



## MINISTERSTVO ZDRAVOTNICTVÍ

Praha 2. prosince 2019  
Č. j.: MZDR 46223/2019-8/OLZP  
Sp. zn. OLZP: S18/2019



MZDRX018BDQ9

# 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“)

I)

**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
0147458*	EUTHYROX 112MCG TBL NOB 100 II	56/ 461/11-C	Merck spol. s r.o., Praha, Česká republika
0147462*	EUTHYROX 200MCG TBL NOB 100 II	56/ 463/11-C	Merck spol. s r.o., Praha, Česká republika
0147466*	EUTHYROX 137MCG TBL NOB 100 II	56/ 462/11-C	Merck spol. s r.o., Praha, Česká republika
0069189*	EUTHYROX 50MCG TBL NOB 100 II	56/ 804/92-A/C	Merck spol. s r.o., Praha, Česká republika
0069191*	EUTHYROX 150MCG TBL NOB 100 II	56/ 804/92-B/C	Merck spol. s r.o., Praha, Česká republika
0097186*	EUTHYROX 100MCG TBL NOB 100 I	56/ 035/80-S/C	Merck spol. s r.o., Praha, Česká

			republika
0046692*	EUTHYROX 75MCG TBL NOB 100 II	56/ 230/98-C	Merck spol. s r.o., Praha, Česká republika
0046694*	EUTHYROX 125MCG TBL NOB 100 II	56/ 231/98-C	Merck spol. s r.o., Praha, Česká republika
0243133	EUTHYROX 125MCG TBL NOB 100 II	56/ 231/98-C	Merck spol. s r.o., Praha, Česká republika
0243134	EUTHYROX 88MCG TBL NOB 100 II	56/ 460/11-C	Merck spol. s r.o., Praha, Česká republika
0243135	EUTHYROX 112MCG TBL NOB 100 II	56/ 461/11-C	Merck spol. s r.o., Praha, Česká republika
0243136	EUTHYROX 137MCG TBL NOB 100 II	56/ 462/11-C	Merck spol. s r.o., Praha, Česká republika
0243137	EUTHYROX 200MCG TBL NOB 100 II	56/ 463/11-C	Merck spol. s r.o., Praha, Česká republika
0243138	EUTHYROX 50MCG TBL NOB 100 II	56/ 804/92-A/C	Merck spol. s r.o., Praha, Česká republika
0243140	EUTHYROX 150MCG TBL NOB 100 II	56/ 804/92-B/C	Merck spol. s r.o., Praha, Česká republika
0243130	EUTHYROX 100MCG TBL NOB 100 I	56/ 035/80-S/C	Merck spol. s r.o., Praha, Česká republika
0243131	EUTHYROX 75MCG TBL NOB 100 II	56/ 230/98-C	Merck spol. s r.o., Praha, Česká republika
0147454*	EUTHYROX 88MCG TBL NOB 100 II	56/ 460/11-C	Merck spol. s r.o., Praha, Česká republika

(\* přípravek po provedené změně registrace – změna držitele rozhodnutí o registraci, původní držitel Merck KGaA, Darmstadt, Německo)

(dále jen „léčivé přípravky EUTHYROX“),

**II)**

**zařazuje** podle ustanovení § 77c odst. 2 zákona o léčivech následující léčivé přípravky na Seznam:

Kód SÚKL	Název léčivého přípravku Doplněk názvu	Registrační číslo	Držitel rozhodnutí o registraci
0234923	ROPINIROL MYLAN 2MG TBL FLM 84	27/ 038/08-C	Mylan Ireland Limited, Dublin, Irsko
0162728*	ROPINIROL MYLAN 2MG TBL FLM 84	27/ 038/08-C	Mylan Ireland Limited, Dublin, Irsko

(\* přípravek po provedené změně registrace – změna držitele rozhodnutí o registraci, původní držitel Generics [UK] Limited, Potters Bar, Velká Británie)

(dále společně jen „léčivé přípravky ROPINIROL“, nebo samostatně jen „léčivý přípravek ROPINIROL (kód SÚKL 0234923)“ a „léčivý přípravek ROPINIROL (kód SÚKL 0162728)“),

**III)**

**zařazuje** podle ustanovení § 77c odst. 2 zákona o léčivech následující léčivý přípravek na Seznam:

Kód SÚKL	Název léčivého přípravku Doplněk názvu	Registrační číslo	Držitel rozhodnutí o registraci
0193617	ORENCIA 125MG INJ SOL 4X1ML II	EU/1/07/389/008	Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG, Dublin, Irsko

(dále jen „léčivý přípravek ORENCIA“),

**IV)**

**zařazuje** podle ustanovení § 77c odst. 2 zákona o léčivech následující léčivé přípravky na Seznam

Kód SÚKL	Název léčivého přípravku Doplněk názvu	Registrační číslo	Držitel rozhodnutí o registraci
0023747	GLUCOPHAGE XR 500 MG TABLETY S PRODLOUŽENÝM UVOLŇOVÁNÍM 500MG TBL PRO 60	18/ 166/04-C	Merck Santé, Lyon, Francie
0023746	GLUCOPHAGE XR 500 MG TABLETY S PRODLOUŽENÝM UVOLŇOVÁNÍM 500MG TBL PRO 30	18/ 166/04-C	Merck Santé, Lyon, Francie
0152147	GLUCOPHAGE XR 1000 MG TABLETY S PRODLOUŽENÝM	18/ 222/11-C	Merck Santé, Lyon, Francie

	UVOLŇOVÁNÍM 1000MG TBL PRO 60		
0152146	GLUCOPHAGE XR 1000 MG TABLETY S PRODLOUŽENÝM UVOLŇOVÁNÍM 1000MG TBL PRO 30	18/ 222/11-C	Merck Santé, Lyon, Francie
0152145	GLUCOPHAGE XR 750 MG TABLETY S PRODLOUŽENÝM UVOLŇOVÁNÍM 750MG TBL PRO 60 II	18/ 221/11-C	Merck Santé, Lyon, Francie
0152143	GLUCOPHAGE XR 750 MG TABLETY S PRODLOUŽENÝM UVOLŇOVÁNÍM 750MG TBL PRO 30 II	18/ 221/11-C	Merck Santé, Lyon, Francie

(dále jen „léčivé přípravky GLUCOPHAGE XR“),

**V)**

**zařazuje** podle ustanovení § 77c odst. 2 zákona o léčivech následující léčivé přípravky na Seznam

Kód SÚKL	Název léčivého přípravku Doplněk názvu	Registrační číslo	Držitel rozhodnutí o registraci
0207862	TEVETEN 600MG TBL FLM 28 II	58/ 022/01-C	Mylan IRE Healthcare Limited, Dublin, Irsko
0215564*	TEVETEN 600 MG 600MG TBL FLM 28	58/ 022/01-C	Mylan IRE Healthcare Limited, Dublin, Irsko

(\* přípravek po provedené změně registrace – změna držitele rozhodnutí o registraci, původní držitel, BGP Products B.V., Hoofddorp, Nizozemsko)

(dále jen „léčivé přípravky TEVETEN“).

### Odůvodnění:

#### I.

Dne 24. 10. 2019 obdrželo Ministerstvo od Státního ústavu pro kontrolu léčiv (dále jen „Ústav“) sdělení k ohrožení dostupnosti léčivých přípravků, a to pro léčivé přípravky EUTHYROX, léčivý přípravek ROPINIROL, léčivý přípravek ORENCIA a léčivé přípravky GLUCOPHAGE XR ve smyslu ustanovení § 77c zákona o léčivech.

Dne 25. 10. 2019 obdrželo Ministerstvo od Ústavu sdělení k ohrožení dostupnosti léčivých přípravků TEVETEN ve smyslu ustanovení § 77c zákona o léčivech.

## II.

### Léčivé přípravky EUTHYROX

Ústav ve svém sdělení ze dne 22. 10. 2019, č. j. sukl278754/2019, založeném do spisu pod č. j. MZDR 46223/2019-1/OLZP, uvedl, že dne 9. 10. 2019 obdržel podnět držitele rozhodnutí o registraci léčivých přípravků EUTHYROX – společnosti Merck spol. s r.o., se sídlem Na hřebenech II 1718/10, Nusle, 140 00 Praha 4, IČO: 18626971 (dále jen „držitel rozhodnutí o registraci léčivých přípravků EUTHYROX“), aby Ústav zvážil zařazení léčivých přípravků EUTHYROX na Seznam.

