



## MINISTERSTVO ZDRAVOTNICTVÍ

Praha 11. února 2020  
Č. j.: MZDR 1460/2020-5/OLZP  
Sp. zn. OLZP: S2/2020



MZDRX019151F

# OPATŘENÍ OBEČNÉ 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 Doplňk názvu	Registrační číslo	Držitel rozhodnutí o registraci
0234218	TARKA 180/2 MG TBL. 180MG/2MG TBL RET 28	58/ 160/06-C	Mylan IRE Healthcare Limited, Dublin, Irsko
0185636	TARKA 180/2 MG TBL. 180MG/2MG TBL RET 28	58/ 160/06-C	Mylan IRE Healthcare Limited, Dublin, Irsko
0234220	TARKA 180/2 MG TBL. 180MG/2MG TBL RET 98	58/ 160/06-C	Mylan IRE Healthcare Limited, Dublin, Irsko
0185638	TARKA 180/2 MG TBL. 180MG/2MG TBL RET 98	58/ 160/06-C	Mylan IRE Healthcare Limited, Dublin, Irsko
0234221	TARKA 240/4 MG TBL. 240MG/4MG TBL RET 98	58/ 161/06-C	Mylan IRE Healthcare Limited, Dublin, Irsko
0185639	TARKA 240/4 MG TBL. 240MG/4MG TBL RET 98	58/ 161/06-C	Mylan IRE Healthcare Limited, Dublin, Irsko
0185641	TARKA 240/4 MG TBL. 240MG/4MG TBL RET 28	58/ 161/06-C	Mylan IRE Healthcare Limited, Dublin, Irsko

(dále jen „léčivé přípravky TARKA“),

**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
0241308	CYMEVENE 500MG INF PLV CSL 1	42/ 138/91-C	CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH, Greifswald, Německo
0016547	CYMEVENE 500MG INF PLV CSL 1	42/ 138/91-C	CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH, Greifswald, Německo

(dále jen „léčivý přípravek CYMEVENE“),

**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
0047712	SALAZOPYRIN EN 500MG TBL ENT 100	29/ 245/94-C	Pfizer, spol. s r.o., Praha, Česká republika
0004304	SULFASALAZIN K-EN 500MG TBL ENT 100	29/ 009/83-S/C	Krka, d.d., Novo mesto, Novo město, Slovinsko
0002159	SULFASALAZIN K 500MG TBL FLM 50	29/ 095/70-C	Krka, d.d., Novo mesto, Novo město, Slovinsko

(dále jen samostatně „léčivý přípravek SALAZOPYRIN EN“, „léčivý přípravek SULFASALAZIN K-EN“ a „léčivý přípravek SULFASALAZIN K“),

**Odůvodnění:****I.**

Dne 13. 1. 2020 obdrželo Ministerstvo od Státního ústavu pro kontrolu léčiv (dále jen „Ústav“) sdělení k ohrožení dostupnosti léčivých přípravků, a to pro léčivé přípravky TARKA, léčivý přípravek CYMEVENE, léčivý přípravek SALAZOPYRIN EN, léčivý přípravek SULFASALAZIN K-EN a léčivý přípravek SULFASALAZIN K, a to ve smyslu ustanovení § 77c zákona o léčivech.

## II.

### Léčivé přípravky TARKA

Ústav ve svém sdělení ze dne 10. 1. 2020, č. j. sukl8006/2020, založeném do spisu pod č. j. MZDR 1460/2020-1/OLZP, uvedl, že obdržel od zástupce držitele rozhodnutí o registraci léčivých přípravků TARKA – společnosti MYLAN HEALTHCARE CZ s.r.o., se sídlem Evropská 2590/33c, Dejvice, 160 00 Praha 6, IČO: 034 81 778, hlášení o přerušení dodávek z výrobních důvodů pro léčivé přípravky:

