



STÁTNÍ ÚSTAV
PRO KONTROLU LÉČIV

Šrobárova 48
100 41 Praha 10

Telefon: +420 272 185 111
Fax: +420 271 732 377

E-mail: posta@sukl.cz
Web: www.sukl.cz

ADRESÁT
**Orpha-Devel Handels und Vertriebs
GmbH
Wintergasse 85
A-3002 Purkersdorf
Rakousko**

ADRESA PRO DORUČENÍ
**Mgr. Petra Puldová
Budějovická 1782
252 28 Černošice**

Spisová zn.
sukls135785/2013

Vyřizuje/linka
Ing. Marcela Poláková / 784

Datum
9.1.2014

ROZHODNUTÍ

Státní ústav pro kontrolu léčiv se sídlem v Praze 10, Šrobárova 48 (dále jen „Ústav“), jako orgán příslušný k rozhodnutí podle § 34a odst. 3 zákona č. 378/2007 Sb., o léčivech a o změně některých souvisejících zákonů (zákon o léčivech), ve znění pozdějších předpisů, **rozhodl** v souladu s § 87 zákona č. 500/2004 Sb., správní řád, ve znění pozdějších předpisů (dále jen „správní řád“),

t a k t o :

Ústav vyhovuje odvolání ze dne 9.10.2013 podanému držitelem rozhodnutí o registraci:

Orpha-Devel Handels und Vertriebs GmbH

IČ:

ATU47002309

se sídlem: **Wintergasse 85, A-3002 Purkersdorf, Rakousko**

zastoupeným: **Mgr. Petrou Puldovou**

Datum narození:

18.7.1970

bytem: **Budějovická 1782, 252 28 Černošice**

(dále jen „účastník řízení“)

do rozhodnutí sp.zn. sukls135785/2013 ze dne 25.9.2013 o žádosti o nepozbytí platnosti registrace léčivého přípravku:

ESMOCARD LYO 2500 MG PRÁŠEK PRO KONCENTRÁT PRO PŘÍPRAVU INF.

lék. forma:

inf.plv.csl.

registrační číslo: **77/888/10-C**

podané dne **1.8.2013**

držitelem rozhodnutí o registraci:

Orpha-Devel Handels und Vertriebs GmbH

IČ:

ATU47002309

se sídlem: **Wintergasse 85, A-3002 Purkersdorf, Rakousko**

a výše uvedené rozhodnutí mění tak, že ke dni právní moci tohoto rozhodnutí se žádosti o nepozbytí platnosti registrace léčivého přípravku ESMOCARD LYO 2500 MG PRÁŠEK PRO KONCENTRÁT PRO PŘÍPRAVU INF., registrační číslo 77/888/10-C vyhovuje.

Odůvodnění

Dne 9.10.2013 bylo Ústavu doručeno odvolání ze dne 9.10.2013 podané účastníkem řízení do rozhodnutí sp.zn. sukls135785/2013 ze dne 25.9.2013 o žádosti o nepozbytí platnosti registrace léčivého přípravku:

ESMOCARD LYO 2500 MG PRÁŠEK PRO KONCENTRÁT PRO PŘÍPRAVU INF.

lék. forma:

inf.plv.csl.

registrační číslo: **77/888/10-C**

Účastník řízení namítá:

