



MINISTERSTVO ZDRAVOTNICTVÍ

Praha 22. dubna 2020
Č. j.: MZDR 9739/2020-3/OLZP
Sp. zn. OLZP: S9/2020



MZDRX01A04HA

OPATŘENÍ OBECNÉ POVAHY

Ministerstvo zdravotnictví České republiky (dále jen „Ministerstvo“) jako příslušný správní orgán podle ustanovení § 11 písm. q) zákona č. 378/2007 Sb., o léčivech a o změnách některých souvisejících zákonů (zákon o léčivech), ve znění pozdějších předpisů (dále jen „zákon o léčivech“), a v souladu s ustanoveními § 171 a násl. zákona č. 500/2004 Sb., správní řád, ve znění pozdějších předpisů (dále jen „správní řád“)

zařazuje podle ustanovení § 77c odst. 2 zákona o léčivech následující léčivý přípravek na seznam léčivých přípravků, jehož 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 Doplňek názvu | Registrační číslo | Držitel rozhodnutí o registraci |
|----------|-------------------------------------------|-------------------|------------------------------------------------------|
| 0049990 | EXACYL 0,5G/5ML INJ SOL 5X5ML | 16/ 403/91-S/C | sanofi-aventis, s.r.o., Praha, Česká republika |

(dále jen „léčivý přípravek EXACYL“).

Odůvodnění:

I.

Dne 17. 2. 2020 obdrželo Ministerstvo od Státního ústavu pro kontrolu léčiv (dále jen „Ústav“) sdělení k ohrožení dostupnosti léčivého přípravku EXACYL ve smyslu ustanovení § 77c zákona o léčivech.

Ústav ve svém sdělení ze dne 3. 3. 2020, č. j. suk157444/2020, založeném do spisu pod č. j. MZDR 9739/2020-1/OLZP, uvedl, že dne 24. 2. 2020 obdržel od držitele rozhodnutí o registraci léčivého přípravku EXACYL, společnosti sanofi-aventis, s.r.o., se sídlem Evropská 846/176a, 160 00, Praha 6, IČO: 44848200, hlášení o přerušení dodávek z kapacitních/distribučních důvodů léčivého přípravku EXACYL, a to ode dne 26. 2. 2020, s předpokládaným datem obnovení dodávek dne 9. 4. 2020.

Léčivý přípravek EXACYL je dle platného souhrnu údajů o přípravku indikován k prevenci a léčbě krvácení v důsledku generalizované nebo lokální fibrinolýzy u dospělých a dětí starších jednoho roku. Specifické indikace zahrnují:

- hemoragickou příhodu způsobenou generalizovaným nebo lokálním fibrinolytickým stavem, jako je:
 - menoragie a metroragie
 - gastrointestinální krvácení
 - hematurie z močových cest po chirurgickém výkonu na prostatě nebo močových cestách
- ORL výkony (adenektomie, tonsilektomie, extrakce zubů)
- gynekologické zákroky nebo poruchy související s porodem
- hrudní a břišní chirurgie a jiné velké chirurgické zákroky, např. kardiovaskulární operace
- léčba krvácení v důsledku podávání fibrinolytika.

Jedná se o jediný léčivý přípravek v ATC skupině B02AA02 (aminokyseliny; *kyselina tranexamová*), v lékové formě injekčního roztoku, který je registrovaný a dostupný v České republice. Vzhledem k ukončení dodávek léčivého přípravku PAMBA 10MG/ML INJ SOL 5X5ML, kód SÚKL: 0214914, registrační číslo 16/287/70-S/C, je léčivý přípravek EXACYL dokonce jediným dostupným injekčním přípravkem v ATC skupině B02AA (antifibrinolytika, aminokyseliny).

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

| Kód SÚKL | Název léčivého přípravku Doplňk názvu | Dodávky do lékáren a zdravotnických zařízení | Dodávky zahraničním odběratelům |
|----------|------------------------------------------|----------------------------------------------------|---------------------------------------|
| 0049990 | EXACYL 0,5G/5ML INJ SOL 5X5ML | 47.650 | 940 (1,9 %) |

Ústav však podotkl, že v květnu 2019 představoval vývoz do zahraničí 11,8 % celkových dodávek.

