



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
IBSA PHARMA s.r.o.
IČO: 63674297

ZASTOUPEN

ADRESA PRO DORUČENÍ
Senovážné náměstí 1463/5, Nové
Město, Praha 1
PSČ: 110 00

Spisová zn.: sukl146696/2023
Č. jedn. sukl244136/2023

Vyřizuje/linka

Datum
10. 10. 2023

Vypraveno dnem předání k poštovní přepravě vyznačeným na obálce provozovatelem poštovní služby, dnem odeslání datové zprávy z datové schránky Státního ústavu pro kontrolu léčiv, v případě osobního doručení dnem předání adresátovi.

ROZHODNUTÍ

Státní ústav pro kontrolu léčiv, se sídlem v Praze 10, Šrobárova 48 (dále jen „Ústav“), jako orgán příslušný podle § 7 písm. b) zákona č. 40/1995 Sb., o regulaci reklamy a o změně a doplnění zákona č. 468/1991 Sb., o provozování rozhlasového a televizního vysílání, ve znění pozdějších předpisů, ve znění pozdějších předpisů, (dále jen „zákon o regulaci reklamy“) rozhodl v souladu s ustanovením 93 zákona č. 250/2016 Sb., o odpovědnosti za přestupky a řízení o nich, ve znění pozdějších předpisů (dále jen „zákon odpovědnosti za přestupky“), a v souladu s ustanovením § 67 zákona č. 500/2004 Sb., správní řád, ve znění pozdějších předpisů (dále jen „správní řád“) takto:

I)

Obviněný, obchodní společnost **IBSA PHARMA s.r.o., IČO: 63674297** (dále jen „obviněný“), se sídlem na adrese **Senovážné náměstí 1463/5, Nové Město, Praha 1, PSČ: 110 00**, (dále jen „obviněný“), se tímto rozhodnutím vydaným pod sp. zn. sukl146696/2023 a č. j. sukl244136/2023 **shledává vinným** ze spáchání ze spáchání přestupků ve formě vícečinného souběhu stejnorodého podle ustanovení:

1) § 8a odst. 2 písm. d) zákona o regulaci reklamy, který obviněný spáchal tím, že jako zadavatel reklamy porušil podmínky stanovené v § 5 odst. 4 zákona o regulaci reklamy, když dne 19. 5. 2021 zadal ke zpracování reklamu na humánní léčivý přípravek SYNTROXINE určenou odborné veřejnosti v podobě reklamního materiálu – brožury SYNTROXINE označené IBSA-SYN-001-2021/3 s názvem „*Syntroxine®*, *Měkké tobolky s levothyroxinem sodným. Měkká evoluce*“, která byla distribuována v počtu 945 kusů a která obsahovala tato tvrzení:

- na straně 1 tvrzení „*Absorpce měkkých tobolek s T4 Díky odolnosti vůči změnám pH a zlepšenému disolučnímu profilu oproti běžným tabletám může Syntroxine® snižovat variabilitu střevní absorpce i při změnách hodnotách pH v žaludku⁴⁻⁷*“;

- na str. 6 tvrzení „*ZÁVĚRY Tato studie ukázala, že při různých hodnotách pH je disoluce levothyroxinu ve formě měkkých tobolek konzistentnější (Syntroxine®) v porovnání s tabletami“ a „Není pravděpodobné, že by profil disoluce přípravku Syntroxine® byl ovlivněn změnou hodnoty pH, což zajišťuje konzistentní absorpci levothyroxinu“*;

- na straně 7 tvrzení „*Měkké tobolky Syntroxine® mohou poskytnout jistotu, že pacienti dostanou konzistentní dávky při malabsorpci T4 z nejrozličnějších příčin^{4,5,14}*“, „*Nedávná studie CONTROL Switch¹⁵ zjišťovala, zda změna lékové formy z tablet na měkké tobolky může u pacientů redukovat potřebu úpravy dávky spolu se zlepšením snášenlivosti a účinnosti. Retrospektivní analýza u 99 náhodně vybraných pacientů ukázala, že u většiny (51,5 %) nedošlo po změně lékové formy k žádné zdokumentované změně hodnot TSH ($p < 0,0001$). Navíc byla u 61,6 % pacientů léčených měkkými tobolkami hlášena lepší kontrola symptomů hypotyreózy. Výsledky studie podporují*

