Elektronický podpis - 3.7.2019
Certifikát autora podpisu :
Jméno : Mgr. Daniela Rahmaniová
Vydal : PostSignum Qualified C...
Platnost do : 22.2.2020

MINISTERSTVO ZDRAVOTNICTVÍ
ČESKÉ REPUBLIKY

V Praze dne 3. července 2019
Č. j.: MZDR 24881/2019-3/OLZP
Sp. zn. OLZP: S11/2019

MZDRX016R35A

O P A T Ř E N Í O B E C N É P O V A H Y

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 přepisů (dále jen „správní řád“)

zařazuje podle ustanovení § 77c odst. 2 zákona o léčivech následující léčivé přípravky na seznam léčivých přípravků, jejichž distribuci do zahraničí mají distributoři povinnost hlásit Státnímu ústavu pro kontrolu léčiv podle ustanovení § 77 odst. 1 písm. q) zákona o léčivech (dále jen „Seznam“):

Kód SÚKL	Název léčivého přípravku Doplněk názvu	Registrační číslo	Držitel rozhodnutí o registraci
0162008	PRESTARIUM NEO COMBI 10MG/2,5MG TBL FLM 30	58/215/09-C	Les Laboratoires Servier, Suresnes cedex, Francie
0162012	PRESTARIUM NEO COMBI 10MG/2,5MG TBL FLM 90(3X30)	58/215/09-C	Les Laboratoires Servier, Suresnes cedex, Francie

(dále jen „léčivý přípravek PRESTARIUM NEO COMBI 10MG/2,5MG TBL FLM 30“ a „léčivý přípravek PRESTARIUM NEO COMBI 10MG/2,5MG TBL FLM 90“ nebo „léčivé přípravky PRESTARIUM NEO COMBI 10MG/2,5MG“).

O d ů v o d n ě n í :

I .

Dne 3. 6. 2019 Ministerstvo na základě podnětu českého zastoupení držitele rozhodnutí o registraci léčivých přípravků PRESTARIUM NEO COMBI 10MG/2,5MG – společnosti

SERVIER s.r.o., se sídlem Na Florenci 2116/15, 110 00 Praha 1, IČO: 61467219, požádalo Státní ústav pro kontrolu léčiv (dále jen „Ústav“) o prošetření dostupnosti těchto léčivých přípravků, zejména s ohledem na případný vývoz či distribuci do zahraničí.

Dne 4. 6. 2019 bylo Ministerstvu doručeno sdělení k ohrožení dostupnosti léčivých přípravků PRESTARIUM NEO COMBI 10MG/2,5MG ve smyslu ustanovení § 77c zákona o léčivech.

Ústav ve svém sdělení ze dne 4. 6. 2019 uvedl, že dlouhodobě sleduje opakovaná oznámení držitelů rozhodnutí o registraci týkající se přerušení dodávek léčivých přípravků v ATC skupině *C09BA04 – ACE inhibitory a diuretika; perindopril a diuretika*, a poukázal na registrované a obchodované léčivé přípravky z této skupiny, mimo těch léčivých přípravků, u nichž držitelé rozhodnutí o registraci oznámili přerušení dodávek:

Kód SÚKL	**Název léčivého přípravku Doplněk názvu**	**Registrační číslo**	**Držitel rozhodnutí o registraci**
0147553	GLEPERIL COMBI 4MG/1,25MG TBL NOB 30	58/ 603/11-C	Glenmark Pharmaceuticals s.r.o., Praha, ČR
0186049	GLEPERIL COMBI 4MG/1,25MG TBL NOB 90	58/ 603/11-C	Glenmark Pharmaceuticals s.r.o., Praha, ČR
0144656	PERINALON COMBI 4MG/1,25MG TBL NOB 100 I	58/ 429/10-C	Sandoz s.r.o., Praha, ČR
0165069	PERINPA 8 MG/2,5 MG 8MG/2,5MG TBL NOB 30	58/ 253/11-C	ratiopharm GmbH, Ulm, Německo
0165073	PERINPA 8 MG/2,5 MG 8MG/2,5MG TBL NOB 90	58/ 253/11-C	ratiopharm GmbH, Ulm, Německo
*0126013**	*PRENEWEL 2MG/0,625MG TBL NOB 30 II*	*58/ 686/07-C*	*Krka, d.d., Novo mesto, Novo město, Slovinsko**
*0161623**	*PRENEWEL 8MG/2,5MG TBL NOB 30*	*58/ 052/11-C*	*Krka, d.d., Novo mesto, Novo město, Slovinsko**
*0161627**	*PRENEWEL 8MG/2,5MG TBL NOB 90*	*58/ 052/11-C*	*Krka, d.d., Novo mesto, Novo město, Slovinsko**
*0126031**	*PRENEWEL 4MG/1,25MG TBL NOB 30 II*	*58/ 687/07-C*	*Krka, d.d., Novo mesto, Novo město, Slovinsko**
*0126035**	*PRENEWEL 4MG/1,25MG TBL NOB 90 II*	*58/ 687/07-C*	*Krka, d.d., Novo mesto, Novo město, Slovinsko**
0229957	PRENEWEL 8MG/2,5MG TBL NOB 90	58/ 052/11-C	Krka, d.d., Novo mesto, Novo město, Slovinsko