Kód SÚKL	Název léčivého přípravku Doplňek názvu	Oznámení	Datum předpokládaného obnovení dodávek
0234218	TARKA 180/2 MG TBL. 180MG/2MG TBL RET 28	přerušení od 15. 11. 2019	15. 3. 2020
0185636	TARKA 180/2 MG TBL. 180MG/2MG TBL RET 28	ukončení od 8. 7. 2019	-
0234220	TARKA 180/2 MG TBL. 180MG/2MG TBL RET 98	přerušení od 20. 11. 2019	15. 1. 2020
0185638	TARKA 180/2 MG TBL. 180MG/2MG TBL RET 98	ukončení od 25. 7. 2019	-
0234221	TARKA 240/4 MG TBL. 240MG/4MG TBL RET 98	přerušení od 23. 12. 2019	27. 1. 2020
0185639	TARKA 240/4 MG TBL. 240MG/4MG TBL RET 98	ukončení od 4. 10. 2019	-

Dále Ústav ve svém sdělení poukázal na to, že v ATC skupině C09BB10 (ACE inhibitory a blokátory kalciových kanálů, *trandolapril* a *verapamil*) je vedle výše uvedených léčivých přípravků registrovaný a obchodovaný následující léčivý přípravek:

Kód SÚKL	Název léčivého přípravku Doplňek názvu	Registrační číslo	Držitel rozhodnutí o registraci
0185641	TARKA 240/4 MG TBL. 240MG/4MG TBL RET 28	58/ 161/06-C	Mylan IRE Healthcare Limited, Dublin, Irsko

Ústav dále sdělil, že léčivé přípravky TARKA jsou vzájemně nahraditelné vzhledem ke svým léčebným vlastnostem a jsou dle platných souhrnů údajů o přípravku indikovány k léčbě esenciální hypertenze u pacientů, jejichž krevní tlak byl normalizován podáváním jednotlivých složek ve stejném poměru dávek, nebo u pacientů, u kterých není dosaženo cílových hodnot krevního tlaku samotným *trandolapilem* nebo *verapamilem*. Ústav v neposlední řadě uvedl, že léčivé přípravky TARKA obsahují fixní kombinaci *trandolaprilu* a *verapamilu*, jedná se tak o léčivé přípravky, které mohou být obtížně nahraditelné pro některé pacienty.

Ústav dále předložil Ministerstvu informace o dodávkách léčivých přípravků TARKA do lékáren a zdravotnických zařízení v České republice, včetně informace o objemu distribuce do zahraničí, a to za období od prosince 2018 do listopadu 2019.

Kód SÚKL	Název léčivého přípravku Doplňěk názvu	Dodávky do lékáren a zdravotnických zařízení	Distribuce do zahraničí
0234218 0185636	TARKA 180/2 MG TBL. 180MG/2MG TBL RET 28	8.144	25 (0,3 %)
0234220 0185638	TARKA 180/2 MG TBL. 180MG/2MG TBL RET 98	37.295	2.548 (6,4 %)
0234221 0185639	TARKA 240/4 MG TBL. 240MG/4MG TBL RET 98	32.442	0 (0 %)
0185641	TARKA 240/4 MG TBL. 240MG/4MG TBL RET 28	3.865	0 (0 %)

Ústav dospěl k závěru, že aktuální zásoba vzájemně nahraditelných léčivých přípravků TARKA již dostatečně nepokrývá aktuální potřeby pacientů v České republice. Léčivé přípravky TARKA 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.

### 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 aktuálního souhrnu údajů o přípravku patří léčivé přípravky TARKA do farmakoterapeutické skupiny léčiva ovlivňující renin-angiotensinový systém, ACE inhibitory a blokátory kalciových kanálů, ATC skupina: C09BB10.

Léčivé přípravky TARKA jsou dle platného souhrnu údajů o přípravku indikovány k léčbě esenciální hypertenze u pacientů, jejichž krevní tlak byl normalizován podáváním jednotlivých složek ve stejném poměru dávek, nebo u pacientů, u kterých není dosaženo cílových hodnot krevního tlaku samotným *trandolapilem* nebo *verapamilem*.