Ústav dospěl k závěru, že aktuální zásoba léčivého přípravku EXACYL již dostatečně nepokrývá aktuální potřeby pacientů v České republice. Léčivý přípravek EXACYL je nenahraditelný pro poskytování zdravotních služeb a jsou splněny podmínky jeho zařazení na Seznam. Nedostatečným pokrytím potřeb pacientů bude dle Ústavu ohrožena dostupnost a účinnost léčby pacientů v České republice s přímým dopadem na ochranu zdraví obyvatelstva a významným ovlivněním poskytování zdravotních služeb.

II.

Ministerstvo vyhodnotilo informace předané Ústavem a uvádí následující:

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

Podle souhrnu údajů o přípravku patří léčivý přípravek EXACYL do farmakoterapeutické skupiny hemostyptika, hemostatika, antifibrinolytika ATC kód: B02AA02. Léčivý přípravek EXACYL je uváděn na trh v lékové formě injekčního roztoku.

Léčivý přípravek EXACYL obsahuje léčivou látku *acidum tranexamicum*. Tato léčivá látka vytváří komplex s plazminogenem, což vede ke změně konformace plazminogenu a následně k inhibici fibrinolýzy. Vedle toho též inhibuje účinek plazminu, proniká hematoencefalickou bariérou a zvyšuje fibrinolytickou aktivitu cerebrospinální tekutiny. Léčivou látku *acidum tranexamicum* nelze podávat intramuskulárně.

Léčivý přípravek EXACYL je dle souhrnu údajů o přípravku registrován v následujících indikacích:

Prevence a léčba krvácení v důsledku generalizované nebo lokální fibrinolýzy u dospělých a dětí starších jednoho roku. Specifické indikace zahrnují:

- hemoragickou příhodu způsobenou generalizovaným nebo lokálním fibrinolytickým stavem, jako je:
 - menorigie a metrorogie
 - gastrointestinální krvácení
 - hematurie z močových cest po chirurgickém výkonu na prostatě nebo močových cestách
- ORL výkony (adenektomie, tonsilektomie, extrakce zubů)
- gynekologické zákroky nebo poruchy související s porodem
- hrudní a břišní chirurgie a jiné velké chirurgické zákroky, např. kardiovaskulární operace
- léčba krvácení v důsledku podávání fibrinolytika.

Na udržení rovnovážného stavu fyziologické hemostázy se ve vzájemné souhře podílejí tyto složky:

- plazmatické koagulační faktory, které mají účast při tvorbě krevního koagula (sekundární hemostáza),
- systém inhibitorů koagulace, jež brání neúčelné koagulaci,
- fibrinolytický systém, který udržuje tkáňovou perfuzi,
- krevní destičky vytvářející primární hemostatickou zátku při narušení celistvosti cévní stěny,
- cévní stěna, která se podílí jak na primární, tak na druhotné hemostáze, přičemž v rámci udržování rovnováhy systému plní na druhé straně funkci v zábraně neúčelné trombotizace.

Důležitou roli zde hrají o jiné buněčné složky krve – neutrofilní leukocyty a monocyty, exprimující po své aktivaci adhezivní receptory a uvolňující tkáňový faktor, a rovněž erytrocyty.

Srážení krevní plazmy – hemokoagulace probíhá jako řetězová reakce autokatalytických, enzymatických procesů koagulačních faktorů. Protiváhu koagulace, respektive udržování tkáňové perfuze, tvoří další biologický systém, kterým je fibrinolytický a proteolytický systém

plazminogenu s tvorbou účinného proteolytického enzymu plazminu. Za normálních okolností jsou oba systémy – krevní srážení a fibrinolýza – v dynamické rovnováze. Pokud převládne trombogeneze, která není regulována zvýšenou aktivitou fibrinolýzy, dochází k trombotizaci. Naopak při nadbytečně aktivované fibrinolýze je neinhibovanou serinovou proteázou plazminem štěpena nejen molekula fibrinu, ale také fibrinogenu a dalších koagulačních faktorů bílkovinné povahy (F V a F VIII), což vede ke krvácení.

