MINISTERSTVO ZDRAVOTNICTVÍ
Palackého náměstí 375/4, 128 01 Praha 2

Praha 14 . červenec 2023

Č. j.: MZDR 19110/2023-3/OLZP

MZDRX01OSRIY

ROZHODNUTÍ

Ministerstvo zdravotnictví (dále jen „Ministerstvo“) jako správní úřad příslušný podle § 11 písm. o) 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“) rozhodlo o tomto opatření:

I.

V zájmu ochrany veřejného zdraví v souvislosti s aktuálně probíhajícím šířením infekčních onemocnění za účelem zajištění dostupnosti léčivých přípravků významných pro poskytování zdravotní péče Ministerstvo v souladu s § 8 odst. 6 zákona o léčivech

d o č a s n ě p o v o l u j e

distribuci, výdej a používání neregistrovaného humánního **léčivého přípravku BENORAL, SUSPENSIÓN ORAL, 1 frasco de 100 ml**, držitel rozhodnutí o registraci ve Španělsku LABORATORIO REIG JOFRÉ, S.A., Gran Capitán, 10, 08970 Sant Joan Despí, Barcelona, Španělsko, s údaji uvedenými na vnějším a vnitřním obalu v jiném než českém jazyce (španělština), balení obsahuje 5 000 000 IU léčivé látky benzathin-fenoxymethylpenicilin (250 000 IU/5 ml), což odpovídá 1,981 definovaných denních dávek (DDD), léková forma: perorální suspenze, velikost balení: 100 ml (dále jen „léčivý přípravek BENORAL“).

Při distribuci, výdeji a používání léčivého přípravku BENORAL musí být splněny následující podmínky:

1. Léčivý přípravek BENORAL může být používán pouze v souladu s příbalovou informací.
2. Výdej léčivého přípravku BENORAL je vázán na lékařský předpis.
3. Poskytovatel zdravotních služeb oprávněný vydávat léčivé přípravky je povinen informovat pacienta, že mu byl předepsán a vydán neregistrovaný léčivý přípravek schválený k použití Ministerstvem a s balením předat českou verzi příbalové informace v tištěné podobě.
4. Společnost Olikla s.r.o., se sídlem náměstí Smiřických 42, 281 63 Kostelec nad Černými Lesy, IČO: 281 77 738 (dále jen „společnost Olikla s.r.o.“) zajistí dodání léčivého přípravku BENORAL do České republiky.

5. Společnost Olikla s.r.o. je povinna dodat Státnímu ústavu pro kontrolu léčiv (dále jen „Ústav“) český překlad příbalové informace léčivého přípravku BENORAL.
6. Společnost Olikla s.r.o. je povinna dodat Ústavu propouštěcí certifikáty šarží určených k dovozu do ČR.
7. Společnost Olikla s.r.o. je povinna připojit ke každému balení léčivého přípravku BENORAL Ústavem odsouhlasenou českou verzi příbalové informace v tištěné podobě.
8. Distributoři, kteří distribuují léčivý přípravek BENORAL poskytovatelům zdravotních služeb oprávněným vydávat léčivé přípravky, jsou povinni distribuovat každé balení s příbalovou informací v českém jazyce.
9. Ústav je povinen uveřejnit na svých internetových stránkách příbalovou informaci léčivého přípravku BENORAL v českém jazyce.
10. Distributoři léčivého přípravku BENORAL jsou povinni poskytovat Ústavu úplné a správné údaje o objemu distribuovaných balení tohoto léčivého přípravku dle § 77 odst. 1 písm. f) zákona o léčivech obdobně.

II.

Toto opatření nabývá účinnosti dnem jeho uveřejnění na úřední desce Ministerstva a **pozbývá účinnosti dne 1. 8. 2024**.

O d ů v o d n ě n í :

Dne 26. 6. 2023 si Ministerstvo vyžádalo odborné stanovisko Státního ústavu pro kontrolu léčiv (dále jen „Ústav“) ve smyslu § 8 odst. 6 zákona o léčivech ve věci dočasného povolení distribuce, výdeje a použití léčivého přípravku BENORAL registrovaného na Slovensku.