*Trandalopril* je dlouhodobě působící inhibitor ACE, proléčivo trandaloprilátu. *Trandalopril* potlačuje plazmatický systém renin-angiotensin-aldosteron (RAA). Renin je endogenní enzym syntetizovaný v ledvinách a uvolňovaný do oběhu, kde přeměňuje angiotensinogen na relativně neúčinný decapeptid angiotensin I. Angiotensin I se následně mění pomocí angiotensin konvertujícího enzymu (dále jen „ACE“) na angiotensin II. Angiotensin II má silné vasokonstrikční vlastnosti a je zodpovědný za vasokonstrikci tepen a zvýšení krevního tlaku, jakož i za stimulaci nadledvinek k vylučování aldosteronu. Inhibice ACE vede k poklesu plazmatického angiotensinu II, což má za následek sníženou vasopresorickou aktivitu a snížení vylučování aldosteronu. I když toto snížení je malé, může dojít k malému vzestupu hladiny sérového kalia spolu se ztrátami sodíku a tekutin. Přerušení negativní zpětné vazby angiotensinu II na vylučování reninu má za následek zvýšenou plazmatickou reninovou aktivitu. Další funkcí ACE je degradace silného vasodilatačního kininového peptidu

bradykininu na inaktivní metabolity. Proto inhibice ACE má za následek zvýšenou aktivitu cirkulujícího a lokálního systému kalikrein-kinin, která napomáhá periferní vasodilataci aktivací prostaglandinového systému. Je možné, že tento mechanismus je rovněž součástí hypotenzního účinku ACE inhibitorů a že je zodpovědný za některé vedlejší účinky. U pacientů s hypertenzí vede podání ACE inhibitoru ke snížení krevního tlaku vsedě i vestoje o zhruba stejnou velikost, aniž by došlo ke kompenzačnímu zvýšení srdeční frekvence. Periferní tepenný odpor je snížen, a to buď beze změny srdečního výdeje nebo při jeho vzestupu. Dochází k vzestupu průtoku krve ledvinami a glomerulární filtrace se obvykle nemění. Dosažení optimálního snížení krevního tlaku může vyžadovat u některých pacientů několikátýdenní léčbu. Antihypertenzní účinek přetrvává při dlouhodobé terapii. Náhlé vysazení léčby není doprovázeno rychlým vzestupem krevního tlaku. K antihyperenznímu účinku *trandolaprilu* dochází za jednu hodinu po podání a přetrvává minimálně po dobu 24 hodin, avšak *trandolapril* neinterferuje s cirkadiálními vlastnostmi krevního tlaku.

*Verapamil* je non-dihydropyridinový blokátor kalciových kanálů 1. generace. Farmakologické působení *verapamilu* je důsledkem inhibice vtoku vápníkových iontů pomalými kanály buněčné membrány buněk hladké svaloviny cév a vodivých a kontraktálních buněk myokardu. *Verapamil* snižuje arteriální tlak jak v klidu, tak při určitém stupni zátěže periferních arteriol. Toto snížení celkového periferního odporu (afterloadu) snižuje i nároky myokardu na kyslík a spotřebu energie. Negativně inotropní účinek *verapamilu* může být kompenzován snížením celkového periferního odporu. Srdeční index se nesníží, pokud nejde o pacienty s již dříve existující poruchou funkce levé komory. *Verapamil* neinterferuje se sympatickou regulací srdce, protože neblokuje beta-adrenergní receptory.

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. Za arteriální hypertenzi lze označit opakované zvýšení krevního tlaku  $\geq 140/90$  mmHg naměřené minimálně při dvou různých návštěvách u lékaře. Vedle této systolicko-diastolické hypertenze je nutno upozornit na tzv. izolovanou systolickou hypertenzi definovanou jako systolický tlak krve  $\geq 140$  mmHg a současně diastolický tlak krve  $< 90$  mmHg.

