na škodlivý podnět. Bolest lze chápat jako varující mechanismus před poškozením, ale je i průvodním jevem tohoto poškození, zranění. Všeobecně akceptovanou definicí bolesti je definice dle IASP – International Association for the Study of Pain (Mezinárodní organizace pro studium bolesti): „*Bolest je nepříjemný smyslový a emocionální zážitek spojený s aktuálním nebo potenciálním poškozením nebo se jako takový popisuje. Bolest je vždy subjektivní*“ (Masár, 2000).“

Základní a nejjednodušší rozdělení bolesti je podle délky jejího trvání na akutní a chronickou. Akutní bolest může být považována za symptom onemocnění či úrazu, chronická a opakující se bolest je specifickým zdravotnickým problémem, samostatným onemocněním. Akutní bolest je ve srovnání s chronickou bolestí krátkodobá, pro organismus účelná, nicméně její léčba a zmírňování jsou velmi důležité, a to hlavně z preventivních důvodů. Akutní bolest na léčbu odpovídá velmi dobře a měla by být adekvátně léčena zejména po operacích a úrazech. Pokud nebude akutní bolest adekvátně léčena, existuje riziko, že vznikne chronická perzistentní bolest, jejíž léčení je velmi obtížné a zdlouhavé.

Na základě patofyziologických mechanismů vzniku bolesti lze rozlišit dvě kategorie bolesti – nociceptivní bolest a neuropatická bolest. Tyto dvě kategorie bolesti se objevují samostatně nebo se mohou vzájemně kombinovat. Nociceptivní bolest začíná na receptorech bolesti – nocisenzorech. Nociceptivní bolest bývá popisována většinou jako ostrá, často pulzující, silná a dobře lokalizovatelná. Hlavní a klíčovou roli v procesu nocicepce hraje endogenní opioidní systém, adrenergní a serotoninergní systém a endogenní kanabinoidy spolu s NMDA receptory na spinální úrovni. Naproti tomu neuropatická bolest vzniká na podkladě léze nebo dysfunkce nervového systému. Neuropatická bolest se vyskytuje v oblastech s poruchou čítí a bývá popisována pacienty jako pálivá, palčivá bolest nebo vystřelující, lancinující, náhlá, neočekávaná, která ve většině případů velmi špatně reaguje na podání běžných analgetik.

Světová zdravotnická organizace (WHO) vytvořila třístupňový analgetický žebříček s doporučením užití opioidů v léčbě onkologické bolesti a tato doporučení jsou dnes široce

aplikována při užití opioidní terapie v léčbě chronické nádorové bolesti. Léčivá látka *hydromorfon* je jedním ze zástupců silných opioidů - III. stupeň žebříčku WHO. Silné opioidy představují reálný pilíř léčby nádorové bolesti, vzhledem ke skutečnosti, že mají nejvyšší potenciál ovlivnit progresivní intenzitu bolesti. Jsou to většinou agonisté μ receptoru, u kterých se neuplatňuje stropový efekt jako v případě neopioidních analgetik tzn., že zvyšováním dávky silného opioidu se stupňuje jeho analgetický účinek.

V České republice jsou registrovány a obchodovány léčivé přípravky indikované pro léčbu středně silné až silné bolesti obsahující léčivé látky ze skupiny silných opioidů v nejrůznějších lékových formách:

Způsob podání	Léková forma	Léčivé látky
perorální	perorální lékové formy s rychlým nástupem účinku (IR – immediate release)	<i>morfin, tapentadol</i>
	perorální lékové formy s prodlouženým uvolňováním (SR – slow release)	<i>morfin, hydromorfon, oxykodon, tapentadol</i>
orální	sublinguální tableta	<i>fentanyl, buprenorfin*</i>
	bukální film	<i>fentanyl</i>
	bukální tableta	<i>fentanyl</i>
parenterální	injekční roztok	<i>morfin</i> (subkutánní/intramuskulární/intravenózní), <i>fentanyl</i> (intramuskulární/intravenózní)
transdermální	transdermální náplast	<i>fentanyl, buprenorfin</i>
nasální	nosní sprej	<i>fentanyl</i>

**V ČR jsou registrované a obchodované léčivé přípravky v lékové formě sublinguálních tablet indikovány k substituční léčbě závislosti na opioidech.*

Obecně platí, že k léčbě nádorové bolesti lze použít prakticky všechny dostupné opioidy. Volba analgetika závisí na anamnéze pacienta a i na individuálních zkušenostech lékaře. Při léčbě nádorové bolesti neexistuje maximální dávka opioidu. Optimální dávka opioidu je taková, kdy je dosaženo rovnováhy mezi již dostatečnou analgezií při ještě přijatelném výskytu nežádoucích účinků. Pro výběr vhodného analgetika je důležité správné stanovení diagnózy bolesti a její etiopatogeneze. Podíl nociceptivní a neuropatické komponenty bolesti může ovlivnit výběr opioidu a adjuvantních analgetik. Specifický přístup léčby je u průlomové bolesti.

Dochází-li v průběhu léčby opioidy ke ztrátě analgetické účinnosti nebo k eskalaci vedlejších účinků, lze situaci vyřešit výměnou opioidu nebo změnou aplikační cesty. Tento postup se označuje jako rotace opioidů. Odpověď na opioidy je vysoce individuální. Někteří pacienti tolerují vysoké denní dávky opioidu při zlepšení fyzických a psychických funkcí a naopak,

někteří pacienti vykazují až známky idiosynkrazie. Léčba opioidy vyžaduje individualizovaný přístup. Cílem léčby chronické bolesti opioidy je dosáhnout alespoň částečné kontroly bolesti, zlepšit funkční stavu a kvalitu života nemocného.

V mezinárodních doporučených postupech se uvádí, že léčivem 1. volby u nádorové bolesti by měl být *morfin* v perorální lékové formě. V paliativní medicíně a v léčbě bolesti zůstává užití *morfinu* v parenterálním podání u pacienta v terminálním stadiu onemocnění jedním z prvních a nezastupitelných. I když *hydromorfon* se teoreticky příliš neliší svými účinky od *morfinu*, má nezastupitelné místo v léčbě nádorové bolesti a je nenahraditelný u pacientů, kteří nemohou být léčeni *morfinem* či jinými opioidy v rámci postupu - rotace opioidů.

Vzhledem k tomu, že došlo ke stažení šarže léčivého přípravku PALLADONE-SR 24 MG až z úrovně pacientů, z důvodu hlášené závady v jakosti, lze očekávat navýšení spotřeb ostatních léčivých přípravků PALLADONE-SR. Ministerstvo tak po vyhodnocení všech relevantních informací dospělo k závěru, že aktuální spotřeba léčivých přípravků PALLADONE-SR již dostatečně nepokrývá potřeby pacientů v České republice a je tak nutné je zařadit na Seznam.

Léčivé přípravky PALLADONE-SR jsou z hlediska použití v terapeutické praxi **významné** pro poskytování zdravotních služeb v České republice, neboť se jedná o léčivé přípravky **nenahraditelné** zejména u některých pacientů a případný vývoz či distribuce do zahraničí by tak mohly způsobit nedostupnost těchto léčivých přípravků pro pacienty v České republice.

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 PALLADONE-SR by mohla být 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 PALLADONE-SR 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 PALLADONE-SR, 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

Vyvěšeno dne: 3. června 2019