Dne 3. 7. 2023 obdrželo Ministerstvo vyžádané stanovisko Ústavu, č. j. sukl159766/2023.

Ústav ve svém stanovisku sdělil následující:

„Neregistrovaný léčivý přípravek BENORAL, SUSPENSIÓN ORAL, 1 frasco de 100 ml (dále jen „léčivý přípravek BENORAL“), držitel rozhodnutí o registraci: LABORATORIO REIG JOFRÉ, S.A., Gran Capitán, 10, 08970 Sant Joan Despí, Barcelona, Španělsko, je registrován národní registrací ve Španělsku, pod registračním číslem: 52008. Údaje na vnějším obalu a v příbalové informaci jsou ve španělském jazyce. S ohledem na skutečnost, že je léčivý přípravek registrován v zemi EU, považuje Ústav jeho jakost, účinnost a bezpečnost za dostatečně doloženou.“

Ústav obdržel grafický náhled vnějšího a vnitřního obalu a náhled příbalové informace pro pacienta ve španělském jazyce.

Společnost Olikla s.r.o. v materiálech dodaných Ústavu uvedla následující:

Jedno balení léčivého přípravku BENORAL obsahuje 5 000 000 IU léčivé látky benzathin-fenoxymethylpenicilin (250 000 IU/5 ml), což odpovídá 1,981 definovaných denních dávek (DDD), léková forma: perorální suspenze, velikost balení: 100 ml.

Dle předložené příbalové informace je léčivý přípravek BENORAL indikován k léčbě celkových a respiračních infekcí vyvolaných grampozitivními mikroorganismy citlivými na penicilin. K profylaxi revmatické horečky je indikován v případě, kdy není vhodná parenterální aplikace benzylpenicilinu, případně prokain-benzylpenicilinu. Dále je indikován k léčbě gonorrheální uretritidy.

Balení jsou opatřena ochrannými prvky, tedy prostředkem k ověření manipulace s obalem (ATD) a jedinečným identifikátorem (UI), který bude možné v podmínkách České republiky ověřit a vyřadit.

Prvním distributorem léčivého přípravku BENORAL bude na území České republiky společnost Olikla s.r.o.

Ústav ve stanovisku uvedl následující:

- Nabídka částečně vyhovuje výzvě Ministerstva k podávání návrhů na zajištění antibiotik, aktualizované dne 13. 1. 2023. Léčivý přípravek BENORAL se liší silou a velikostí balení.
- Registrovanými a obchodovanými léčivými přípravky v ATC skupině J01CE10 (benzathin-fenoxymethylpenicilin) v lékové formě perorální suspenze je léčivý přípravek OSPEN 0,4MIU/5ML POR SUS 150ML, kód SUKL: 0049549 a léčivý přípravek OSPEN 0,75MIU/5ML POR SUS 1X60ML, kód SUKL: 0214055 (dále jen „léčivé přípravky OSPEN“). Držitel rozhodnutí o registraci léčivých přípravků OSPEN nedisponuje žádnou zásobou těchto přípravků a předpokládá jejich obnovení uvádění na trh v České republice k 22. 12. 2023, respektive k 15. 9. 2023.
    - Jedno balení léčivého přípravku OSPEN 0,4MIU/5ML POR SUS 150ML obsahuje 12 000 000 IU léčivé látky benzathin-fenoxymethylpenicilin, tj. 4,755 definovaných denních dávek (DDD).
    - Jedno balení léčivého přípravku OSPEN 0,75MIU/5ML POR SUS 1X60ML obsahuje 9 000 000 IU léčivé látky benzathin-fenoxymethylpenicilin, tj. 3,564 DDD.
- Průměrné měsíční spotřeby léčivých přípravků OSPEN v roce 2022 činily přibližně 47 000 DDD.
- Nabízené množství léčivého přípravku BENORAL představuje zásobu přibližně na dva týdny s přihlédnutím k menšímu počtu DDD v balení v porovnání s registrovanými léčivými přípravky OSPEN.
- Ústav se s ohledem na výše uvedené domnívá, že případným rozhodnutím Ministerstva dočasně povolit distribuci, výdej a používání neregistrovaného léčivého přípravku BENORAL a stanovit mu podmínky úhrady z veřejného zdravotního pojištění, dojde k zajištění dostupnosti léčivých přípravků pro potřeby pacientů v České republice.