Léčba hypertenze je individuální, komplexní a měla by směřovat k současnému ovlivnění všech rizikových faktorů doprovodných patologických stavů. Farmakologická léčba je základem léčby hypertenze, protože nefarmakologická opatření vedou k dostatečné kontrole hypertenze pouze u menší části nemocných. Léčbu mírné hypertenze lze zahájit monoterapií nebo (fixní) kombinací dvou léků v závislosti na klinické situaci. Monoterapie hypertenze bývá úspěšná maximálně u 30 % nemocných, u ostatních je potřeba k dosažení normálních hodnot krevního tlaku kombinace dvou i více antihypertenziv. Kombinační léčba dvěma antihypertenzivy se uplatňuje při zahajování farmakologické léčby v případě středně těžké až těžké hypertenze (iniciální hodnoty TK  $\geq 160$  a/nebo  $\geq 100$  mmHg). Kombinační léčba je v současné době doporučována z důvodu vyšší účinnosti než v případě monoterapie a většího vlivu na kardiovaskulární rizika a současně z důvodu lepší adherence nemocného k léčbě, která je spojena se snížením kardiovaskulárních příhod. K úspěšnosti léčby přispívá užívání fixních kombinací dvou léčiv v jedné tabletě, neboť menší počet tablet a jednoduché schéma léčby podporuje compliance pacienta s léčbou. Výhodné jsou kombinace dvou látek

v různých dávkách umožňující navýšení nebo snížení jedné či obou látek. Nejvíce preferovanou kombinací dvou léků k léčbě hypertenze je kombinace blokátoru kalciových kanálů a ACE-inhibitoru, kterou obsahují právě léčivé přípravky TARKA. V České republice jsou registrované a obchodované i jiné léčivé přípravky obsahující kombinaci blokátoru kalciových kanálů a ACE-inhibitoru, ale jedná se o kombinace jiných léčivých látek z daných skupin.

Z údajů poskytnutých Ústavem je zřejmé, že předmětem vývozu či distribuce do zahraničí sice nebyly všechny přípravky TARKA, ale s ohledem na aktuální výrobní problémy a přerušení dodávek léčivých přípravků TARKA, představuje zařazení na Seznam opatření, kterým Ministerstvo předchází ohrožení dostupnosti a účinnosti léčby pacientů v České republice.

Léčivé přípravky TARKA jsou z hlediska použití v terapeutické praxi a spotřeb významné pro poskytování zdravotních služeb v České republice, a současně se jedná o léčivé přípravky, které mohou být obtížně nahraditelné pro některé pacienty. Jejich případný vývoz či distribuce do zahraničí by tak mohly způsobit nedostupnost těchto léčivých přípravků pro léčbu pacientů v České republice.

#### IV.

#### Léčivý přípravek CYMEVENE

Ústav ve svém sdělení ze dne 10. 1. 2020, č. j. suk17806/2020, založeném do spisu pod č. j. MZDR 1460/2020-2/OLZP, uvedl, že dne 20. 12. 2019 obdržel od společnosti Pharma-EU, s.r.o., se sídlem Malostranské náměstí 37/23, Malá Strana, 118 00 Praha 1, IČO: 276 14 280, hlášení o přerušení dodávek z kapacitních a distribučních důvodů pro léčivé přípravky:

Kód SÚKL	Název léčivého přípravku Doplňek názvu	Oznámení	Datum předpokládaného obnovení dodávek
0241308	CYMEVENE 500MG INF PLV CSL 1	přerušení od 20. 12. 2019	31. 3. 2020
0016547	CYMEVENE 500MG INF PLV CSL 1	ukončení od 18. 2. 2019	-

Ústav sdělil, že léčivý přípravek CYMEVENE jsou dle aktuálního souhrnu údajů o přípravku indikován u dospělých a dospívajících ve věku  $\geq 12$  let:

- k léčbě cytomegalovirové infekce (CMV) u imunodeficientních pacientů
- k prevenci CMV infekce v režimu preemptivní terapie u pacientů s lékovou imunosupresí (např. po transplantaci orgánu nebo chemoterapii nádorového onemocnění)

a dále je indikován od narození:

- k prevenci CMV infekce v režimu univerzální profylaxe u pacientů s lékovou imunosupresí (např. po transplantaci orgánu nebo chemoterapii nádorového onemocnění).

