



MINISTERSTVO ZDRAVOTNICTVÍ

Praha 5. února 2020
Č. j.: MZDR 5259/2020-2/OLZP
Sp. zn. OLZP: S3/2020



MZDRX018Y05Q

PŘEDBĚŽNÉ 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“) a dále v souladu s ustanovením § 174 odst. 1 ve spojení s ustanovením § 61 odst. 1 správního řádu

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
0027698	TAMIFLU 75MG CPS DUR 10	EU/1/02/222/001	Roche Registration GmbH, Grenzach- Wyhlen, Německo
0027170	KALETRA 200MG/50MG TBL FLM 120	EU/1/01/172/004	AbbVie Deutschland GmbH & Co.KG, Ludwigshafen, Německo
0167417	NORVIR 100MG TBL FLM 1X30	EU/1/96/016/005	AbbVie Deutschland GmbH & Co.KG, Ludwigshafen, Německo

(samostatně dále jen „léčivý přípravek TAMIFLU“, „léčivý přípravek KALETRA“ a „léčivý přípravek NORVIR“ nebo společně jen „léčivé přípravky TAMIFLU, KALETRA a NORVIR“).

Odůvodnění:

I.

Na začátku prosince 2019 se objevil v čínské provincii Chu-pej nový typ koronaviru označovaný jako „nový koronavirus“, označovaný jako 2019-nCov, případně také jako wuchanský koronavirus.

Označení *koronavirus* se používá pro jakýkoli virus patřící do podčeledi *Coronaviridae*. Jde o souhrnné označení pro čtyři čeledi virů, které způsobují onemocnění u zvířat a lidí s různým stupněm závažnosti. Název je odvozen od charakteristického uspořádání povrchových struktur lipidového obalu virů ve tvaru sluneční korony. Může způsobit běžné obtíže, jako je nachlazení, kašel, dýchací obtíže, teploty, ale také smrtící choroby, jako je dýchací onemocnění zvané těžký akutní respirační syndrom (SARS; Severe Acute Respiratory Syndrome) či infekci MERS (Middle East Respiratory Syndrome).

Pro infekci 2019-nCoV není aktuálně doporučena žádná specifická antivirová léčba. Základem je symptomatická léčba, která zmírňuje příznaky této infekce. K podpůrné léčbě se využívají běžně dostupné léčivé přípravky. Světová zdravotnická organizace (WHO) zdůrazňuje, že se dá léčit množství symptomů této nemoci. Léčba je vždy individuální a vychází z konkrétních potřeb pacienta.

Vzhledem ke skutečnosti, že koronavirus 2019-nCoV se již rozšířil do dalších států světa, přijala Česká republika prostřednictvím Ministerstva některá ochranná opatření ve smyslu zákona č. 258/2000 Sb., o ochraně veřejného zdraví a o změně některých souvisejících zákonů, ve znění pozdějších předpisů, kterými směřuje k zamezení zavlečení koronaviru 2019-nCoV do České republiky. Těmito ochrannými opatřeními jsou:

- ochranné opatření ze dne 27. 1. 2020, č. j. MZDR 3581/2020/NH, kterým se ukládá Letišti Praha, a.s., se sídlem K letišti 1019/6, Ruzyně, 161 00 Praha 6, IČO: 28244532, povinnost zajistit, aby posádky letů přistávajících na Letišti Václava Havla Praha poskytly cestujícím informace v rozsahu letáku Státního zdravotního ústavu „Co dělat, pokud cestujete z oblasti nákazy novým koronavirem a objeví se u vás teplota, kašel nebo dušnost?“, který se nachází v prostorách letiště a zároveň se mu ukládá povinnost zajistit, aby posádky letů přistávajících na Letišti Václava Havla Praha upozornily cestující vykazující příznaky respiračního onemocnění, aby neopouštěli prostor letiště a vyhledali stálou lékařskou službu na letišti;
- ochranné opatření ze dne 3. 2. 2020, č. j. MZDR 4618/2020-1/MIN/KAN, kterým se zakazuje všem leteckým dopravcům provozujícím přímé mezinárodní lety s cestujícími na palubě letadla z Čínské lidové republiky na všechna mezinárodní letiště na území České republiky s účinností od neděle dne 9. února 2020 tyto lety nadále provádět, a to do odvolání tohoto ochranného opatření.