Akutní primární chorobná fibrinolýza je velmi vzácná, přichází prakticky v úvahu je při operaci prostaty, cév, žaludku a dále při onemocnění jater. Tyto stavy jsou spojeny s uvolněním velkého množství tkáňového aktivátoru fibrinolýzy, které přemění plazminogen na plazmin. Pokud tento uvolněný plazmin není aktivován přirozenými antiplazminy, štěpí bez zábrany nejen fibrin, ale i další plazmatické proteiny (fibrinogen, protrombin, F V a F VIII). Proteolýza se pak může projevit hemoragickými projevy – hematomy či profuzním krvácením během operace. Častěji je pozorována sekundární patologická fibrinolýza v průběhu syndromu DIC, zejména v porodnictví. Léčba primární fibrinolýzy je možná dvěma způsoby:

- Inhibitory plazminu (např. *aprotinin*; v současné době není v České republice registrován léčivý přípravek tohoto typu)
- Inhibitory aktivátorů plazminogenu – *kyselina para-aminometylbenzoová*, *kyselina tranexamová*

Inhibitory fibrinolýzy je možno použít také jako antidota při život ohrožujícím krvácení po předávkování fibrinolytik při trombolytické léčbě nebo v případě život ohrožujícího krvácení po traumatu, eventuálně i při peripartálním život ohrožujícím krvácení. V případě krvácení při druhotně aktivované fibrinolýze u syndromu DIC je však podání antifibrinolytik kontraindikováno. Jinak dochází k podpoře mikrotrombotizace a k selhání mikrocirkulace zejména v ledvinách a v plicích.

Menoragie je termín pro menstruační období s abnormálně těžkým nebo prodlouženým krvácením trvající déle než 10 dní a ztráta krve činí více jak 80 ml krve. Menoragie může způsobit i anémii.

Metroragie je krvácení z ženských pohlavních orgánů mimo menstruační cyklus (tzv. dysfunkční krvácení). Příčiny mohou být hormonální nebo organické (záněty či nádory dělohy).

Krvácení do gastrointestinálního traktu je závažným projevem řady onemocnění. Projevy krvácení mohou být různé a liší se podle příčiny, lokalizace zdroje a vlastního průběhu krvácení. Mírné či recidivující krvácení vede zpravidla k postupné anemizaci pacienta s intermitentními melenami nebo příměsí čerstvé krve ve stolici bez jiných příznaků nebo se přítomnost krve prokáže pouze při vyšetření stolice na okultní krvácení. Z klinického a diagnostického hlediska rozlišujeme akutní krvácení do gastrointestinálního traktu do horní a dolní části trávicí trubice. Krvácení do horní části se projevuje zvracením čerstvé či zčásti natrávené krve (hemateméza) a odchodem melenózní stolice. Při krvácení z distálních částí trávicí trubice odchází konečníkem čerstvá krev a koagula (enterorhagie, rektorhagie). Červená krev se může objevit i při zdroji v horních částech gastrointestinálního traktu, pokud je krvácení masivní a současně je urychlena střevní pasáž.

Hematurie je termín pro přítomnost krve v moči. Za fyziologických okolností se červené krvinky (erytrocyty) v moči nevyskytují nebo jen zcela minimálně (1 – 2 červené krvinky v zorném poli při vyšetřování močového sedimentu). Hematurie může být přímo zjistitelná zrakem, kdy pozorujeme zabarvení moči do červena či do hněda, pak ji označujeme jako makroskopickou. Pokud je hematurie prokazatelná pouze laboratorním vyšetřením, tak hovoříme o mikroskopické hematurii.

Z hlediska použití v terapeutické praxi je léčivý přípravek EXACYL významný pro poskytování zdravotních služeb v České republice, neboť je nenahraditelný, a případný vývoz či distribuce do zahraničí by tak mohly způsobit nedostupnost tohoto léčivého přípravku pro léčbu pacientů v České republice.

III.

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 léčivého přípravku EXACYL bude ohrožena dostupnost a účinnost léčby pacientů v České republice s ohledem na jeho významnost při poskytování zdravotní péče.

Na základě výše uvedeného Ministerstvo po projednání s Ústavem vydává toto opatření obecné povahy o zařazení léčivého přípravku EXACYL 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 léčivého přípravku EXACYL, 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: 22. dubna 2020