Ústav dále předložil Ministerstvu informace o dodávkách léčivého přípravku CYMEVENE do lékáren a zdravotnických zařízení v České republice, včetně informace o objemu distribuce do zahraničí, a to za období od ledna 2019 do listopadu 2019. Dodávky léčivého přípravku CYMEVENE do lékáren a zdravotnických zařízení v České republice činily v předmětném období 11.962 balení, přičemž zahraničním odběratelům bylo dodáno 10.465 balení. Podíl distribuce do zahraničí léčivého přípravku CYMEVENE tak v předmětném období činil téměř 47 %.

Ústav dospěl k závěru, že aktuální zásoba léčivého přípravku CYMEVENE již dostatečně nepokrývá aktuální potřeby pacientů v České republice. Léčivý přípravek CYMEVENE 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 aktuálního souhrnu údajů o přípravku patří léčivý přípravek CYMEVENE do farmakoterapeutické skupiny antivirotika pro systémovou aplikaci, přímo působící antivirotika, nukleosidy a nukleotidy kromě inhibitorů reverzní transkriptázy, ATC kód: J05AB06.

Léčivý přípravek CYMEVENE je dle souhrnu údajů o přípravku indikován u dospělých a dospívajících ve věku  $\geq 12$  let:

- k léčbě cytomegalovirové infekce (CMV) u imunodeficientních pacientů
- k prevenci CMV infekce v režimu preemptivní terapie u pacientů s lékovou imunosupresí (např. po transplantaci orgánu nebo chemoterapii nádorového onemocnění).

Léčivý přípravek CYMEVENE je dále indikován od narození:

- k prevenci CMV infekce v režimu univerzální profylaxe u pacientů s lékovou imunosupresí (např. po transplantaci orgánu nebo chemoterapii nádorového onemocnění).

Léčivý přípravek CYMEVENE obsahuje léčivou látku *ganciclovirum*. Jedná se o nukleosidové antivirotikum chemicky odvozené od *acicloviru* s významně vyšší účinností na cytomegaloviry, s vyšší toxicitou a s mutagenní a kancerogenní aktivitou. Velmi dobře proniká do tkání a sekretů včetně centrální nervové soustavy. V organismu se prakticky nebiotransformuje, vylučuje se močí v nezměněné formě.

Infekce cytomegalovirem (CMV) jsou běžné, v převážné většině však nákaza probíhá asymptomaticky. Pokud k manifestaci dojde, klinické příznaky závisí na věku a imunologickém stavu infikované osoby. Vrozená nákaza je příčinou malformací plodu. Transplacentární nákaza probíhá jako těžká generalizovaná infekce, postihující hlavně CNS

a játra, ale i další systémy a orgány. Získaná nákaza u imunokompetentních osob probíhá většinou inaparentně. Pokud se manifestuje, pak jako lehké chřipkové onemocnění, méně často pod klinickým a hematologickým obrazem syndromu infekční mononukleózy (asi 10 % infekčních mononukleóz, které lze odlišit pouze specifickými laboratorními testy). Může se projevit jako hepatitida, polyneuritida, myokarditida. U imunokompromitovaných osob (včetně HIV pozitivních) probíhá infekce CMV těžce, včetně častého postižení CNS, plic a gastrointestinálního traktu.

Rozvoj transplantační medicíny s sebou přinesl celou řadu pozitivních skutečností, především snížení mortality a signifikantní zvýšení kvality života transplantovaných pacientů. Spolu s těmito pozitivními jevy se objevují i určitá negativa spojená s transplantací orgánů a s následnou progresivní imunosupresivní léčbou. Jedním z nich je výskyt oportunních infekcí podstatně zhoršujících prognózu transplantovaných pacientů. Z virových agens představují jednu z nejzávažnějších komplikací právě aktivní a klinicky manifestní cytomegalovirové (HCMV, CMV) infekce. Po transplantacích solidních orgánů se rozvíjí pneumonitida, ezofagitida, gastritida, kolitida, hepatitida, retinitida, ale i generalizované onemocnění. Po transplantaci kostní dřeně vzniká často pneumonitida, generalizovaná infekce, méně pak nemoci podobné jako u osob po transplantaci solidních orgánů.