0122685	PRESTARIUM NEO COMBI 5MG/1,25MG TBL FLM 30	58/ 502/06-C	Les Laboratoires Servier, Suresnes cedex, Francie
0122690	PRESTARIUM NEO COMBI 5MG/1,25MG TBL FLM 90(3X30)	58/ 502/06-C	Les Laboratoires Servier, Suresnes cedex, Francie
0162008	PRESTARIUM NEO COMBI 10MG/2,5MG TBL FLM 30	58/ 215/09-C	Les Laboratoires Servier, Suresnes cedex, Francie
0162012	PRESTARIUM NEO COMBI 10MG/2,5MG TBL FLM 90(3X30)	58/ 215/09-C	Les Laboratoires Servier, Suresnes cedex, Francie

*Pozn. * Změna držitele rozhodnutí o registraci – původní držitel rozhodnutí o registraci - Krka Polska, Sp. z o.o., Varšava, Polsko. Uvedené kódy přípravků mohli být uváděny na trh do 31. 10. 2018.*

Ústav Ministerstvu poskytl údaje o dodávkách výše uvedených léčivých přípravků do lékáren a zdravotnických zařízení (viz tabulka níže) a údaje týkající se případného vývozů či distribuce přípravků do zahraničí.

Kód SÚKL	**Název léčivého přípravku Doplněk názvu**	**Průměrné měsíční dodávky do lékáren a zdravotnických zařízení za období 5/2018 – 4/2019**
0147553	GLEPERIL COMBI 4MG/1,25MG TBL NOB 30	635
0186049	GLEPERIL COMBI 4MG/1,25MG TBL NOB 90	1334
0144656	PERINALON COMBI 4MG/1,25MG TBL NOB 100 I	495
0165069	PERINPA 8 MG/2,5 MG 8MG/2,5MG TBL NOB 30	673
0165073	PERINPA 8 MG/2,5 MG 8MG/2,5MG TBL NOB 90	1009
0126013*	PRENEWEL 2MG/0,625MG TBL NOB 30 II	2434
0161623*	PRENEWEL 8MG/2,5MG TBL NOB 30	3786
0161627*	PRENEWEL 8MG/2,5MG TBL NOB 90	2233
0126031*	PRENEWEL 4MG/1,25MG TBL NOB 30 II	9386
0126035*	PRENEWEL 4MG/1,25MG TBL NOB 90 II	5000
0229957	PRENEWEL 8MG/2,5MG TBL NOB 90	25

0122685	PRESTARIUM NEO COMBI 5MG/1,25MG TBL FLM 30	3744
0122690	PRESTARIUM NEO COMBI 5MG/1,25MG TBL FLM 90(3X30)	**27401**
0162008	PRESTARIUM NEO COMBI 10MG/2,5MG TBL FLM 30	2046
0162012	PRESTARIUM NEO COMBI 10MG/2,5MG TBL FLM 90(3X30)	**17564**

Ústav dále Ministerstvu předložil data, z nichž vyplývá, že léčivý přípravek PRESTARIUM NEO COMBI 10MG/2,5MG TBL FLM 90 byl předmětem vývozu či distribuce do zahraničí. Z těchto údajů vyplývá, že do lékáren resp. zdravotnickým zařízením v České republice bylo v období od května 2018 do dubna 2019 dodáno celkem 210 769 balení a zahraničním odběratelům bylo dodáno 13 053 balení léčivého přípravku PRESTARIUM NEO COMBI, 10MG/2,5MG TBL FLM 90, tudíž vývoz do zahraničí tak v tomto období činil takřka 6 % z celkových dodávek do České republiky.