Držitel rozhodnutí o registraci léčivých přípravků EUTHYROX ve svém podnětu uvedl následující: „V současné době má naše společnost problémy s dodávkami produktu Euthyrox, a to z důvodu na straně výrobní firmy. Ačkoli se snažíme vykryt požadavky trhu, zjistili jsme, že produkt nám někteří distributoři vyváží do zahraničí. Problém je, že Euthyroxu není dostatek v celé Evropě, a tak tlak na vývozy bude vyšší než obvykle. U produktu Euthyrox máme cca více než 50 % market share a je zde skutečně ohroženo zdraví pacientů.“

Držitel rozhodnutí o registraci léčivých přípravků EUTHYROX ve svém podnětu navrhl zařadit na Seznam i zatím neobchodované kódy léčivého přípravku EUTHYROX, kterými bude nahrazovat v současnosti obchodovaná balení.

Dle vyjádření držitele rozhodnutí o registraci dodávky léčivých přípravků EUTHYROX a jejich zásoba pokrývají potřebu pacientů v České republice, avšak jakýkoliv vývoz či distribuce do zahraničí (reexport) by mohl ohrozit dostupnost těchto léčivých přípravků pro pacienty v České republice.

Ústav ve svém sdělení vůči tomuto vyjádření držitele rozhodnutí o registraci léčivých přípravků EUTHYROX ničeho nenamítá.

Ústav dále uvedl, že dle souhrnu údajů o přípravku jsou léčivé přípravky EUTHYROX používány v těchto indikacích:

EUTHYROX 50 – 200 mikrogramů:

- Léčba benigní eutyroidní strumy.
- Profylaxe recidivy po strumektomii v závislosti na pooperačním hormonálním stavu.
- Substituční léčba hypotyreózy.
- Supresní léčba karcinomu štítné žlázy.

EUTHYROX 50 – 100 mikrogramů:

- Konkomitantní suplementace během tyreostatické léčby hypertyreózy.

EUTHYROX 100/150/200 mikrogramů:

- Supresní test v diagnostice štítné žlázy.

Ústav dále předložil Ministerstvu informace o dodávkách léčivých přípravků EUTHYROX do lékáren a zdravotnických zařízení, včetně informace o objemu distribuce do zahraničí, a to za období od ledna do září 2019.

V předmětném období bylo držitelem rozhodnutí o registraci léčivých přípravků EUTHYROX nahlášeno dodání celkem 1.117.956 balení těchto léčivých přípravků do České republiky, což činí průměrně 124.217 balení měsíčně.

Dodávky zahraničním odběratelům byly nahlášeny v celkové výši 2.970 balení, což činí v předmětném období průměrně 330 balení měsíčně, tj. podíl distribuce do zahraničí činí 0,27 % z celkového objemu dodávek do České republiky.

Od ledna 2019 do září 2019 držitel rozhodnutí o registraci léčivých přípravků EUTHYROX oznámil Ústavu celkem 41 přerušení dodávek těchto léčivých přípravků.

Ústav vyhodnotil léčivé přípravky EUTHYROX jako nenahraditelné (v silách 88 mcg, 112 mcg a 137 mcg) nebo jako obtížně nahraditelné jiným léčivým přípravkem odpovídajících léčebných vlastností, vzhledem k tomu, že dle souhrnu údajů o přípravku, bod 4. 4. *Zvláštní upozornění a opatření pro použití*, je doporučeno upravit dávkování podle klinické odpovědi pacienta a laboratorního vyšetření, pokud dojde k převedení na jiný léčivý přípravek.

Ústav tak dospěl k závěru, že aktuální zásoba léčivých přípravků EUTHYROX již dostatečně nepokrývá aktuální potřeby pacientů v České republice. Léčivé přípravky EUTHYROX jsou s ohledem na objem dodávek 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.

### III.

#### **Ministerstvo vyhodnotilo informace předané Ústavem a uvádí následující:**

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

Podle platného souhrnu údajů o přípravku patří léčivé přípravky EUTHYROX do farmakoterapeutické skupiny hormony štítné žlázy, ATC kód: H03AA01.

Léčivé přípravky EUTHYROX obsahují léčivou látku *levothyroxinum natricum*. Syntetický *levothyroxin* obsažený v léčivých přípravcích EUTHYROX má stejný účinek jako přirozený hormon štítné žlázy. Léčivá látka *levothyroxinum natricum* má zanedbatelný přímý účinek, přibližně  $\frac{1}{3}$  podané dávky se biotransformuje v periferních tkáních na *trijodtyronin* (T3). Má pomalý nástup účinku, který se začíná projevovat za 3 – 5 dnů a plného účinku lze dosáhnout nejdříve za 2 – 4 týdny. Po ukončení podávání odeznívá účinek rovněž pomaleji, k rozvoji hypotyreózy dochází obvykle za 3 týdny. Biologická dostupnost je variabilní (50 – 80 %) a snižuje se při podání s jídlem. Léčivá látka *levothyroxinum natricum* je indikována k substituční terapii u hypertyreózy; supresní terapie při vysoké hladině TSH (např. u strumy, u některých forem tyreoiditidy, po radioterapii či chirurgickém zákroku u karcinomu štítné žlázy); supresní test v izotopové diagnostice štítné žlázy; omezení strumigenních účinků některých léčiv (např. solí lithia); pomocné léčivo při terapii hypertyreózy tyreostatiky.

Při substituční léčbě tyreoidálními hormony je nezbytné dodržovat určité zásady. Základem správné léčby je znalost příčiny hypotyreózy.

Celková denní substituční dávka *levothyroxinu* může být ovlivněna příčinou hypotyreózy, hmotností pacienta a stavem horní části zažívacího ústrojí pacienta. Nejvyšší celková substituční dávka je podávána po totální tyreoidektomii. Při autoimunitní tyreoiditidě je obvykle část štítné žlázy ještě funkční. V případě hypotyreózy po operaci či iradiaci štítné žlázy je substituční léčba tyreoidálními hormony trvalá, na rozdíl od hypotyreózy v důsledku postpartální tyreoiditidy, kde je možná opětovná spontánní úprava.

Počáteční dávka *levothyroxinu* musí být individuální. Při stupňování dávky nelze zapomínat na to, že v důsledku pozvolné metabolické adaptace organismu na podávaný *levothyroxin*, se sérové koncentrace TSH normalizují i při plné substituční dávce jen pozvolna, přičemž jejich plnou úpravu lze očekávat za 4 – 6 týdnů.

Přísně individuální je i optimální denní dávka *levothyroxinu*. Při jejím určení se řídíme u primární hypotyreózy sérovými koncentracemi TSH, které se pokoušíme udržet v dolním pásmu normálu (0,5-2,0 mIU/l). Poté, co se podařilo TSH normalizovat se provádí kontrola za 3 - 6 měsíců a dále 1 x ročně. Průměrná dávka T4 ve středním věku se udává 1,6 µg/kg tělesné hmotnosti (tj. 75-200 µg denně). U dětí je podstatně vyšší: novorozenci 10-15 µg/kg za den. S věkem potřeba *levothyroxinu* klesá – u starších a starých nemocných se snižuje na 0,5 – 1 µg/kg. Závisí na příčině hypotyreózy a její závažnosti a na biologické dostupnosti léčivého přípravku (např. zhoršené vstřebávání *levothyroxinu* u perniciózní anemie či celiakie). Potřeba *levothyroxinu* je ovlivněna rovněž potravou, lékovými interakcemi a tělesnou hmotností. Vzhledem k tomu, že vstřebávání *levothyroxinu* je ovlivňováno potravou, doporučuje se užívat přípravky ráno nalačno (20-30 minut před snídaní).

V průběhu těhotenství je naprosto nezbytné zajistit ženě dostatečnou tyreoidální substituci. Plod je dlouhou dobu plně závislý na substituci *levothyroxinu* matky a i mírný deficit *levothyroxinu* může ohrozit jeho neuropsychický vývoj. Současně v případě, kdy žena již užívá léčivé přípravky s *levothyroxinem* již před těhotenstvím, je nutné počítat se zvýšením potřeby během těhotenství o 25 – 50 % i více.