Nejvýznamnějším zdrojem infekce pro většinu nemocných je transplantovaný orgán nebo transfundovaná krev. Může se však uplatnit i sekundární infekce po aktivaci latentního viru u kteréhokoli séropozitivního jedince. Léčba imunokompetentních jedinců je symptomatická. Léčbu nemocných s imunodeficiencí je třeba svěřit do rukou specialistů infekčních, pediatrických, onkologických a transplantačních oddělení. K terapii či profylaxi cytomegalovirových infekcí se používají nukleosidová antivirotika ganciclovir a valganciclovir.

Dlouhodobá léčba je v těchto případech nezbytná. Nevýhodou dlouhodobé terapie do budoucna je především možnost selekce rezistentních kmenů CMV a selhání léčby. Replikaci cytomegalovirů inhibují též *aciclovir* a *valaciclovir*, jejich účinnost je však výrazně nižší. V klinické praxi se používá *valaciclovir*, a to pouze k profylaxi cytomegalovirových infekcí u pacientů po transplantaci.

Z údajů poskytnutých Ústavem je zřejmé, že léčivý přípravek CYMEVENE byl předmětem vývozu či distribuce do zahraničí. Zejména s ohledem na přerušení dodávek léčivého přípravku CYMEVENE, představuje zařazení na Seznam opatření, kterým Ministerstvo předchází ohrožení dostupnosti a účinnosti léčby pacientů v České republice.

Z hlediska použití v terapeutické praxi je léčivý přípravek CYMEVENE významný pro poskytování zdravotních služeb v České republice, neboť je nenahraditelný při poskytování zdravotních služeb.

## VI.

### **Léčivý přípravek SALAZOPYRIN EN, léčivý přípravek SULFASALAZIN K-EN a léčivý přípravek SULFASALAZIN K**

Ústav ve svém sdělení ze dne 10. 1. 2020, č. j. sukl6522/2020, založeném do spisu pod č. j. MZDR 1460/2020-3/OLZP, uvedl, že dne 6. 11. 2019 obdržel hlášení o přerušení dodávek z výrobních důvodů pro léčivý přípravek:



Kód SÚKL	Název léčivého přípravku Doplněk názvu	Oznámení	Datum předpokládaného obnovení dodávek
0047712	SALAZOPYRIN EN 500MG TBL ENT 100	6. 11. 2019	28. 2. 2020

Dále Ústav ve svém sdělení poukázal, že v ATC skupině A07EC01 (střevní protizánětlivá léčba, *kyselina aminosalicylová* a podobné látky, *sulfasalazin*) jsou vedle léčivého přípravku SALAZOPYRIN EN registrované a obchodované následující léčivé přípravky:

Kód SÚKL	Název léčivého přípravku Doplněk názvu	Registrační číslo	Držitel rozhodnutí o registraci
0004304	SULFASALAZIN K-EN 500MG TBL ENT 100	29/ 009/83-S/C	Krka, d.d., Novo mesto, Novo město, Slovinsko
0002159	SULFASALAZIN K 500MG TBL FLM 50	29/ 095/70-C	Krka, d.d., Novo mesto, Novo město, Slovinsko

Léčivý přípravek SALAZOPYRIN EN, léčivý přípravek SULFASALAZIN K-EN a léčivý přípravek SULFASALAZIN K jsou vzájemně nahraditelné vzhledem ke svým léčebným vlastnostem.

Ústav sdělil, že léčivý přípravek SALAZOPYRIN EN, léčivý přípravek SULFASALAZIN K-EN a léčivý přípravek SULFASALAZIN K jsou dle platných souhrnů údajů o přípravku indikovány mimo jiné k léčbě akutní fáze a udržování remise ulcerózní kolitidy a Crohnovy choroby a k léčbě revmatoidní artritidy u dospělých.

Ústav dále předložil Ministerstvu informace o dodávkách léčivého přípravku SALAZOPYRIN EN, léčivého přípravku SULFASALAZIN K-EN a léčivého přípravku SULFASALAZIN K do lékáren a zdravotnických zařízení v České republice, včetně informace o objemu distribuce do zahraničí, a to za období od ledna 2019 do listopadu 2019.