Na základě výše uvedených údajů Ústav vyhodnotil, že aktuální zásoba výše uvedených léčivých přípravků vzájemně nahraditelných vzhledem ke svým léčebným vlastnostem již dostatečně nepokrývá aktuální potřeby pacientů v České republice. Ústav došel k závěru, že nedostatek léčivých přípravků PRESTARIUM NEO COMBI 10MG/2,5MG by ohrozil dostupnost a účinnost léčby pacientů s esenciální hypertenzí v České republice s přímým dopadem na ochranu zdraví obyvatelstva a významným ovlivněním poskytování zdravotních služeb.

Ministerstvo posoudilo informace předané Ústavem a uvádí následující:

Léčivé přípravky PRESTARIUM NEO COMBI 10MG/2,5MG patří do farmakoterapeutické skupiny – perindopril a diuretika; ATC kód: C09BA04. Léčivé přípravky PRESTARIUM NEO COMBI 10MG/2,5MG jsou kombinované přípravky obsahující argininovou sůl *perindoprilu*, inhibitoru angiotenzin konvertujícího enzymu, a *indapamid*, derivát sulfonamidu s indolovým kruhem.

Léčivé přípravky PRESTARIUM NEO COMBI 10MG/2,5MG jsou dle souhrnu údajů o přípravku indikovány jako substituční terapie k léčbě esenciální hypertenze u pacientů, kteří jsou již kontrolováni *perindoprilem* a *indapamidem*, podávaným současně v téže dávce. Jejich farmakologické vlastnosti vyplývají z vlastností jejich jednotlivých složek, k nimž je třeba přidat vlastnosti vyplývající z aditivního synergického účinku obou složek přípravku, jsou-li spolu v kombinaci. Léčivé přípravky PRESTARIUM NEO COMBI 10MG/2,5MG se užívají v dávce 1 tableta denně, nejlépe ráno před jídlem.

Perindopril je inhibitor angiotenzin konvertujícího enzymu (inhibitor ACE), který konvertuje angiotenzin I na vazokonstriktor angiotenzin II; konvertující enzym současně stimuluje sekreci aldosteronu kůrou nadledvin, a stimuluje degradaci bradykininu, vazodilatátoru, na inaktivní heptapeptidy. Z toho vyplývá snížení sekrece aldosteronu; zvýšení plazmatické aktivity reninu, přičemž aldosteron již neuplatňuje svou negativní zpětnou vazbu; pokles celkové periferní

rezistence s preferenčním účinkem na cévní řečiště ve svalech a ledvinách, aniž by tento pokles byl doprovázen při dlouhodobé léčbě retencí soli a vody nebo reflexní tachykardií. Antihypertenzní účinek *perindoprilu* se projevuje rovněž u osob s nízkou nebo normální plazmatickou koncentrací reninu. *Perindopril* účinkuje prostřednictvím svého aktivního metabolitu, perindoprilátu. Ostatní metabolity jsou inaktivní. *Perindopril* snižuje srdeční práci vazodilatačním účinkem na žíly, který je pravděpodobně způsoben změnami v metabolismu prostaglandinů: snížení preloadu; snížením celkové periferní rezistence: snížení afterloadu. Jeho bezpečnost, účinnost a velmi dobrá tolerance je ověřena u hypertenze, srdečního selhání, dokumentované ischemické choroby srdeční, stavů po cévní mozkové příhodě či infarktu myokardu či prevenci kardiovaskulárního postižení.

Indapamid je derivát sulfonamidů s indolovým kruhem, farmakologicky příbuzný thiazidovým diuretikům. *Indapamid* inhibuje reabsorpci sodíku v kortikálním dilučním segmentu. Zvyšuje vylučování sodíku a chloridů močí a v menší míře i vylučování draslíku a hořčíku, čímž zvyšuje objem.