Existuje řada dalších specifických situací, kde je nutné dodržovat příslušná doporučení pro substituční léčbu tyreoidálními hormony, tak aby léčba byla pacientovi stanovena přesně dle jeho potřeb (např. pacienti s kardiálním postižením, pacienti s diabetes mellitus, léčba pacientů užívajících i další léčivé přípravky atd.)

Je skutečností, že u léčivých přípravků EUTHYROX během ledna až září 2019 došlo k několika přerušením dodávek na trh v České republice, a to z důvodu výrobních problémů.

Nestabilní dodávky léčivých přípravků EUTYROX způsobené problémy ve výrobě a případný vývoz či distribuce těchto léčivých přípravků do zahraničí, mohou být klíčovými faktory, které mohou prodlužovat nedostupnost přípravků na trhu v České republice.

Dle souhrnu údajů o přípravku léčivých přípravků EUTHYROX je sice možné převedení pacienta na jiný (obdobný) léčivý přípravek a úprava dávkování podle klinické odpovědi pacienta a výsledků laboratorního vyšetření. Je však lze poukázat na to, že léčivá látka *levothyroxinum*, kterou léčivé přípravky EUTHYROX obsahují patří mezi látky s tzv. úzkým terapeutickým spektrem a úspěšnost léčby hypotyreózy závisí na nastavení a udržování optimálních dávek, které umožňují dostatečnou kontrolu onemocnění. Jakékoliv výkyvy

způsobené např. odlišným vstřebáváním léčivé látky mohou být u některých pacientů nežádoucí.

Z hlediska použití v terapeutické praxi jsou léčivé přípravky EUTHYROX významné pro poskytování zdravotních služeb v České republice, neboť jsou nenahraditelné v některých případech u rozléčených pacientů.

#### IV.

#### Léčivé přípravky ROPINIROL

Ústav ve svém sdělení ze dne 23. 10. 2019, č. j. suk1280365/2019, založeném do spisu pod č. j. MZDR 46223/2019-2/OLZP, uvedl, že dne 21. 10. 2019 obdržel hlášení o přerušení dodávek léčivého přípravku ROPINIROL (kód SÚKL 0234923) ode dne 1. 11. 2019, s předpokládaným obnovením dodávek dne 31. 12. 2019, a to z výrobních důvodů. Ústav toto hlášení obdržel od zmocněnce držitele rozhodnutí o registraci – společnosti MYLAN PHARMACEUTICALS s.r.o., se sídlem Evropská 2590/33c, Dejvice, 160 00 Praha 6, IČO: 28392779 (dále jen „držitel rozhodnutí o registraci léčivého přípravku ROPINIROL“).

Ústav uvedl, že léčivý přípravek ROPINIROL (kód SÚKL 0234923) je dle platného souhrnu údajů o přípravku indikován k léčbě Parkinsonovy choroby za následujících podmínek:

- zahajovací léčba v monoterapii s cílem oddálit zavedení levodopy
- v kombinaci s levodopou, v průběhu choroby, pokud se účinek levodopy zeslabí nebo je nekonzistentní a objevují se výkyvy léčebného účinku (“end of dose” nebo “on-off” fluktuace),

a k symptomatické léčbě středně závažného až závažného idiopatického syndromu neklidných nohou.

Ústav dále uvedl, že se jedná o jediný léčivý přípravek z ATC skupiny N04BC04 (agonisté *dopaminu*; *ropinirol*), v lékové formě tablet s okamžitým uvolňováním, který je registrovaný a obchodovaný v České republice. Ostatní registrované léčivé přípravky jsou dostupné pouze v lékové formě tablet s prodlouženým uvolňováním. Léková forma tablet s okamžitým uvolňováním může být vhodná pro určité skupiny pacientů zejména při počáteční titraci dávky [tablety léčivého přípravku ROPINIROL (kód SÚKL 0234923) s okamžitým uvolňováním lze dělit na dvě stejné poloviny].

Ústav dále předložil Ministerstvu informace o dodávkách léčivých přípravků ROPINIROL do lékáren a zdravotnických zařízení, včetně informace o objemu distribuce do zahraničí, a to za období od června do září 2019.

V předmětném období činily průměrné dodávky léčivého přípravku ROPINIROL (kód SÚKL 0234923) 115 balení měsíčně. Dle sdělení držitele rozhodnutí o registraci léčivého přípravku ROPINIROL činil stav zásob ke dni 21. 10. 2019 přibližně 105 balení. Dodávky zahraničním odběratelům v předmětném období činily 272 balení tzn. průměrně 68 balení měsíčně a podíl distribuce do zahraničí tak činí 37 % z celkového objemu dodávek do České republiky.

V období listopad 2018 až září 2019 činily průměrné dodávky léčivého přípravku ROPINIROL (kód SÚKL 0162728) 379 balení (tj. průměrně 34 balení za měsíc). V uvedeném



období nebyl léčivý přípravek ROPINIROL (kód SÚKL 0162728) předmětem vývozu či distribuce do zahraničí.

Ústav tak dospěl k závěru, že aktuální zásoba léčivého přípravku ROPINIROL (kód SÚKL 0234923) již dostatečně nepokrývá aktuální potřeby pacientů v České republice. Léčivý přípravek ROPINIROL (kód SÚKL 0234923) 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.

## V.

### **Ministerstvo vyhodnotilo informace předané Ústavem a uvádí následující:**

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

Podle souhrnu údajů o přípravku patří léčivé přípravky ROPINIROL do farmakoterapeutické skupiny dopaminergní přípravky, agonisté *dopaminu*, ATC kód: N04BC04.

Léčivé přípravky ROPINIROL jsou dle souhrnu údajů o přípravku indikovány k léčbě Parkinsonovy choroby za následujících podmínek:

- zahajovací léčba v monoterapii s cílem oddálit zavedení *levodopy*
- v kombinaci s *levodopou*, v průběhu choroby, pokud se účinek levodopy zeslabí nebo je nekonzistentní a objevují se výkyvy léčebného účinku ("end of dose" nebo "on-off" fluktuační)

Další indikací léčivých přípravků ROPINIROL je symptomatická léčba středně závažného až závažného idiopatického syndromu neklidných nohou.

Parkinsonova nemoc (PN) je chronicko-progresivní onemocnění nervové soustavy na podkladě neuronální degenerace substantia nigra a nedostatku dopaminu v bazálních gangliích mozku. Příčina PN není známa, předpokládají se vlivy genetické, exotoxické a endotoxické. Prevalence PN je 100 - 150 případů na 100 000 obyvatel, ve věkové skupině nad 60 let je až 1 %.

PN se projevuje charakteristickou poruchou hybnosti (hypokineze, klidový třes, rigidita). Dále bývají pravidelně přítomny posturální poruchy (změny držení těla, stoje a chůze), častá je deprese, úzkost, poruchy spánku, v pokročilejších stádiích onemocnění se mohou rozvinout poruchy kognitivních funkcí, až případně demence, a autonomní dysfunkce (poruchy gastrointestinální činnosti, inkontinence moči, ortostatická hypotenze, aj.).

Klinické příznaky PN se manifestují až při postižení 80 % dopaminergních neuronů substantia nigra. K tomu dojde mnoho let po spuštění vlastního patologického procesu. Proto klinické symptomy PN můžeme považovat za znak již pokročilého stadia onemocnění. PN byla dříve charakterizována klasickou triádou zahrnující tremor, rigiditu a bradykinezu. Ta byla později rozšířena na tetradu přidružením posturální nestability. Klinický obraz je tvořen motorickými a non-motorickými příznaky. Non-motorické symptomy jsou klinické projevy sensorické, senzitivní, vegetativní a psychické dysfunkce. Dalšími příznaky jsou

například poruchy chůze, mikrografie a hypomimie s typickým maskovitým obličejem (poker face). Někdy je velmi obtížné dle klinického obrazu odlišit PN od ostatních onemocnění bazálních ganglií.

Farmakologickou léčbu PN lze rozdělit neuroprotektivní a symptomatickou. Většina v současné době dostupných léčiv však působí pouze symptomaticky, průběh onemocnění nezvrátí, a dokonce ani nezpomalí. Nicméně několik potenciálně neuroprotektivních látek (např. *rasagilin*) vykazalo určitý efekt. Při zahájení symptomatické léčby PN je zásadní míra a charakter funkčního postižení, přičemž načasování začátku léčby se mezi pacienty velmi liší. Hlavními léčivy motorických symptomů jsou *levodopa*, agonisté dopaminu, inhibitory monoaminoxidázy B, anticholinergika, *amantadin*, inhibitory katechol-O-methyltransferázy.