Ústav, v případě souhlasu Ministerstva s distribucí, výdejem a používáním léčivého přípravku BENORAL navrhl stanovit následující:

- povinnost distributora poskytovat Státnímu ústavu pro kontrolu léčiv úplné a správné údaje o objemu distribuovaných balení dle § 77 odst. 1 písm. f) zákona o léčivech,

- povinnost distributora dodat Ústavu český překlad příbalové informace pro pacienta,
- povinnost distributora dodat Ústavu propouštěcí certifikáty šarží určených k dovozu do ČR,
- povinnost distributorů, kteří distribuují léčivý přípravek BENORAL poskytovatelům zdravotních služeb oprávněným vydávat léčivé přípravky, přiložit českou verzi příbalové informace k dodávce v množství odpovídajícím počtu distribuovaných balení,
- povinnost distributora a Ústavu uveřejnit na svých internetových stránkách český překlad příbalové informace pro pacienta,
- vydávající lékárně povinnost informovat pacienta, že mu byl předepsán a vydán neregistrovaný léčivý přípravek schválený k použití Ministerstvem zdravotnictví,
- vydávající lékárně povinnost předat pacientovi českou verzi příbalové informace v tištěné podobě,
- omezit výdej léčivého přípravku BENORAL na lékařský předpis.

Závěrem Ústav doporučil povolit distribuci, výdej a používání léčivého přípravku BENORAL při dodržení podmínek výše uvedených. Při zacházení s dotčenými léčivými přípravky je nutné s výjimkou výše uvedených odlišností dodržovat ustanovení zákona o léčivech.

Po posouzení odborných podkladů a s přihlédnutím ke stanovisku Ústavu uvádí Ministerstvo následující:

Antibiotika, mezi něž je řazen i léčivý přípravek BENORAL, jsou nenahraditelnou součástí léčby infekčních onemocnění. Správně prováděná antibiotická léčba vede k prokazatelnému vyléčení řady infekcí. Antibiotickou léčbu je možné považovat za optimální pouze tehdy, splňuje-li kritéria antimikrobiální a klinické účinnosti, a současně je klinicky i epidemiologicky bezpečná.

Antimikrobiální účinnost je základním předpokladem úspěšné antibiotické léčby. Klinická účinnost antibiotik je ovlivňována mnoha faktory, a to zejména biologickou dostupností antibiotika v místě infekce v dostatečné koncentraci, a i v účinné formě, farmakokinetickými a farmakodynamickými vlastnostmi antibiotika, chováním původce infekce v organismu, jeho virulencí, povahou a dynamikou infekčního procesu.

Klinická bezpečnost používání antibiotik se týká závažných nežádoucích účinků. Specifickou vlastností antibiotik je ovlivňování normální mikroflóry člověka, která bývá při jejich léčebném či profylaktickém použití různou měrou zasažena. Tyto změny v ekosystému přirozené mikroflóry mohou být příčinou nežádoucích účinků, a to od mírných jako jsou gastrointestinální potíže, až po závažné např. jako je infekce vyvolaná Clostridium difficile.

Epidemiologickou bezpečnost antibiotik je nutné zohlednit při jejich každé indikaci. Antibiotika mohou ztrácet svoji účinnost v důsledku měnících se vlastností původců infekcí. Důvodem je antibiotická rezistence, což je schopnost mikroorganismů přežívat, růst nebo se množit bez ohledu na přítomnost antibiotika. Rezistence k určitému antibiotiku může být přirozenou vlastností daného mikroorganismu nebo může být získaná. Příčinou přirozené rezistence k antibiotiku je absence cílového místa jeho účinku. Příčinou získané rezistence je

mutace v genomu mikroorganismu, kterou si daný mikroorganismu vytvořil jako ochranu vůči danému antibiotiku.