Aktuálně je presumována možnost využít kombinaci léčivých přípravků pro léčbu infekcí vyvolaných virem lidské imunodeficiency (HIV-1) a léčivého přípravku k léčbě chřipky. Přestože jsou zatím dostupné pouze omezené výsledky týkající se účinnosti této kombinací léčby, přistoupilo s ohledem na předpokládaný epidemiologický vývoj Ministerstvo k tomu, že zařazuje léčivé přípravky TAMIFLU, KALETRA a NORVIR na Seznam, zejména

s ohledem na předpokládanou zvýšenou poptávku po těchto léčivých přípravcích v zahraničí a současně s ohledem na zachování dostupnosti předmětných přípravků pro terapii v registrovaných indikacích pro pacienty v České republice. Jedná se o léčivé přípravky TAMIFLU, KALETRA a NORVIR.

Na základě výše uvedeného vyzvalo dne 3. 2. 2020 Ministerstvo Státní ústav pro kontrolu léčiv (dále jen „Ústav“), aby bezodkladně předal Ministerstvu podklady k posouzení dostupnosti léčivých přípravků TAMIFLU, KALETRA a NORVIR ve smyslu ustanovení § 77c zákona o léčivech.

Dne 5. 2. 2020 obdrželo Ministerstvo od Ústavu vyžádané sdělení k ohrožení dostupnosti léčivých přípravků TAMIFLU, KALETRA a NORVIR, a to včetně podkladů a informací, kterými Ústav disponuje.

II.

Ústav ve svém sdělení ze dne 4. 2. 2020, doručeném Ministerstvu dne 5. 2. 2020, č.j. sukl31440/2020, založeném do spisu pod č.j. MZDR 5259/2020-1/OLZP, uvedl, že obdržel podnět od Oddělení léčiv a zdravotnických prostředků Ministerstva dne 3. 2. 2020 s žádostí o posouzení dostupnosti léčivých přípravků TAMIFLU, KALETRA a NORVIR s ohledem na globální epidemiologickou situaci výskytu koronavirové infekce.

Ústav ve svém sdělení předal Ministerstvu data o průměrných měsíčních dodávkách léčivých přípravků TAMIFLU, KALETRA a NORVIR do lékáren a poskytovatelům zdravotních služeb za období leden 2019 a prosinec 2019:

Kód SÚKL	Název léčivého přípravku Doplněk názvu	Průměrné měsíční dodávky do lékáren a poskytovatelům zdravotních služeb
0027698	TAMIFLU 75MG CPS DUR 10	1.210
0027170	KALETRA 200MG/50MG TBL FLM 120	46
0167417	NORVIR 100MG TBL FLM 1X30	141

Ústav zároveň požádal držitele rozhodnutí o registraci léčivých přípravků TAMIFLU, KALETRA a NORVIR o sdělení informací o aktuálním stavu zásob předmětných léčivých přípravků.

Zástupce držitele rozhodnutí o registraci léčivého přípravku TAMIFLU, společnost ROCHE s.r.o., se sídlem Sokolovská 685/136f, Karlín, 186 00 Praha 8, IČO: 49617052, sdělil Ústavu, že aktuální zásoba léčivého přípravku TAMIFLU činila ke dni 3. 2. 2020 celkem 34.013 balení. Uvedené množství odpovídá spotřebě přibližně na 28 měsíců.

Držitelé rozhodnutí o registraci léčivého přípravku KALETRA a léčivého přípravku NORVIR nereagovali ani na opakovanou výzvu, aktuální zásoba těchto léčivých přípravků tak není známa.

Ústav dále předložil Ministerstvu informace týkající se distribuce léčivých přípravků TAMIFLU, KALETRA a NORVIR do zahraničí, a to za období leden 2019 až prosinec 2019.

Kód SÚKL	Název léčivého přípravku Doplněk názvu	Dodávky do lékáren a zdravotnických zařízení	Distribuce do zahraničí
0027698	TAMIFLU 75MG CPS DUR 10	14.523	0 (0 %)
0027170	KALETRA 200MG/50MG TBL FLM 120	557	407 (42 %)
0167417	NORVIR 100MG TBL FLM 1X30	1.700	0 (0 %)

Ústav dospěl k závěru, že vzhledem k nepredikovatelnému vývoji epidemiologické situace a zajištění potřeb léčby pacientů infikovaných koronavirem v České republice, lze předpokládat, že v případě zvýšené potřeby nejsou aktuální zásoby léčivých přípravků TAMIFLU, KALETRA a NORVIR již dostatečné pro pokrytí potřeb pacientů v České republice. Nedostatkem výše uvedených léčivých přípravků by byla ohrožena dostupnost a účinnost léčby pacientů v České republice s přímým dopadem na ochranu zdraví obyvatelstva a významným ovlivněním poskytování zdravotních služeb. Léčivé přípravky TAMIFLU, KALETRA a NORVIR jsou nenahraditelné pro poskytování zdravotních služeb a jsou tak naplněny podmínky dle ustanovení § 77c odst. 1 zákona o léčivech pro jejich zařazení na Seznam.