*L-DOPA (levodopa)* je stále vnímána jako tzv. „zlatý standard“ léčby Parkinsonovy nemoci, a to i v pokročilém stadiu. V pokročilém stadiu onemocnění užívají v nějaké formě *L-DOPA* prakticky všichni pacienti, kteří jsou léčeni pro Parkinsonovu nemoc. *L-DOPA* sama o sobě není léčivou molekulou, je prekurzorem dopaminu.

Agonisté dopaminu lze použít v monoterapii u časně PN nebo v kombinaci s jinými antiparkinsoniky pro léčbu pokročilého onemocnění. Mohou oddálit potřebu zahájení léčby *levodopou*. Mezi agonisty dopaminu používané při terapii PN patří *bromocriptin*, *ropinirol*, *pramipexol*, *rotigotin*.

Léčivý přípravek ROPINIROL obsahuje léčivou látku *ropinirolum*, která je derivátem indolinu. Působí agonisticky na dopaminových receptorech D2, D3 a D4 (jeho afinita k receptorům D3 je vyšší než k receptorům D2 a D4). Agonistickým působením na dopaminových receptorech D2 a D3 lokalizovaných ve striatu příznivě ovlivňuje parkinsonské symptomy i syndrom neklidných nohou, agonistickým působením na dopaminových receptorech D2 lokalizovaných v hypofýze inhibuje uvolňování prolaktinu. Při současné terapii s *levodopou* působí aditivně až synergicky, zvyšuje a prodlužuje účinek *levodopy*, a příznivě tak ovlivňuje „on-off“ fenomén. Po perorálním podání se vstřebává 55 % dávky. Extenzivně se biotransformuje v játrech oxidázou CYP1A2 na neúčinné metabolity, které se vylučují převážně močí. Maximálních plazmatických koncentrací dosahuje po perorálním podání neretardovaných lékových forem za 1,5 hodiny, po podání retardovaných lékových forem za 6 hodin, biologický poločas je 6 hodin. Po podání neretardovaných lékových forem účinek nastupuje za 30 – 40 minut a trvá až 16 hodin. Po podání retardovaných lékových forem účinek nastupuje pozvolna a přetrvává déle než 24 hodin.

Syndrom neklidných nohou (restless legs syndrome – RLS) je charakterizován nucením k pohybu končetinami spojenému s nepříjemnými paresteziemi (pálením, svíráním, mravenčením apod.) projevujícími se hlavně v klidu a přechodně mizejícími s pohybem končetin. Charakteristický je i cirkadiánní výskyt potíží, nejčastěji večer a v noci. Proto často dochází i k poruchám spánku.

V terapii tohoto syndromu je nejdříve vhodné léčit faktory, které mohou tento syndrom sekundárně navodit. Nejčastější příčinou RLS je nedostatek železa, které lze snadno suplementovat. Pokud není zjištěna příčina, je první volbou léčby *levodopa*. Avšak po delší době léčby dochází k tzv. augmentaci, kdy se obtíže přesunují z večerních do odpoledních hodin. Agonisté dopaminergních receptorů (*rotigotin*, *pramipexol* či *ropinirol*) mohou být

těž léky první volby, augmentace u nich nebyla zatím pozorována. Pokud obtíže přetrvávají, lze dopaminové agonisty kombinovat s opiáty, benzodiazepiny či některými antiepileptiky (*gabapentin, valproát*).

Přerušování dodávek léčivých přípravků ROPINIROL způsobené problémy ve výrobě a případný vývoz či distribuce těchto léčivých přípravků do zahraničí, mohou být klíčovými faktory, které mohou ohrozit dostupnost těchto přípravků na trhu v České republice.

Z hlediska použití v terapeutické praxi jsou léčivé přípravky ROPINIROL významné pro poskytování zdravotních služeb v České republice, neboť jsou v některých případech nenahraditelné.

## VI.

### Léčivý přípravek ORENCIA

Ústav ve svém sdělení ze dne 23. 10. 2019, č. j. sukl280084/2019, založeném do spisu pod č. j. MZDR 46223/2019-3/OLZP, uvedl, že dne 17. 10. 2019 obdržel informaci o předpokládaném přerušování dodávek léčivého přípravku ORENCIA od května 2020, s předpokládaným obnovením dodávek nejdříve v červenci 2020, a to z výrobních důvodů. Ústav toto hlášení obdržel od zmocněnce držitele rozhodnutí o registraci – společnosti Bristol-Myers Squibb spol. s r.o., se sídlem Budějovická 778/3, Michle, 14 00 Praha 4, IČO: 43004351 (dále jen „držitel rozhodnutí o registraci léčivého přípravku ORENCIA“).

Držitel rozhodnutí o registraci léčivého přípravku ORENCIA uvedl, že výrobce nebyl z technických důvodů schopen implementovat nové obalové materiály (příbalovou informaci) tak, aby mohl být léčivý přípravek ORENCIA s touto novou příbalovou informací uváděn na trh po lhůtě 180 dní dané zákonem o léčivech (lhůta vypršela 6. 10. 2019). Tyto technické problémy trvají a výrobce bude schopen propouštět léčivý přípravek ORENCIA s aktuálně platnou příbalovou informací nejdříve v červenci 2020. Stávající skladové zásoby potřebu léčivého přípravku ORENCIA po celé toto období pravděpodobně nepokryjí a přípravek není plně nahraditelný jiným léčivým přípravkem.

Ústav uvedl, že léčivý přípravek ORENCIA je dle platného souhrnu údajů o přípravku indikován k léčbě revmatoidní, psoriatické a polyartikulární juvenilní idiopatické artritidy.

Jedná se o jediný léčivý přípravek s léčivou látkou *abataceptum* (ATC skupina L04AA24: selektivní imunosupresiva; *abatacept*), v lékové formě předplněné injekční stříkačky, který je registrovaný a obchodovaný v České republice.

Ústav dále předložil Ministerstvu informace o dodávkách léčivého přípravku ORENCIA do lékáren a zdravotnických zařízení, včetně informace o objemu distribuce do zahraničí, a to za období od října 2018 do září 2019.

V předmětném období činily průměrné dodávky léčivého přípravku ORENCIA 146 balení měsíčně. Dle sdělení držitele rozhodnutí o registraci léčivého přípravku ORENCIA činil ke dni 21. 10. 2019 stav zásob 1.460 balení.

Zahraničním odběratelům bylo v předmětném období dodáno 693 balení přípravku, tzn. průměrně 58 balení měsíčně a podíl distribuce do zahraničí tak činil 28 % z celkového objemu dodávek do České republiky.

Ústav tak dospěl k závěru, že aktuální zásoba léčivého přípravku ORENCIA již dostatečně nepokrývá aktuální potřeby pacientů v České republice. Léčivý přípravek ORENCIA 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.

## VII.

### **Ministerstvo vyhodnotilo informace předané Ústavem a uvádí následující:**

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

Podle souhrnu údajů o přípravku patří léčivý přípravek ORENCIA do farmakoterapeutické skupiny imunosupresivum: selektivní imunosupresivum, ATC kód: L04AA24.

Léčivý přípravek ORENCIA je v současnosti jediným registrovaným a obchodovaným léčivým přípravkem v ATC skupině L04AA24 v lékové formě injekční roztok v předplněné injekční stříkačce. Dle souhrnu údajů o přípravku je léčivý přípravek ORENCIA indikován v kombinaci s *methotrexátem* k léčbě:

- středně těžké až těžké aktivní revmatoidní artritidy (RA) u dospělých pacientů, kteří dostatečně neodpovídali na předchozí léčbu jedním nebo více nemoc modifikujícími antirevmatickými léky (DMARD - disease-modifying anti-rheumatic drugs) včetně *methotrexátu* (MTX) anebo inhibitoru tumor nekrotizujícího faktoru (TNF).
- vysoce aktivní a progredující choroby u dospělých pacientů s revmatoidní artritidou bez předchozí léčby *methotrexátem*
- středně těžké až těžké aktivní polyartikulární juvenilní idiopatické artritidy (pJIA) u pediatrických pacientů ve věku 6 let a starších, kteří neměli přiměřenou odpověď na předchozí terapii DMARD.