Pro zajištění epidemiologické bezpečnosti antibiotik má zásadní význam vyloučení chybné, nevhodné a neoprávněné preskripce. Před zahájením terapie nebo profylaxe antibiotiky je nutné pečlivě zhodnotit, zda je jejich podání skutečně nezbytné. Konkrétní antibiotikum se optimálně volí po stanovení diagnózy, a to s přihlédnutím k jeho antibakteriálnímu spektru, ke klinickému stavu pacienta, epidemiologické situaci, regionální citlivosti předpokládaného původce, k toxicitě a snášenlivosti daného léčiva, a k mechanismu jeho účinku.

Bez ohledu na výše uvedené je základním předpokladem správné indikace antibiotika jeho dostupnost na trhu v České republice.

Od června 2022 došlo k postupnému přerušení dodávek léčivých přípravků obsahujících léčivou látku fenoxymethylpenicilin (léčivé přípravky z ATC skupiny J01CE02 – komerční názvy přípravků OSPEN, PENBENE, V-PENICILIN BPP v lékové formě tablet) a léčivou látku benzathin-fenoxymethylpenicilin (léčivé přípravky ATC skupiny J01CE10 – komerční název přípravků OSPEN v lékové formě perorální suspenze). Důvodem přerušení dodávek předmětných léčivých přípravků byly prvotně výrobní důvody a následně kapacitně-distribuční důvody. Léčivé látky fenoxymethylpenicilin a benzathin-fenoxymethylpenicilin jsou indikovány pro léčbu nezávažných infekcí vyvolaných streptokoky a Borellia spp. Jedná se zejména o infekce horních a dolních cest dýchacích (streptokokové tonsilitidy a faryngitidy), infekce kůže a měkkých tkání.

Z důvodu nedostupnosti penicilinových antibiotik museli lékaři předepisovat antibiotika jiného typu, což způsobilo jejich zvýšenou spotřebu, která se v konečném důsledku odrazila i na přerušení dodávek těchto nahrazujících antibiotik.

Celková spotřeba antibiotik se v sezóně 2022/2023 zvýšila z důvodu nárůstu infekčních onemocnění u dětí a dospělých. Nabídka antibiotik tak nedokázala pokrýt zvýšenou spotřebu a z toho důvodu bylo nahlášeno přerušení dodávek léčivých přípravků i z jiných skupin antibiotik (a to zejména z ATC skupin J01CR02, J01DC10, J01CA04 a částečně J01FA10).

S ohledem na stále se rozšiřující celosvětový problém s antibiotickou rezistencí je nezbytné, aby Česká republika měla dostatek účinných antibiotik, která však budou správně používána při poskytování zdravotních služeb, aby se nezvětšoval problém právě s antibiotickou rezistencí.

Léčivá látka *fenoxymethylpenicilin* je uvedena jako antibiotikum první volby pro léčbu komunitních bakteriálních respiračních infekcí v „Seznamu esenciálních antiinfektiv pro Českou republiku 2022“ (viz Věstník MZ ČR částka 8/2022). Proto zajištění dostupnosti léčivého přípravku BENORAL je důležité pro ochranu veřejného zdraví a schopnost léčit příslušná infekční onemocnění bezpečně a ekonomicky.

I vzhledem k informaci poskytnuté Ústavem (*„Držitel rozhodnutí o registraci léčivých přípravků OSPEN nedisponuje žádnou zásobou těchto přípravků a předpokládá jejich obnovení uvádění na trh v České republice k 22. 12. 2023, respektive k 15. 9. 2023.“*) považuje Ministerstvo za nezbytně nutné podpořit dostupnost léčivých přípravků s obsahem léčivé látky benzathin-fenoxymethylpenicilin pro malé děti, neboť v České republice v současnosti nejsou dostupné penicilinové sirupy.

Z tohoto důvodu Ministerstvo využilo nabídky na zabezpečení léčivého přípravku BENORAL, aby byla podpořena dostupnost léčivých přípravků obsahující esenciální antibiotikum.