III.

Ministerstvo vyhodnotilo předmětné léčivé přípravky a uvádí následující:

Podle aktuálně platného souhrnu údajů o přípravku patří léčivý přípravek TAMIFLU do farmakoterapeutické skupiny – imunosupresiva, inhibitory kalcineurinu, ATC kód: L04AD02.

Léčivý přípravek TAMIFLU je indikován k léčbě chřipky (k léčbě dospělých a dětí, včetně novorozenců narozených v termínu, u kterých se projeví příznaky typické pro chřipku v době jejího výskytu v okolní populaci), přičemž účinnost byla prokázána v případě, že léčba byla zahájena během dvou dnů po nástupu příznaků.

Léčivý přípravek TAMIFLU je dále indikován k prevenci chřipky:

- Postexpoziční prevence u jedinců ve věku 1 roku nebo starších po kontaktu s klinicky diagnostikovaným případem infekce v době, kdy je virus chřipky přítomen v populaci.
- Odpovídající použití přípravku TAMIFLU pro prevenci chřipky by mělo být založeno na individuálním přístupu – v závislosti na konkrétních podmínkách a s ohledem na možnou ochranu určitých skupin pacientů. Ve výjimečných situacích (např. v případě, když se neshoduje kmen viru přítomný v populaci s kmenem

použitým pro přípravu vakcíny, a v okamžiku pandemie) by měla být zvážena možnost sezónní prevence u jedinců ve věku jednoho roku a starších.

- Přípravek TAMIFLU je v průběhu propuknutí chřipkové pandemie indikován pro prevenci chřipky po kontaktu s infikovaným jedincem u dětí mladších 1 roku.

Léčivý přípravek TAMIFLU obsahuje léčivou látku *oseltamivir fosfát*, což je proléčivo účinného metabolitu *oseltamivir karboxylátu*. Účinný metabolit je selektivní inhibitor enzymů neuraminidázy chřipkového viru, což jsou glykoproteiny nacházející se na povrchu viru. Aktivita virového enzymu neuraminidázy je důležitá jak pro průnik viru do dosud neinfikovaných buněk, tak pro uvolnění již dříve zformovaných virových částic z infikovaných buněk a pro následné rozšíření infekčního viru v těle.

Podle aktuálně platného souhrnu údajů o přípravku patří léčivý přípravek KALETRA do farmakoterapeutické skupiny – antivirotika pro systémové užití, antivirotika k léčbě infekce HIV, kombinace, ATC kód: J05AR10.

Léčivý přípravek KALETRA je indikován v kombinaci s dalšími antiretrovirými přípravky pro léčbu infekcí vyvolaných virem lidské imunodeficiencie (HIV-1) dospělých, dospívajících a dětí ve věku od 14 dnů. U pacientů, kteří už byli léčeni inhibitorem proteázy, má volba přípravku KALETRA vycházet ze znalosti individuální virové rezistence a z informací o předchozí terapii v pacientově anamnéze.

Léčivý přípravek KALETRA obsahuje kombinaci dvou léčivých látek – *lopinavir* (80 mg) a *ritonavir* (20 mg). *Lopinavir* je inhibitor retrovirových proteáz vykazující in vitro účinek na HIV-1 a HIV-2. Po perorálním podání závisí míra vstřebávání na přítomnosti jídla, na jeho tučnosti a na použité lékové formě (tučné jídlo zvyšuje vstřebávání *lopinaviru* obsaženého v lékové formě tobolek o 97 % a *lopinaviru* obsaženého v lékové formě roztoku o 130 %).

Lopinavir se extenzivně biotransformuje již ve fázi vstřebávání ve střevě a dále v játrech oxidázou CYP3A4 na neúčinné metabolity. Jeho biotransformaci inhibuje *ritonavir*, který tak optimalizuje farmakokinetické vlastnosti *lopinaviru* (zvyšuje jeho minimální plazmatické koncentrace až 20x).

Podle aktuálně platného souhrnu údajů o přípravku patří léčivý přípravek NORVIR do farmakoterapeutické skupiny – antivirotika pro systémovou aplikaci, inhibitory proteáz, ATC kód: J05AE03

Léčivý přípravek NORVIR indikován v kombinaci s dalšími antiretrovirými přípravky pro léčbu pacientů infikovaných HIV-1 (dospělí a děti ve věku 2 let a starší).