- a) Napadené rozhodnutí dle účastníka řízení vychází ze zcela nedostatečně a nesprávně zjištěného skutkového stavu a je vydáno v příkrém rozporu s ustanovením § 3 správního řádu. Ústav při vydání napadeného rozhodnutí vůbec nevzal v úvahu zásadní odborné důkazy a skutečnosti, rozhodné pro posouzení daného případu, a to pouze z toho formálního důvodu, že byly předloženy po stanovené lhůtě. V důsledku tohoto ryze formalistického přístupu je napadené rozhodnutí vydáno ve zřejmém rozporu s důkazy, jakož i se stanovisky odborných lékařských společností, které byly přitom Ústavu známy již před vydáním napadeného rozhodnutí. Řada těchto důkazů byla známa Ústavu z jeho úřední činnosti (konkrétně šlo například o stanoviska odborných společností, jmenovitě České společnosti anesteziologie, resuscitace a intenzivní medicíny ČLS JEP a Pracovní skupiny Akutní Kardiologie při České kardiologické společnosti ČLS JEP předložená v rámci žádosti o schválení specifického léčebného programu pro přípravek Esmolol-Amomed 2500 mg/10 ml). Všechny tyto důkazy přitom byly Ústavu známy z jeho úřední činnosti, a proto byl Ústav povinen tyto skutečnosti zohlednit jakožto podklady pro vydání napadeného rozhodnutí ve smyslu ustanovení § 50 odst. 1 správního řádu. Účastník řízení tyto skutečnosti Ústavu předložil. Pouze nedostupnost složky správního řízení v elektronické formě znemožnila účastníkovi řízení předložit tyto důkazy ve stanovené lhůtě.
- b) Ústav dle účastníka řízení napadené rozhodnutí založil na zcela nesprávném závěru, že léková forma - prášek pro koncentrát pro přípravu infuzního roztoku - se nejeví jako výhodná, ačkoliv právě tato léková forma má významné výhody spočívající ve vyšší bezpečnosti. Ústav přitom vůbec nevzal v úvahu, že léčivé přípravky ESMOCARD 100 MG/10 ML INJEKČNÍ ROZTOK a BREVIBLOC 10 MG/ML INJ SOL jsou určeny k zahájení aplikace v režimu tzv. k bolusového podání (zajistí jen rychlý nástup účinku) a nikoliv ke kontinuální infuzi - tedy léčebné - aplikaci.
- Léčivá látka esmolol se vyznačuje rychlým nástupem účinku (cca 2 minuty) a jeho rychlým odezněním po ukončení aplikace (biologický poločas eliminace cca 9 minut). Z těchto důvodů je esmolol vhodný pro akutní život ohrožující stavy jako jsou např. supraventrikulární tachyarytmie. Po počáteční aplikaci bonusu a titrací rychlosti infuze (s ohledem na tělesnou hmotnost pacienta a další případné faktory) se infuze aplikuje udržovací rychlostí. Na této rychlosti infuze (nedojde-li ke změně reakce pacienta nebo neobjeví-li se nežádoucí účinky) trvá aplikace po dobu max. 24 hodin podle pokynů uvedených v souhrnu údajů o přípravku. V případě potřeby lze infuzi ukončit a díky krátkému biologickému poločasu eliminace účinek i případný nežádoucí účinek odezní nejpozději do 30 minut. Tuto vlastnost nemá žádný jiný léčivý přípravek (obsahující jiný β -blokátor) dostupný na českém trhu.
- Při tělesné hmotnosti pacienta 80 kg a rychlosti udržovací infuze 200 μ g/kg/min činí „potřeba“ infuzního roztoku (dle doporučení příslušného souhrnu údajů o přípravku) za hodinu 96 ml a za 24 hodin 2304 ml. Takové množství, které odpovídá 9,6 lahviček o obsahu 10 ml za hodinu, respektive více než 200 lahviček o obsahu 10 ml za den je velmi nepraktické. Zdravotnický personál by tedy musel cca každých 6 minut otvírat lahvičku, vložit ji do perfuzoru a aplikovat, nebo by musel jednou za hodinu aplikovat do infuzního roztoku obsah 9,6 lahviček a po hodině tuto činnost opakovat, což již jen z hlediska časového zatížení ošetřujícího lékaře a JIP sestry jen obtížně představitelné. Stejná situace je v případě léčivého přípravku BREVIBLOC 10 MG/ML INJ SOL.

Léčivé přípravky ESMOCARD 100 MG/10 ML INJEKČNÍ ROZTOK a BREVIBLOC 10 MG/ML INJ SOL tak jsou určeny zejména pro jiné situace (aplikace ve formě injekčního bolusu, nebo aplikace v terénní praxi) a za obvyklých podmínek u hospitalizovaných pacientů nemohou předmětný přípravek nahradit.

- c) Ústav nevzal dle účastníka řízení v úvahu skutečnost, že léčivý přípravek ESMOCARD 2500 MG/10 ML KONCENTÁT PRO PŘÍPRAVU INFUZNÍHO ROZTOKU je nutno před aplikací naředit a bez tohoto naředění může jeho aplikace vyvolat smrt pacienta (zástavou srdce) nebo trvalou invaliditu pacienta (vznik srdeční nedostatečnosti nebo jiného poškození myokardu). Z tohoto důvodu je závěr o tom, že léková forma prášek pro koncentrát pro přípravu infuzního roztoku se nejeví jako výhodná, neboť příprava před použitím vyžaduje čas a je tím oddálena akutní aplikace léčiva, zcela chybný a ve zřejmém rozporu se skutečností, neboť v zásadě stejný čas ošetřujícího personálu je potřebný i v případě lékové formy koncentráту pro přípravu infuzního roztoku. Nadto argumentace případnou výhodou nebo nevýhodou je zcela nerozhodná, neboť i případná výhodnost (zřejmě pro ošetřující personál, což však v tomto případě vůbec nepřipadá v úvahu) nemůže převážit nad bezpečností terapie pro pacienta.