Dále je léčivý přípravek ORENCIA indikován samostatně nebo v kombinaci s *methotrexátem* (MTX) k léčbě aktivní psoriatické artritidy (PsA) u dospělých pacientů, u kterých byla odpověď na předchozí terapii nemoc modifikujícími antirevmatiky (DMARD) včetně MTX nedostatečná a jejichž stav nevyžaduje přídatnou systémovou léčbu psoriatických kožních lézí. Léčivý přípravek ORENCIA může být podávána v monoterapii v případě nesnášenlivosti *methotrexátu* nebo pokud léčba *methotrexátem* není vhodná.

Léčivý přípravek ORENCIA obsahuje léčivou látku *abataceptum*, která je rekombinantním fúzním proteinem složeným z extracelulární domény lidského cytotoxického antigenu 4 (CTLA-4) a z Fc fragmentu lidského imunoglobulinu G<sub>1</sub>. Selektivně blokuje kostimulační signál potřebný pro plnou aktivaci lymfocytů T exprimujících CD28, a to vazbou na CD80 a CD86 na antigen prezentujících buňkách. Tím dochází k modulaci protilátkové odpovědi závislé na lymfocytech T a ke snížení tvorby TNF $\alpha$ , interferonu  $\gamma$ , IL-2, IL-6 a dalších cytokinů. Tyto změny vedou k poklesu hodnot reaktantů akutní fáze zánětu a ke klinickému zlepšení onemocnění. Účinek nastupuje během 2 týdnů po zahájení terapie.

Revmatoidní artritida (dále jen „RA“) je nejčastější chronické autoimunitní onemocnění, které postihuje 0,5 – 1 % populace. Typicky se projevuje progresivním synoviálním zánětem, který

pokud není intenzivně léčbou potlačen, navozuje erozivní poškození kloubů, přispívá k rozvoji kloubních deformit a navíc zvyšuje riziko vzniku přidružených komorbidit, nejčastěji kardiovaskulárních onemocnění. V posledních letech je pozorován mírnější průběh onemocnění a lepší prognóza pacientů s RA, k čemuž přispívá několik aspektů. Velice důležitým momentem je rychlejší diagnostika a včasné zahájení léčby, což je spojeno s menším prodlením od prvních příznaků k nasazení účinné terapie. Základem úspěchu je využití strategických léčebných postupů uplatňujících princip léčby k cíli, tzn. dosažení remise nebo nízké aktivity onemocnění. V neposlední řadě je přínosem pokrok a rozšiřující se spektrum účinných léků.

Farmakoterapie RA je nejdůležitější formou léčby, ale měla by být součástí léčby komplexní, ke které patří režimová opatření, léčba fyzikální, lázeňská, pohybová, pracovní a chirurgická.

Cílem léčby RA je navodit remisi onemocnění nebo alespoň stav nízké aktivity. Snížením aktivity RA dochází ke zmírnění bolesti, zlepšují se funkční schopnosti pacienta a tím se zlepšuje kvalita života nemocného.

Významným aspektem přispívajícím podstatně ke snížení aktivity a zlepšení kvality života pacientů s RA je rozšíření spektra nových antirevmatických přípravků. Pro léčbu RA se používají choroby modifikující antirevmatické léky (DMARD – disease modifying antirheumatic drugs), které tlumí zánětlivou aktivitu a zabraňují strukturální progresi onemocnění. V současné době se DMARDP rozdělují na konvenční syntetické (csDMARD), cílené syntetické (tsDMARD), biologické originální (boDMARD) a biologické biosimilární (bsDMARD).

Doporučené léčebné postupy nejsou univerzální, ale představují praktický návod, jak postupovat v nejčastějších situacích. Je třeba vždy přihlížet k celkovému stavu, komorbiditám, doprovodné terapii a kontraindikacím, které mohou do jisté míry léčebný přístup modifikovat.

Při stanovení diagnózy RA je doporučeno neprodleně zahájit léčbu konvenčními syntetickými DMARD. Preferenčně se podává *methotrexát*, přednost se nově dává monoterapii nad kombinovanou léčbou více konvenčních léků. Ve většině případů se zahajuje dávkou 10 – 15 mg *methotrexátu* týdně, která se podle tolerance navyšuje každé 2 – 4 týdny na 25 – 30 mg týdně. Plného účinku bývá dosaženo po 4 – 6 měsících léčby. Souběžně s *methotrexátem* je doporučováno užívání 10 mg *kyseliny listové* týdně (obvykle den po užití *methotrexátu*), což přispívá ke snížení rizika jeho toxicity, nejčastěji tedy gastrointestinální a hepatální. Při kontraindikaci nebo intoleranci *methotrexátu* se doporučuje zvážit jako lék první linie *leflunomid* nebo *sulfasalazin*. Antimalarika (*hydroxychlorochin*) jsou doporučována v monoterapii jen u velmi mírných forem onemocnění, jsou navíc vhodnější pro kombinační léčbu s ostatními konvenčními léky.

V případě aktivního onemocnění se jako součást iniciální léčebné strategie k *methotrexátu* doporučuje zvážit přidání glukokortikoidů, obvykle v perorální formě. V minulosti se kladl důraz na použití nízkých dávek glukokortikoidů (< 7,5 mg *prednisonu* denně) co nejkratší možnou dobu. Současná doporučení sice neupřesňují dávku, ale jednoznačně definují délku podávání glukokortikoidu. Několik recentních klinických hodnocení ukázalo významný prospěch krátkodobě podávaných středních ( $\leq$  30 mg *prednisonu* denně) dávek

glukokortikoidů. Podobně byl popsán prospěch i jednorázového parenterálního podání vysokých dávek *methylprednisolonu* (250 mg i. v.), ale jejich použití je v běžné praxi spíše ojedinělé. Racionálně vedená léčba glukokortikoidy může vést k rychlé úpravě klinické aktivity a přemostění nástupu účinku konvenčních DMARD, který je v řádech měsíců, a navíc může vést ke zpomalení strukturální progresi. Protože ale dlouhodobá léčba glukokortikoidy bývá spojena se zvýšeným rizikem závažných nežádoucích projevů, je nutné dávku postupně snižovat až k vysazení, ideálně do 3 měsíců, maximálně však do 6 měsíců. Při postižení menšího počtu kloubů je výhodné použití intraartikulární injekce glukokortikoidu, a to prakticky kdykoliv v průběhu onemocnění.

Pokud intenzivně vedená léčba nevede po 3 měsících k žádnému zlepšení a přetrvává vysoká aktivita nebo není dosaženo remise (případně nízké aktivity) po 6 měsících, je nutno léčbu upravit. Další postup je závislý na přítomnosti nepříznivých prognostických faktorů (vysoká aktivita nemoci, pozitivní autoprotilátky a erozivní poškození kloubů). Při jejich nepřítomnosti je možné zvážit změnu za jiný konvenční syntetický DMARD, a to obvykle v monoterapii, nebo přidání více léků do kombinace. Často používaná a citovaná je tzv. trojkombinace (*methotrexát, sulfasalazin a hydroxychlorochin*), která má popisovanou lepší účinnost a srovnatelnou bezpečnost v porovnání se samotným *methotrexátem*. Iniciální trojkombinace vede k rychlejšímu dosažení remise, ale celkový prospěch není ve srovnání s monoterapií *methotrexátem* podle recentních poznatků příliš odlišný. V případě přítomnosti nepříznivých prognostických faktorů se doporučuje přidat biologickou léčbu. Do první linie se doporučují TNF inhibitory (*infliximab, etanercept, adalimumab, golimumab a certolizumab pegol*), *abatacept* (modulátor kostimulace T-lymfocytů) nebo *tocilizumab* či *sarilumab* (inhibitor receptoru IL-6). Protože je s nimi více zkušeností, obvykle se první podávají TNF inhibitory. U nemocných s kontraindikacemi jiné biologické léčby, např. výskyt lymfomu, tuberkulózy či demyelinizačního onemocnění, je možné jako první linii zvážit i *rituximab* (inhibice CD20+ B-lymfocytů). U nemocných, kteří nemohou užívat *methotrexát* nebo jiný konvenční syntetický DMARD, může mít určitou výhodu monoterapie IL-6 inhibitory nebo cílenými syntetickými léky.