Léčivý přípravek NORVIR obsahuje léčivou látku *ritonavir*. *Ritonavir* se uplatňuje v kombinační léčbě s dalšími antiretrovirými přípravky při optimalizaci farmakokinetiky. *Ritonavirem* indukované vystupňování farmakokinetiky vychází z působení *ritonaviru*, jakožto silného inhibitoru metabolismu zprostředkovaného CYP3A. Stupeň zvýšení závisí na cestě, kterou je daný současně užívaný proteázový inhibitor metabolizován a na zásahu současně užívaného proteázového inhibitoru do metabolismu *ritonaviru*. Maximální inhibice

metabolismu současně užívaného proteázového inhibitoru je obecně dosaženo při užití *ritonaviru* v dávkách od 100 mg denně do 200 mg dvakrát denně a závisí na současně užívaném proteázovém inhibitoru. Současně je *ritonavir* antiretrovirovou léčivou látkou. *Ritonavir* je perorálně účinný peptidomimetický inhibitor aspartyl proteáz HIV-1 a HIV-2. Inhibice HIV proteázy znemožňuje enzymu zpracovat polyproteinový prekurzor gag-pol, což vede k produkci HIV partikulí nezralé morfologie, které nejsou schopné zahájit další cykly infekce. *Ritonavir* působí selektivně na HIV proteázy a je jen slabě účinný na lidské aspartyl proteázy. *Ritonavir* byl prvním proteázovým inhibitorem (schválen v roce 1996), jehož účinnost byla prokázána ve studii s klinickými výstupy. Nicméně z důvodu schopnosti *ritonaviru* působit inhibičně na metabolismus, je v klinické praxi užíván převážně k optimalizaci farmakokinetiky jiných proteázových inhibitorů.

Z výše uvedeného vyplývá, že léčivé přípravky TAMIFLU, KALETRA a NORVIR jsou významné pro poskytování zdravotních služeb v České republice.

IV.

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 zároveň vyhodnotilo i informace předané Ústavem. Předpokládané odhady zásob vycházejí z průměrných dodávek v období bez závažné epidemie chřipky a v případě léčivého přípravku KALETRA a léčivého přípravku NORVIR pouze ze stávajících indikací pro použití, proto Ministerstvo s přihlédnutím k aktuální situaci týkající se šíření koronaviru 2019-nCov, aktuálním poznatkům o léčebných možnostech onemocnění a aktuálnímu stavu plošné chřipkové epidemie v České republice a rozhodlo podle ustanovení § 11 písm. q) zákona o léčivech tak, že při nedostatku léčivých přípravků TAMIFLU, KALETRA a NORVIR 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 TAMIFLU, KALETRA a NORVIR 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 TAMIFLU, KALETRA a NORVIR, 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.

Toto předběžné opatření obecné povahy je vzhledem k aktuálnímu stavu plošné epidemiologické situace chřipky a hrozbě zavlečení a šíření koronaviru 2019-nCov nezbytné pro zatímní úpravu poměrů. Zároveň s tímto předběžným opatřením obecné povahy vydalo Ministerstvo návrh opatření obecné povahy, č. j. MZDR 5259/2020-3/OLZP. Nabytím účinnosti opatření obecné povahy pominou právní účinky tohoto předběžného opatření obecné povahy, a to v souladu s ustanovením § 174 odst. 1 ve spojení s ustanovením § 61 odst. 3 správního řádu.

S ohledem na skutečnost, že toto předběžné opatření obecné povahy je vydáváno za účelem ochrany veřejného zdraví, které je ohroženo hrozící nedostatečnou zásobou léčivých přípravků uvedených ve výroku tohoto předběžného opatření obecné povahy, což vyplývá z výše uvedeného, byla v souladu s ustanovením § 173 odst. 1 věty čtvrté před středníkem správního řádu stanovena účinnost tohoto předběžného opatření obecné povahy na den následující od vyvěšení.

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 správního řádu nahlédnout každý u správního orgánu, který opatření vydal.

OTISK ÚŘEDNÍHO RAZÍTKA

v z. Mgr. Miroslava Linhartová
příkazem pověřena k zastupování
vedoucí oddělení léčiv
a zdravotnických prostředků
podepsáno elektronicky

Mgr. Daniela Rrahmaniová
vedoucí oddělení léčiv
a zdravotnických prostředků

Vyvěšeno dne: 5. února 2020