Léčivý přípravek ESMOCARD 2500 MG/10 ML KONCENTÁT PRO PŘÍPRAVU INFUZNÍHO ROZTOKU je nutno před aplikací naředit a bez tohoto naředění může jeho aplikace vyvolat okamžitou zástavu srdce. Právě z tohoto důvodu je léková forma prášek pro koncentrát pro přípravu infuzního roztoku výhodná a zásadně bezpečnější, když vylučuje riziko záměny s injekčním roztokem a tedy aplikaci koncentráту přímo pacientovi.

Ústav tak napadené rozhodnutí založil na názoru, že léková forma prášek pro koncentrát pro přípravu infuzního roztoku není výhodnější a nenahraditelná, a dokonce se nejeví jako výhodná, neboť příprava před použitím vyžaduje čas a je tím oddálena akutní aplikace léčiva. Tento závěr je zcela nesprávný, je založen na nedostatečně a chybně zjištěném skutkovém stavu a je ve zřejmém rozporu s důkazy uvedenými ve spisovém materiálu, jakož i se stanovisky odborných lékařských společností, které byly přitom Ústavu známy již před vydáním napadeného rozhodnutí.

- d) Výjimečné okolnosti dle účastníka řízení spočívají v tom, že holandská autorita v rámci registrace léčivého přípravku ESMOCARD 2500 MG/10 ML KONCENTÁT PRO PŘÍPRAVU INFUZNÍHO ROZTOKU uložila držiteli registračního rozhodnutí úkol/podmínku vyvinout a uvést na trh ve všech zemích EU (do dvou let) místo léčivého přípravku Esmocard 2500 mg/10 ml koncentrát pro přípravu infuzního roztoku takový přípravek, který by byl v jiné nezaměnitelné lékové formě, z důvodů bezpečnosti a zejména jeho nezaměnitelnosti s léčivým přípravkem Esmocard 100 mg/10 ml injekční roztok. Forma lyofilizátu byla shledána ze strany holandské autority přípustnou a žádanou. Proto držitel registračního rozhodnutí vyvinul a zaregistroval předmětný přípravek.

Účastník řízení ve snaze vyhovět holandské autoritě uvádí v zemích Evropské unie na trh předmětný přípravek. Účastník řízení plánuje pro plynulý přechod a zajištění dodávek k pacientům, pro které je tato akutní terapie jedinou alternativou, ponechat po dobu max. 6 měsíců v distribuční síti oba léčivé přípravky souběžně. Po této době má v úmyslu dovoz přípravku ESMOCARD 2500 MG/10 ML KONCENTÁT PRO PŘÍPRAVU INFUZNÍHO ROZTOKU ukončit a k dispozici zůstane pouze předmětný přípravek. Tím bude v plném rozsahu vyhověno požadavkům holandské autority.

Bohužel výrobní potíže administrativního rázu, které nastaly na konci roku 2012, posunuly výrobu předmětného přípravku a omezily výrobu přípravku ESMOCARD 2500 MG/10 ML KONCENTÁT PRO PŘÍPRAVU INFUZNÍHO ROZTOKU, který nebyl v České republice k dispozici od ledna 2013. Protože je tento

přípravek nenahraditelný, byla místo něj v rámci schváleného specifického léčebného programu dovážena do České republiky adekvátní náhrada, a to přípravek Esmolol-Amomed 2500 mg/10 ml.

Souhlas se specifickým léčebným programem byl podpořen i stanovisky odborných společností, jmenovitě České společnosti anesteziologie, resuscitace a intenzivní medicíny ČLS JEP a Pracovní skupiny Akutní Kardiologie při České kardiologické společnosti ČLS JEP, a to zejména proto, že v České republice neexistuje adekvátní náhrada za tento přípravek.