Z údajů poskytnutých Ústavem je zřejmé, že léčivý přípravek ORENCIA je ve značné míře předmětem vývozu či distribuce do zahraničí. Přerušování dodávek léčivého přípravku ORENCIA na trh v České republice způsobené problémy ve výrobě, předpoklad obnovení dodávek přípravku až v červenci 2020 a současně další případný vývoz či distribuce těchto léčivých přípravků do zahraničí, mohou být klíčovými faktory, které mohou ohrozit dostupnost tohoto přípravku na trhu v České republice.

Z hlediska použití v terapeutické praxi je léčivý přípravek ORENCIA významný pro poskytování zdravotních služeb v České republice, neboť je nenahraditelný v některých případech u rozléčených pacientů.

## VIII.

### Léčivé přípravky GLUCOPHAGE XR

Ústav ve svém sdělení ze dne 23. 10. 2019, č. j. suk1280091/2019, založeném do spisu pod č. j. MZDR 46223/2019-4/OLZP, uvedl, že dne 9. 10. 2019 obdržel podnět zmocněnce držitele rozhodnutí o registraci léčivých přípravků GLUCOPHAGE XR – společnosti Merck

spol. s r.o., se sídlem Na hřebenech II 1718/10, Nusle, 140 00 Praha 4, IČO: 18626971 (dále jen „držitel rozhodnutí o registraci léčivých přípravků GLUCOPHAGE XR“), aby Ústav zvážil zařazení léčivých přípravků GLUCOPHAGE na Seznam.

Držitel rozhodnutí o registraci léčivých přípravků GLUCOPHAGE XR ve svém podnětu uvedl následující: *„Glucophage XR je nedostupný resp. hůře dostupný a to nejen v České republice. Bohužel se potýkáme s nedostatkem zboží a ačkoli se snažíme maximálně zajistit dostupnost, bohužel dle dostupných dat se produkt vyváží do zahraničí. Dle informací konkurenti na trhu taktéž nejsou dostupní, a tak bychom rádi, aby alespoň ty produkty, které přijdou do České republiky byly distribuovány především českým pacientům.“*

Držitel rozhodnutí o registraci léčivých přípravků GLUCOPHAGE XR uvedl, že dodávky léčivých přípravků GLUCOPHAGE XR a jejich zásoba na trhu pokrývají potřebu pacientů v České republice, avšak jakýkoliv vývoz či distribuce do zahraničí (reexport) by ohrozil dostupnost těchto léčivých přípravků pro pacienty v České republice.

Ústav ve svém sdělení vůči tomuto vyjádření držitele rozhodnutí o registraci léčivých přípravků GLUCOPHAGE ničeho nenamítá.

Ústav dále uvedl, že dle souhrnu údajů o přípravku jsou léčivé přípravky GLUCOPHAGE XR indikovány k léčbě diabetu mellitu 2. typu zvláště u dospělých obézních pacientů tam, kde samotné dietní opatření a cvičení nestačí udržet přiměřenou glykémii.

Ústav vyhodnotil léčivé přípravky GLUCOPHAGE XR jako nenahraditelné jiným léčivým přípravkem odpovídajících léčebných vlastností s ohledem na skutečnost, že se v současnosti jedná o jediné obchodované léčivé přípravky s léčivou látkou *metformini hydrochloridum* v lékové formě tablet s prodlouženým uvolňováním, protože u léčivého přípravku METFORMIN TEVA XR 500MG TBL PRO 60 I, registrační číslo 18/054/08-C, kód SÚKL 0117258 (dále jen „METFORMIN TEVA XR“), bylo nahlášeno přerušení dodávek ode dne 23. 4. 2019, a to z výrobních důvodů.

Ústav dále předložil Ministerstvu informace o dodávkách léčivých přípravků GLUCOPHAGE XR do lékáren a zdravotnických zařízení, včetně informace o objemu distribuce do zahraničí, a to za období od ledna 2018 do září 2019.

V předmětném období bylo držitelem rozhodnutí o registraci léčivých přípravků GLUCOPHAGE XR nahlášeno dodání celkem 1.216.096 balení těchto léčivých přípravků do České republiky, což činí průměrně 57.909 balení měsíčně.

Dodávky zahraničním odběratelům byly nahlášeny v celkové výši 3.692 balení, což činí v předmětném období průměrně 176 balení měsíčně, tj. podíl distribuce do zahraničí činí 0,3 % z celkového objemu dodávek do České republiky.

Za období od ledna 2018 do září 2019 oznámil držitel rozhodnutí o registraci léčivých přípravků GLUCOPHAGE XR celkem 16 přerušení dodávek těchto léčivých přípravků.

Ústav tak dospěl k závěru, že aktuální zásoba léčivých přípravků GLUCOPHAGE XR již dostatečně nepokrývá aktuální potřeby pacientů v České republice. Léčivé přípravky GLUCOPHAGE XR jsou s ohledem na objem dodávek 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.

## IX.

### **Ministerstvo vyhodnotilo informace předané Ústavem a uvádí následující:**

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

Podle platného souhrnu údajů o přípravku patří léčivé přípravky GLUCOPHAGE XR do farmakoterapeutické skupiny léky snižující hladinu cukru v krvi, biguanidy; ATC kód: A10BA02.

Léčivé přípravky GLUCOPHAGE XR jsou v současnosti jedinými registrovanými a obchodovanými léčivými přípravky v ATC skupině A10BA02 v lékové formě tablet s prodlouženým uvolňováním, a to s ohledem na přerušení dodávek dalšího registrovaného léčivého přípravku METFORMIN TEVA XR ode dne 23. 4. 2019 (výrobní důvody).

Dle souhrnu údajů o přípravku jsou léčivé přípravky GLUCOPHAGE XR indikovány k léčbě diabetu mellitu 2. typu u dospělých, zvláště u obézních pacientů tam, kde samotné dietní opatření a cvičení nestačí udržet přiměřenou glykémii. Léčivé přípravky GLUCOPHAGE XR mohou být užívány v monoterapii nebo v kombinaci s ostatními perorálními antidiabetiky nebo s inzulínem. Bylo prokázáno snížení diabetických komplikací u obézních dospělých pacientů s diabetem 2. typu léčených *metforminem* v léčbě první volby po selhání dietních opatření.

Léčivé přípravky GLUCOPHAGE XR obsahují léčivou látku *metformini hydrochloridum*. Jedná se perorální antidiabetikum (PAD) ze skupiny biguanidů. Biguanidy nestimulují sekreci inzulínu, působí pouze na hyperglykémii, nevyvolávají hypoglykémii, a nejsou proto „pravými“ hypoglykemizujícími léčivy. Působí především v játrech (snižují glukoneogenezi) a na periférii (podmiňují zvýšené vychytávání glukózy v kosterním svalu). Jsou považovány za antidiabetika s kombinovaným účinkem. Mechanismus jejich působení na molekulární úrovni ještě nebyl vysvětlen, i když řada účinků vyplývá z aktivace AMP kinázy. Snižují hyperglykémii postprandiální i nalačno, normální glykémii neovlivňují.

Diabetes mellitus (dále jen „DM“) je skupina metabolických onemocnění charakterizovaných hyperglykemií vznikající v důsledku defektů inzulínové sekrece, poruchy účinku inzulínu v cílových tkáních nebo kombinace obojího. Dlouhodobě zvýšená hladina glykemie může u diabetiků vést k poškození, dysfunkci až úplnému selhání řady orgánů, zejména poškození zraku, ledvin, nervů a krevních cév. Podle epidemiologických údajů ÚZIS bylo v České republice k 31. 12. 2012 hlášeno přes 841.000 diabetiků, z nichž více než 90 % bylo klasifikováno jako diabetiků 2. typu. Znamená to, že diabetes 2. typu (dále jen „DM 2. typu“) je zásadním způsobem zodpovědný za rostoucí počet pacientů s chronickými komplikacemi tohoto onemocnění. Absolutní počet diabetiků 2. typu se v posledních dvaceti letech zdvojnásobil a dále narůstá. Podobně se setrvale zvyšuje i počet pacientů s mikro i makrovaskulárními diabetickými komplikacemi.