Kód SÚKL	Název léčivého přípravku Doplněk názvu	Dodávky do lékáren a zdravotnických zařízení	Distribuce do zahraničí
0047712	SALAZOPYRIN EN 500MG TBL ENT 100	73.951	8.147 (11 %)
0004304	SULFASALAZIN K-EN 500MG TBL ENT 100	28.175	0 (0 %)
0002159	SULFASALAZIN K 500MG TBL FLM 50	3.773	0 (0 %)

Vzájemně nahraditelné léčivé přípravky – léčivý přípravek SULFASALAZIN K-EN a léčivý přípravek SULFASALAZIN K již nestačí pokrývat aktuální potřeby pacientů v České republice vzhledem k dlouhotrvajícímu přerušování dodávek léčivého přípravku

SALAZOPYRIN EN a značně zvýšenému nárůstu potřeby. Dle vyjádření držitele rozhodnutí o registraci, společnosti Krka, d.d., Novo mesto, Novo město, Slovinsko, ze dne 6. 1. 2020, jsou současné zásoby u distributorů v řádu dní, lze tedy očekávat nahlášení přerušování dodávek i pro tyto léčivé přípravky. Následná dodávka přípravku SULFASALAZIN K-EN je plánována na 25. 2. 2020.

Ústav dospěl k závěru, že aktuální zásoba léčivého přípravku SALAZOPYRIN EN, léčivého přípravku SULFASALAZIN K-EN a léčivého přípravku SULFASALAZIN K již dostatečně nepokrývá aktuální potřeby pacientů v České republice. Léčivý přípravek SALAZOPYRIN EN, léčivý přípravek SULFASALAZIN K-EN a léčivý přípravek SULFASALAZIN K jsou nenahraditelné 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.

Léčivý přípravek SALAZOPYRIN EN, léčivý přípravek SULFASALAZIN K-EN a léčivý přípravek SULFASALAZIN K patří do farmakoterapeutické skupiny - střevní protizánětlivá léčiva, *kyselina aminosalicylová* a podobné látky, ATC kód A07EC01.

Dle aktuálně platných souhrnů údajů o přípravku jsou tyto léčivé látky používány v následujících indikacích

Název léčivého přípravku	Indikace dle SPC
SALAZOPYRIN EN	léčba akutní fáze a udržování remise ulcerózní kolitidy a Crohnovy choroby; léčba revmatoidní artritidy u dospělých
SULFASALAZIN K-EN	léčba akutních atak či exacerbací a k udržení remise ulcerózní kolitidy a proktitidy; léčba akutních atak či exacerbací Crohnovy choroby; léčba revmatoidní artritidy a juvenilní idiopatické artritidy, která nereaguje na nesteroidní protizánětlivé léčivé přípravky nebo kde je není možné použít
SULFASALAZIN K	léčba exacerbací Crohnovy choroby; léčba exacerbací a profylaxi relapsů ulcerózní kolitidy a proktitidy; léčba revmatoidní artritidy, která dostatečně nereaguje na nesteroidní protizánětlivé léčivé přípravky.

Tyto léčivé přípravky obsahují léčivou látku *sulfasalazin*, a to v lékové formě enterosolventních tablet (SALAZOPYRIN EN, SULFASALAZIN K-EN) nebo v lékové formě potahovaných tablet (SULFASALAZIN K).

V léčbě ulcerózní kolitidy jsou aminosalicyláty základními léčivy. Od konce čtyřicátých let minulého století se k léčbě využíval *sulfasalazin*. Léčivá látka *sulfasalazin* je prolečivo, v jehož molekule je spojena diazovazbou *kyselina 5-aminosalicylová* se *sulfapyridinem* (sulfonamidové chemoterapeutikum). Rozštěpením diazovazby *sulfasalazinu* a následnou redukcí střevními bakteriemi vzniká vlastní účinná látka *mesalazin* (*kyselina 5-aminosalicylová*). *Mesalazin* působí na sliznici tlustého střeva lokálně protizánětlivě a *sulfapyridin* má antibakteriální efekt. Nevýhodou *sulfasalazinu* jsou relativně časté nežádoucí účinky, které jsou vyvolány sulfapyridinem. Od počátku 90 let představuje základní formu aminosalicylátů *mesalazin*. *Sulfasalazin* se v současné době využívá jen okrajově, nejvíce u pacientů se zánětlivým střevním onemocněním a současným postižením axiálního skeletu (spondylartritida a sakroilitida) v dávce do 4 gramů denně. U pacientů s vysokou zánětlivou aktivitou ulcerózní kolitidy samotné podávání i maximálních dávek *mesalazinu* obvykle nestačí a je nutné volit agresivnější způsob léčby.