Ústav konstatuje:

K námitce a):

Dne 31.7.2013 podal účastník řízení žádost o nepozbytí platnosti registrace léčivého přípravku Esmocard Lyo 2500 MG Prášek pro koncentrát pro přípravu Inf. Roztoku, inf.plv.csl., reg. č. 77/888/10-C z důvodu aplikace ustanovení § 34a zákona o léčivech. Svou žádost odůvodňoval probíhající změnou NL/H/0779/001-003/II/012/G, ve které byl proveden clockstop, který zapříčinil zastavení výroby, následované nedostatkem výše uvedeného léčivého přípravku. Dne 12.9.2013 bylo účastníku řízení doručeno sdělení o ukončení zjišťování podkladů pro rozhodnutí ze dne 10.9.2013. Usnesením byla účastníku řízení stanovena lhůta 5 dnů k vyjádření se k podkladům pro rozhodnutí. Dne 23.09.2013 tedy 6 dnů po uplynutí lhůty k vyjádření, bylo Ústavu doručeno vyjádření účastníka řízení k podkladům pro rozhodnutí. Ústav nepřihlédl k opožděně podanému vyjádření, neboť v rámci zásady koncentrace řízení stanovil lhůtu pro vyjádření se k podkladům pro rozhodnutí, která činila 5 dní. Stanovením této lhůty nebyla porušena rovnost účastníků, neboť v daném řízení o žádosti je jediným účastníkem řízení, současně nebyl stanovením uvedené lhůty ohrožen účel řízení. Současně je nutné uvést, že správní řád obsahuje jak instituty, sloužící k prodloužení lhůty v případě, že účastník stanovenou lhůtu nedodrží, tak instituty upravující zvrácení promeškání lhůty. Jedná se zejména o žádost o prodloužení lhůty a navrácení v předešlý stav. Účastník řízení nevyužil při svém vyjádření ani jednoho z daných institutů a nebylo tedy povinností Ústavu přihlížet k podání, které bylo učiněno 6 dní po stanovené lhůtě.

K námitce b):

Ústav souhlasí s účastníkem řízení, že LP Brevibloc 10 mg/ml inj. roztok a Esmocard 100 mg/ml inj. roztok nejsou vhodné pro kontinuální podávání (vzhledem k nutné četnosti podání). Za vhodnou variantu pro kontinuální podání je považován LP Esmocard 2500 mg/10 ml koncentrát pro přípravu infuzního roztoku.

K námitce c):

Ústav souhlasí s účastníkem řízení, že jak u lékové formy koncentrát, tak i prášek pro přípravu koncentráту je nutný čas pro přípravu a tento čas není klíčovým pro posuzování výjimečnosti LP Esmocard LYO 2500 mg prášek pro koncentrát pro přípravu koncentráту. Ústav dále připouští, že použití prášku pro přípravu koncentráту se jeví bezpečnější než použití koncentráту, tak jak uvádí účastník řízení.

K námitce d):

Informace uvedené účastníkem řízení pod tímto bodem jsou považovány za klíčové a rozhodující pro doložení jedinečnosti LP přípravku Esmocard LYO 2500 mg prášek pro koncentrát pro přípravu infuzního roztoku. V případě stažení LP Esmocard 2500 mg/10 ml koncentrát pro přípravu infuzního roztoku z trhu, je nezbytné, aby byl přítomen LP Esmocard LYO 2500 mg prášek pro koncentrát pro přípravu infuzního roztoku – jako jediná varianta pro kontinuální podání účinné látky esmolol.

Ústav posoudil předložené odvolání a přezkoumal napadené rozhodnutí. Ústav zjistil, že na základě dokumentů předložených s odvoláním lze žádosti o nepozbytí platnosti registrace udělení výše uvedeného léčivého přípravku, v souladu s ustanovením § 34a odst. 3 zákona o léčivech vyhovět. Na základě tohoto posouzení Ústav rozhodl vyhovět odvolání v plném rozsahu. Vzhledem k tomu, že byly splněny podmínky stanovené v § 87 správního řádu, bylo rozhodnuto o odvolání tak, jak je uvedeno ve výroku tohoto rozhodnutí.

Poučení o odvolání

Proti tomuto rozhodnutí je možno podat podle § 81 a násl. správního řádu u Ústavu odvolání, a to ve lhůtě 15 dnů ode dne jeho doručení. O odvolání rozhoduje Ministerstvo zdravotnictví ČR.

Otisk úředního razítka

MUDr. Jana Mladá, v.r.
MUDr. Jana Mladá
vedoucí sekce registrací

Toto rozhodnutí nabylo právní moci dne 23.1. 2014

Vyhotoveno dne 4.2.2014

Za správnost: Nina Pokorná
Oddělení administrativní podpory