Etiopatogeneticky se DM 2. typu vyznačuje kombinací porušené sekrece inzulínu a jeho působení v cílových tkáních (tzv. inzulínová rezistence), přičemž kvantitativní podíl obou



poruch může být rozdílný. Nezbytným předpokladem vzniku DM 2. typu je přítomnost obou poruch, na kterých se podílejí jak faktory genetické, tak i faktory zevního prostředí (přejídání, nezdravá strava, nízká fyzická aktivita apod.). DM 2. typu je obvykle přítomen v kombinaci s dalšími onemocněními v rámci tzv. metabolického syndromu, který se vyznačuje přítomností dyslipidemie, arteriální hypertenze, centrální obezity (nahromadění nitrobřišního viscerálního tuku), endoteliální dysfunkce a protrombotického stavu. Kombinace těchto poruch velmi významně zvyšuje kardiovaskulární riziko diabetiků. Kardiovaskulární komplikace jsou pak nejčastější příčinou mortality i morbidity pacientů s diabetem a jejich výskyt je u těchto pacientů oproti nediabetikům dvojnásobně až trojnásobně zvýšen.

*Metformin* je dnes jediným v praxi používaným zástupcem skupiny biguanidů. Je jednoznačně léčivem první volby u všech pacientů s DM 2. typu, kteří nemají kontraindikace této léčby. Léčba *metforminem* vede ke zvýšení inzulínové senzitivity zejména v jaterní a v menší míře i svalové tkáni. Jeho hlavním účinkem je inhibice jaterní glukoneogeneze, což vede především ke snížení hyperglykemie nalačno. Předpokládá se také mírné zvýšení vychytávání glukózy ve svalu a v tukové tkáni a snížení vstřebávání glukózy ve střevě. Popisován je rovněž účinek antilipolytický, který vede k mírnému snížení hladin volných mastných kyselin a zlepšení lipidogramu. Naopak sekrece inzulínu zřejmě není *metforminem* ve větší míře ovlivněna, což vysvětluje, proč tento lék v monoterapii prakticky nezvyšuje riziko hypoglykemie. V poslední době bylo prokázáno, že *metformin* působí i jako aktivátor AMP-aktivované proteinkinázy, enzymu s pozitivními účinky na metabolismus lipidů i sacharidů a také tlumivým vlivem na proliferaci nádorových buněk. Kromě uvedeného *metformin* také mírně zvyšuje hladiny glukagon-like peptidu1 (GLP-1). GLP-1 je intenzivním stimulem sekrece inzulínu a zároveň též snižuje produkci hyperglykemizujícího glukagonu. Nakolik zvýšení hladin GLP-1 přispívá k celkovým účinkům *metforminu*, není jasné. Klinické studie prokázaly, že *metformin* účinně zlepšuje kompenzaci diabetu s převažujícím vlivem na inzulínovou senzitivitu a glykémii nalačno. Kromě dobrého antidiabetického účinku však dlouhodobé studie prokázaly, že léčba *metforminem* vede i ke snížení výskytu kardiovaskulárních komplikací a kardiovaskulární mortality. V poslední době se navíc ukazuje, že diabetici 2. typu léčení *metforminem* mají i nižší riziko vzniku maligních nádorů, ve srovnání s pacienty léčenými například inzulínem či jinými typy perorálních antidiabetik.

Ze všech těchto důvodů je dnes v algoritmu léčby DM 2. typu *metformin* jednoznačně upřednostňován před ostatními perorálními antidiabetiky.

*Metformin* vede k poklesu glykémie nalačno i glykémie postprandiální a k významnému snížení glykovaného hemoglobinu (průměrný pokles o 1,3 – 1,5 %). Je účinný prakticky bez ohledu na tělesnou hmotnost pacienta. Rovněž věk pacienta účinnost *metforminu* prakticky neovlivňuje. Kromě účinků na metabolismus glukózy ovlivňuje podávání *metforminu* pozitivně endoteliální dysfunkci, vede k mírnému snížení hladin LDL-cholesterolu a triglyceridů. Podle řady studií *metformin* pozitivně ovlivňuje prokoagulační stav, který je u řady pacientů s DM 2. typu přítomen. Celkově lze říci, že *metformin* je v současné době jediným perorálním antidiabetikem s jednoznačně potvrzeným dlouhodobým pozitivním vlivem na kardiovaskulární morbiditu i mortalitu diabetiků 2. typu.

Jak již bylo uvedeno, *metformin* je dnes jednoznačně léčivem první volby u pacientů s DM 2. typu. Jiná antidiabetika nasazujeme u diabetiků 2. typu na prvním místě prakticky pouze při jeho nesnášenlivosti, jsou-li hodnoty glykemie natolik vysoké a symptomy diabetu natolik výrazné, že je nutné nasazení inzulínu, anebo je-li podávání *metforminu* kontraindikováno. Podle platných doporučení by již dnes každý diabetik s nově diagnostikovaným DM 2. typu měl být kromě dietních a režimových opatření léčen také farmakologicky, primárně *metforminem*. Výsadní postavení zaujímá *metformin* i v léčbě tzv. prediabetických stavů, kde může být jeho nasazení zváženo u pacientů s prediabetem a dalšími rizikovými faktory (obezita, dyslipidemie, pozitivní anamnéza diabetu). Před nasazením *metforminu* by měly být zkontrolovány jaterní a renální funkce pacienta a vyloučeny všechny potenciální kontraindikace nasazení tohoto léku. U většiny pacientů se začíná obvykle nejnižší dávkou *metforminu* (500 mg), kterou pacient bere večer během jídla. Nasazení vyšší dávky od počátku může výrazně zvýšit výskyt nežádoucích účinků léčby, a to zejména gastrointestinálních. Při dobré toleranci zhruba po týdnu se dávka zvyšuje na 2x 500 mg. Pro pacienty, kteří špatně tolerují běžné formy *metforminu*, je k dispozici forma s prodlouženým uvolňováním, jejíž tolerance je obvykle lepší. Existují také kombinované preparáty obsahující *metformin* v kombinaci s deriváty *sulfonylurey*, *pioglitazonem* či *gliptiny*, které využíváme při nutnosti další intenzifikace léčby diabetu.

Obecně platí, že není-li kompenzace diabetu uspokojivá, měla by dávka *metforminu* být postupně zvyšována podle tolerance až do dosažení optimální kompenzace. Obvyklá dávka *metforminu* je 2 – 2,5 g/denně, maximální povolená dávka 3 g/denně.

Léčivé přípravky GLUCOPHAGE XR jsou k dispozici v lékové formě tablet s prodlouženým uvolňováním. Důležitým aspektem léčby v léčbě DM je adherence pacientů k terapii, kterou může ovlivnit skutečnost, že DM je onemocnění s velmi postupným nástupem obtíží a dostupné léčivé přípravky mají časté nežádoucí účinky.

Nejčastější nežádoucí účinky *metforminu* pocházejí především z oblasti GIT, zejména průjemy, které se vyskytují u 15 - 20 % pacientů. Výskyt tohoto efektu výrazně klesá při použití formy s prodlouženým uvolňováním (XR). Před vstupem XR formy na trh se situace řešila postupnou titrací, kdy se ovšem muselo začínat na velmi nízkých dávkách, zatímco u XR formy lze začít na 750 mg. To je důležité nejen proto, že účinek *metforminu* je značně závislý na použité dávce, ale i z toho důvodu, že simplifikace režimu usnadňuje pacientovi správné užívání přípravku. Farmakokinetickým pozadím nižšího výskytu nežádoucích gastrointestinálních účinků je nižší peak maximální koncentrace za současného delšího působení léku. Všechny tyto vlastnosti formy s prodlouženým uvolňováním významně zvyšují adherenci a zlepšují výsledky terapie DM.

Je skutečností, že u léčivých přípravků GLUCOPHAGE XR v období od ledna 2018 do září 2019 došlo k několika přerušením dodávek na trh v České republice, a to z důvodu výrobních problémů.

Přestože je možné v případě výpadků léčivých přípravků GLUCOPHAGE XR v lékové formě tablet s prodlouženým uvolňováním, krátkodobě převést pacienta na léčivé přípravky v lékové formě „klasických“ tablet, dá se vzhledem k výše uvedenému předpokládat, že převedení na jinou lékovou formu může zvýšit výskyt zaživačích potíží, které mohou výrazně snížit adherenci pacienta k léčbě a tím ovlivnit kvalitu léčby onemocnění.