Fixní kombinace *perindoprilu* s *indapamidem* má široké klinické použití a její využití u nemocných s ledvinným onemocněním vede jak ke snížení krevního tlaku, tak k příznivému ovlivnění ledvinných komplikací a má antihypertenzní účinek.

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. Je vhodné používat dlouhodobě působící antihypertenziva s podáváním 1x denně a dostatečným 24hodinovým účinkem. Léčba má být zahajována postupně nízkými dávkami antihypertenziv, a to buď v monoterapii nebo i kombinací léčiv.

Léčivé přípravky PRESTARIUM NEO COMBI 10MG/2,5MG obsahují *perindopril* ve formě argininové soli perindoprilu (*perindopril arginin*), přičemž ostatní registrované a obchodované léčivé přípravky v ATC skupině *C09BA04 – ACE inhibitory a diuretika; perindopril a diuretika* obsahují terc-butylaminovou sůl perindoprilu (*perindopril erbumin*)

Perindopril arginin je oproti formě *perindopril erbuminu* přibližně o 50 % stabilnější, z čehož plyne i prodloužení možné doby skladovatelnosti (z 2 na 3 roky). Bioekvivalenční studií bylo prokázáno, že *perindopril arginin* v dávkách 5 – 10 mg/den odpovídá 4 – 8 mg/den *perindopril erbuminu*. Mezi oběma formami nebyl přitom zjištěn jakýkoliv rozdíl ve smyslu farmakokinetiky a účinnosti či snášenlivosti.

V ATC skupině *C09BA04 – ACE inhibitory a diuretika; perindopril a diuretika*, jsou registrovány a obchodovány další léčivé přípravky obsahující kombinaci léčivých látek *perindopril* a *indapamid,* které jsou vzhledem k dávce obou léčivých látek vzájemně zaměnitelné.

Z údajů, které Ústav Ministerstvu poskytl, je zřejmé, že léčivý přípravek PRESTARIUM NEO COMBI 10MG/2,5MG TBL FLM 90 má mezi zaměnitelnými léčivými přípravky dodávanými do lékáren a zdravotnických zařízení majoritní podíl.

Kód SÚKL	Název léčivého přípravku Doplněk názvu	Průměrné měsíční dodávky do lékáren a zdravotnických zařízení za období 5/2018 – 4/2019
0165069	PERINPA 8 MG/2,5 MG 8MG/2,5MG TBL NOB 30	673
0165073	PERINPA 8 MG/2,5 MG 8MG/2,5MG TBL NOB 90	1009
0161623*	PRENEWEL 8MG/2,5MG TBL NOB 30	3786
0161627*	PRENEWEL 8MG/2,5MG TBL NOB 90	2233
0229957	PRENEWEL 8MG/2,5MG TBL NOB 90	25
0162008	PRESTARIUM NEO COMBI 10MG/2,5MG TBL FLM 30	2046
0162012	PRESTARIUM NEO COMBI 10MG/2,5MG TBL FLM 90(3X30)	**17564**

Léčivé přípravky PRESTARIUM NEO COMBI 10MG/2,5MG 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.

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 PRESTARIUM NEO COMBI 10MG/2,5MG by mohla být

ohrožena dostupnost a účinnost léčby pacientů v České republice s ohledem na jejich významnost při poskytování zdravotní péče.

Na základě výše uvedeného Ministerstvo po projednání s Ústavem vydává toto opatření obecné povahy o zařazení léčivých přípravků PRESTARIUM NEO COMBI 10MG/2,5MG 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 PRESTARIUM NEO COMBI 10MG/2,5MG, 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.

P o u č e n í :

Proti opatření obecné povahy nelze v souladu s ustanovením § 173 odst. 2 správního řádu podat opravný prostředek. Opatření obecné povahy nabývá účinnosti dnem následujícím po dni jeho vyvěšení. Do opatření obecné povahy a jeho odůvodnění může podle ustanovení § 173 odst. 1 in fine správního řádu nahlédnout každý u správního orgánu, který opatření vydal.

OTISK ÚŘEDNÍHO RAZÍTKA

Mgr. Daniela Rrahmaniová
vedoucí oddělení léčiv
a zdravotnických prostředků

Vyvěšeno dne: 3. července 2019