V případě revmatoidní artritidy je nejdůležitější formou léčby farmakoterapie, která by ale měla být součástí léčby komplexní, zahrnující režimová opatření, léčbu fyzikální, lázeňskou, pohybovou, pracovní a chirurgickou. Cílem léčby revmatoidní artritidy je navodit remisi onemocnění nebo alespoň stav nízké aktivity. Snížením aktivity revmatoidní artritidy dochází ke zmírnění bolesti, zlepšuje se funkční schopnost pacienta a tím i kvalita jeho života. Základní pilíř farmakoterapie revmatoidní artritidy představují chorobu modifikující léky (DMARD - disease modifying antirheumatic drugs). Podávají se velmi časně, aplikují se kontinuálně, často i celoživotně. V současné době DMARD dělíme na konvenční syntetické (csDMARD), cílené syntetické (tsDMARD) a na biologické originální (boDMARD) a biologické similární (bsDMARD). Z konvenčních syntetických DMARD jsou používány *methotrexát* (nejvýznamnější látka této skupiny), *sulfasalazin*, *leflunomid* a antimalarika. *Sulfasalazin* se používá především u forem revmatoidní artritidy se střední či nižší aktivitou. Vhodné je použití *sulfasalazinu* i s jinými léčivými látkami v rámci kombinační léčby (např. *sulfasalazin* + *methotrexát* + antimalarika).

S ohledem na stejnou lékovou formu (enterosolventní tablety) jsou léčivé přípravky SALAZOPYRIN EN a SULFASALAZIN K-EN vzájemně zaměnitelné. U léčivého přípravku SULFASALAZIN K (léková forma potahovaných tablet) nahlásil držitel rozhodnutí o registraci – společnost Krka, d.d., Novo mesto, Novo město, Slovinsko, ke dni 16. 1. 2020 ukončení uvádění na trh v České republice, a to z výrobních důvodů.

V případě léčivého přípravku SALAZOPYRIN EN, bylo držitelem rozhodnutí o registraci – společností Pfizer, spol. s r.o., Praha, Česká republika, nahlášeno přerušení dodávek z výrobních důvodů.

S ohledem na to, že léčivý přípravek SALAZOPYRIN EN byl předmětem vývozu či distribuce do zahraničí, na výrobní problémy a prioritní postavení přípravku na trhu v České republice z hlediska spotřeb a představuje zařazení všech léčivých přípravků z ATC skupiny A07EC01 na Seznam opatření, kterým Ministerstvo předchází ohrožení dostupnosti a účinnosti léčby pacientů v České republice..

Z hlediska použití v terapeutické praxi jsou léčivý přípravek SALAZOPYRIN EN, léčivý přípravek SULFASALAZIN K-EN a léčivý přípravek SULFASALAZIN K významné

pro poskytování zdravotních služeb v České republice, neboť jsou nenahraditelné při poskytování zdravotních služeb v některých případech u rozléčených pacientů.

## VIII.

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 TARKA, léčivého přípravku CYMEVENE, léčivého přípravku SALAZOPYRIN EN, léčivého přípravku SULFASALAZIN K-EN a léčivého přípravku SULFASALAZIN K 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 TARKA, léčivého přípravku CYMEVENE, léčivého přípravku SALAZOPYRIN EN, léčivého přípravku SULFASALAZIN K-EN a léčivého přípravku SULFASALAZIN K 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 TARKA, léčivého přípravku CYMEVENE, léčivého přípravku SALAZOPYRIN EN, léčivého přípravku SULFASALAZIN K-EN a léčivého přípravku SULFASALAZIN K, 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: 11. února 2020