Opakovaná přerušení dodávek léčivých přípravků GLUCOPHAGE XR, přerušení dodávek léčivého přípravku METFORMIN TEVA XR na trh v České republice způsobené problémy ve výrobě a případný vývoz či distribuce těchto léčivých přípravků GLUCOPHAGE XR do zahraničí, mohou být klíčovými faktory, které mohou dále ohrožovat dostupnost léčivých přípravků s obsahem léčivé látky *metformin* v lékové formě tablet s prodlouženým uvolňováním na trhu v České republice.

Z hlediska použití v terapeutické praxi jsou léčivé přípravky GLUCOPHAGE XR významné pro poskytování zdravotních služeb v České republice, neboť jsou obtížně nahraditelné u již rozléčených pacientů.

## X.

### Léčivé přípravky TEVETEN

Ústav ve svém sdělení ze dne 24. 10. 2019, č. j. suk1280898 založeném do spisu pod č. j. MZDR 46223/2019-5/OLZP, uvedl, že dne 17. 10. 2019 obdržel informaci o předpokládaném ukončení dodávek a zrušení registrace z marketingových důvodů léčivých přípravků TEVETEN, a to od zmocněnce držitele rozhodnutí o registraci léčivých přípravků TEVETEN – společnosti MYLAN HEALTHCARE CZ s.r.o., se sídlem Evropská 2590/33c, Dejvice, 160 00 Praha 6, IČO: 03481778 (dále jen „držitel rozhodnutí o registraci léčivých přípravků TEVETEN“).

Držitel rozhodnutí o registraci léčivých přípravků TEVETEN uvedl, že ke dni 16. 10. 2019 činil stav zásob léčivých přípravků TEVETEN 382 balení a dále, že je naplánována poslední dodávka v počtu 6.000 balení.

Ústav uvedl, že dle souhrnu údajů o přípravku jsou léčivé přípravky TEVETEN indikovány k léčbě esenciální hypertenze.

Ústav dále uvedl, že se jedná o jediný léčivý přípravek s léčivou látkou *eprosartanum* (ATC skupina C09CA02: blokátory receptorů pro angiotensin II, samotní; *eprosartan*), který je registrovaný a dostupný v České republice.

Ústav dále předložil Ministerstvu informace o dodávkách léčivých přípravků TEVETEN do lékáren a zdravotnických zařízení, včetně informace o objemu distribuce do zahraničí, a to za období od října 2018 do září 2019.

V předmětném období bylo dodáno do lékáren a zdravotnických zařízení v České republice celkem 7.606 balení těchto léčivých přípravků do České republiky, což činí průměrně 633 balení měsíčně.

Dodávky zahraničním odběratelům činily celkově 12.882 balení, což činí v předmětném období průměrně 1.073 balení měsíčně, tj. podíl distribuce do zahraničí činí 63 % z celkového objemu dodávek do České republiky.

Ústav tak dospěl k závěru, že aktuální zásoba léčivých přípravků TEVETEN již dostatečně nepokrývá aktuální potřeby pacientů v České republice. Léčivé přípravky TEVETEN jsou 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.

## XI.

### **Ministerstvo vyhodnotilo informace předané Ústavem a uvádí následující:**

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

Podle platného souhrnu údajů o přípravku patří léčivé přípravky TEVETEN do farmakoterapeutické skupiny léčiva ovlivňující renin-angiotenzinový systém, antagonisté *angiotenzinu II*, samotní, ATC kód: C09CA02 a jsou indikovány k léčení esenciální hypertenze.

Léčivé přípravky TEVETEN jsou v současnosti jedinými registrovanými a obchodovanými léčivými přípravky v ATC skupině C09CA02.

Léčivé přípravky TEVETEN obsahují léčivou látku *eprosartanum*, která je kompetitivním antagonistou angiotenzinových receptorů AT<sub>1</sub>. Po perorálním podání se vstřebává 6 – 29 % dávky. Z malé části se biotransformuje v játrech na neúčinné metabolity. Vylučuje se převážně žlučí (72 % v nezměněné formě, 18 % ve formě metabolitů), částečně též močí (6 % v nezměněné formě, 1 % ve formě metabolitů). Biologický poločas činí 5 – 9 hodin. Účinek trvá po jednorázovém podání 10 – 12 hodin, po opakovaném podání 24 hodin. Léčivá látka *eprosartanum* je indikována k léčbě arteriální hypertenze.

Arteriální hypertenze patří mezi nejčastější onemocnění v klinické praxi a současně tvoří jeden z nejvýznamnějších rizikových faktorů ischemické choroby srdeční, cévní mozkové příhody, srdečního selhání, konečné fáze selhání ledvin či fibrilace síní. Lze ji definovat jako zvýšení systolického tlaku krve  $\geq 140$  mmHg a/nebo diastolického tlaku krve  $\geq 90$  mmHg při opakovaném měření v ordinaci lékaře. Pulzní tlak definujeme jako rozdíl mezi systolickým a diastolickým tlakem. Je dobrým prediktorem kardiovaskulárních příhod u starších pacientů, přičemž hodnota  $\geq 60$  mmHg je považována za asymptomatické orgánové poškození. Snížení tlaku krve s dosažením cílových hodnot je hlavním cílem léčby a tento fakt je do značné míry nezávislý na užití skupině antihypertenziv. K zahájení či udržování léčby je dle doporučených postupů ESH/ESC z roku 2013 možné použít kterékoliv ze základních pěti skupin antihypertenziv. Snížení a dosažení požadovaných hodnot tlaku krve je hlavním cílem léčby a tento fakt je do značné míry nezávislý na užití skupině antihypertenziv. Největší dostupné metaanalýzy neprokázaly klinicky signifikantní rozdíly mezi lékovými skupinami, proto i nadále k zahájení a udržování léčby lze užít kterékoliv ze základních 5 skupin antihypertenziv, tedy beta-blokátory, inhibitory *angiotensin* konvertujícího enzymu (ACEI), blokátory receptorů AT<sub>1</sub> pro *angiotensin II* (ARB, *sartany*), diuretika (včetně *thiazidových*, *chlorthalidonu* a *indapamidu*) a blokátory kalciových kanálů. Mezi další antihypertenziva běžně užívaná v kombinační léčbě patří alfa-blokátory a centrálně působící látky.

Každá výše uvedená skupina antihypertenziv má své indikace a přednosti, současně však také kontraindikace a nevýhody. Výběr konkrétního léčivého přípravku je zcela individuální, a to s ohledem na věk, pohlaví a komorbidity pacienta. Přínosné je např. podávání ACEI nebo *sartanů* u diabetiků s renální dysfunkcí, naopak jsou přísně kontraindikovány

u těhotných žen. Je známo, že některé skupiny dokáží příznivě ovlivnit vznik a progresi orgánových komplikací, současně tak redukovat morbiditu a mortalitu pacientů.

Z údajů poskytnutých Ústavem je zřejmé, že léčivé přípravky TEVETEN byly předmětem vývozu či distribuce do zahraničí.

S ohledem na záměr držitele rozhodnutí o registraci léčivých přípravků TEVETEN ukončit dodávky a následně i registraci těchto léčivých přípravků, je zřejmé, že případný vývoz či distribuce těchto léčivých přípravků do zahraničí, urychlí vyčerpání zbývajících zásob léčivých přípravků TEVETEN. Záměrem Ministerstva je prodloužit období, ve kterém budou léčivé přípravky TEVETEN dostupné pro pacienty v České republice.

Z hlediska použití v terapeutické praxi jsou léčivé přípravky TEVETEN významné pro poskytování zdravotních služeb v České republice, neboť jsou obtížně nahraditelné, u již rozléčených pacientů.

## XII.

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 EUTHYROX, léčivých přípravků ROPINIROL, léčivého přípravku ORENCIA, léčivých přípravků GLUCOPHAGE XR a léčivých přípravků TEVETEN 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 EUTHYROX, léčivých přípravků ROPINIROL, léčivého přípravku ORENCIA, léčivých přípravků GLUCOPHAGE XR a léčivých přípravků TEVETEN 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 EUTHYROX, léčivých přípravků ROPINIROL, léčivého přípravku ORENCIA, léčivých přípravků GLUCOPHAGE XR a léčivých přípravků TEVETEN, 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: 2. prosince 2019