Léčivý přípravek BENORAL je indikován k léčbě celkových a respiračních infekcí vyvolaných grampozitivními mikroorganismy citlivými na penicilin. K profylaxi revmatické horečky je indikován v případě, kdy není vhodná parenterální aplikace benzylpenicilinu, případně prokain-benzylpenicilinu. Dále je indikován k léčbě gonorrheální uretritidy.

Ministerstvo stanovilo následující podmínky a povinnosti:

- Léčivý přípravek BENORAL může být používán pouze v souladu s příbalovou informací, a to s ohledem na zajištění bezpečnosti při používání tohoto léčivého přípravku, tj. aby byl léčivý přípravek správně použit pacientem.
- Výdej léčivého přípravku BENORAL je vázán na lékařský předpis, a to s ohledem na zajištění bezpečnosti, neboť i registrované léčivé přípravky ze skupiny J01CE10 jsou vydávány pouze na lékařský předpis. Nadto je potřebné zdůraznit, že léčivý přípravek BENORAL je antibiotikum, tj. neměl by být nadužíván a používán by měl být pouze na základě rozhodnutí předepisujícího lékaře.
- Poskytovatel zdravotních služeb oprávněný vydávat léčivé přípravky je povinen informovat pacienta, že mu byl předepsán a vydán neregistrovaný léčivý přípravek schválený k použití Ministerstvem, a to za účelem zvýšení informovanosti pacienta, a současně předat českou verzi příbalové informace v tištěné podobě, obsahující veškeré potřebné informace potřebné ke správnému použití léčivého přípravku BENORAL.
- Společnost Olikla s.r.o. je povinna dodat Ústavu propouštěcí certifikáty šarží určených k dovozu do ČR. Tato povinnost byla stanovena za účelem kontroly jakosti a bezpečnosti léčivého přípravku BENORAL.
- Distributoři léčivého přípravku BENORAL jsou povinni poskytovat Ústavu úplné a správné údaje o objemu distribuovaných balení tohoto léčivého přípravku dle § 77 odst. 1 písm. f) zákona o léčivech obdobně.

Ministerstvo současně za účelem zabezpečení informovanosti pacientů stanovilo povinnost společnosti Olikla s.r.o. dodat Ústavu český překlad příbalové informace a povinnost Ústavu uveřejnit na svých internetových stránkách český překlad příbalové informace pro pacienta. Z téhož důvodu je společnost Olikla s.r.o. povinna připojit ke každému balení léčivého přípravku BENORAL Ústavem odsouhlasenou českou verzi příbalové informace v tištěné podobě, distributoři, kteří tento léčivý přípravek distribuují poskytovatelům zdravotních služeb oprávněným vydávat léčivé přípravky, jsou povinni distribuovat každé balení s příbalovou informací v českém jazyce a poskytovatel zdravotních služeb oprávněný vydávat léčivé přípravky je povinen při výdeji předat českou verzi příbalové informace v tištěné podobě .

Dále stanovilo Ministerstvo povinnost distributorům poskytovat Ústavu úplné a správné údaje o objemu distribuovaných balení léčivého přípravku BENORAL dle § 77 odst. 1 písm. f) zákona o léčivech obdobně, a v návaznosti na uvedení těchto léčivých přípravků do distribučního řetězce.

Vzhledem ke skutečnosti, že se jedná o zajištění léčivého přípravku s obsahem esenciálního antibiotika první volby pro léčbu komunitních bakteriálních respiračních infekcí, Ministerstvo dočasně povoluje distribuci, výdej a použití léčivého přípravku BENORAL při dodržení podmínek výše uvedených, a to ode dne jeho uveřejnění na úřední desce Ministerstva **do dne 1. 8. 2024**. Při zacházení s tímto léčivým přípravkem je nutné s výjimkou výše uvedených odlišností dodržovat ustanovení zákona o léčivech.

prof. MUDr. Vlastimil Válek, CSc., MBA, EBIR
místopředseda vlády a ministr zdravotnictví

Elektronický podpis - 13.7.2023
Certifikát autora podpisu :
Jméno : Prof. MUDr. Vlastimil Válek, CSc. MBA
Vydal : PostSignum Qualified CA 4
Platnost do : 25.1.2024 11:16:24-000 +01:00