strategii změny lékové formy na měkké tobolky u pacientů, kteří mají zkušenosti s problémy se snášenlivostí nebo účinností u standardních tablet s T4“ a „Za pozornost stojí i malá klinická studie sledující vliv požití kávy na malabsorpci T4 z lékové formy tablet vs. měkkých tobolek Syntroxine®. U osmi pacientů, užívajících tablety, byla pozorována malabsorpce T4 způsobená pitím kávy. Jejich obvyklá medikace byla změněna z tablet na měkké tobolky Syntroxine® ve stejné dávce, užívané po dobu 6 měsíců. Z výsledků studie plyne, že vliv kávy na měkké tobolky je, ve srovnání s tabletami, zanedbatelný⁶“;

- na straně 8 tvrzení „ZÁVĚRY U přibližně dvou třetin pacientů s porušenou sekrecí žaludeční kyseliny bylo pro dosažení terapeutického cíle potřeba nižší dávky levothyroxinu ve formě měkkých tobolek Syntroxine® v porovnání s tabletami. Zatím ještě nedostatečně potvrzené zlepšení malabsorpce levothyroxinu z měkkých tobolek Syntroxine® dokládají také pozitivní výsledky získané u závažného případu gastroparézy vyvolané cukrovkou, která se zhoršila v průběhu těhotenství, jak uvedl Kim et al. v roce 2015¹⁴“, tvrzení „U pacientů se zjevnými nebo nerozpoznanými žaludečními poruchami by použití měkkých tobolek Syntroxine® mohlo pomoci dosáhnout terapeutických cílů bez zvyšování dávky levothyroxinu“, tvrzení „ZÁVĚRY Měkká tobolka Syntroxine® byla lepší ve srovnání s tabletami, s ohledem na absorpci T4 u zdravých dobrovolníků, jejichž žaludeční pH bylo zvýšeno podáním PPI. V jedné kazuistice Vita a Benvenga¹⁸ popisují zlepšení absorpce levothyroxinu u pacienta s Hashimotovou tyreoiditidou spojenou s hypotyreózou a užívajícího inhibitor protonové pumpy (pantoprazol), k němuž došlo po převedení pacienta z tablet na měkké tobolky Syntroxine®“ a tvrzení „Absorpce levothyroxinu z lékové formy měkkých tobolek se zdá být významně méně ovlivněna zvýšením pH z důvodu užívání PPI, než v případě tablet. Syntroxine® může být užitečnou volbou, pokud je problémem zhoršená absorpce levothyroxinu z tablet, protože změny pH v žaludku ji ovlivňují jen zanedbatelně“

- a na straně 9 tvrzení „Syntroxine® může být vhodnou lékovou formou pro tyto pacienty, protože léková forma měkké tobolky pravděpodobněji než T4 ve formě tablet, oboje sekvestrační mechanismus levothyroxinu ve střevním lumen, indukovaný fyzickou interakcí s molekulami, obsaženými např. v kávě^{6,8,19}. Ve skutečnosti u celiaků podíl aktivního levothyroxinu schopného absorpce může být redukován částečně nestrávenými látkami, které zadržují levothyroxin ve střevním lumen, což způsobuje potřebu navýšení dávky²⁰. Jak je doloženo v literatuře, bylo zvýšení dávky levothyroxinu nutné dokonce i v případech laktóзовé intolerance z důvodu silné rezistence k absorpci perorální tabletové formy levothyroxinu²¹“ a „Potenciální lék volby pro léčbu pacientů se zjevnou intolerancí lepku nebo laktózy a pro prevenci neúplné absorpce levothyroxinu v asymptomatických případech.“,

2) § 8a odst. 2 písm. d) zákona o regulaci reklamy, který obviněný spáchal ve formě pokračování v přestupku tím, že jako zadavatel reklamy porušil podmínky stanovené v § 5 odst. 4 zákona o regulaci reklamy, když zadal ke zpracování reklamu na humánní léčivý přípravek SYNTROXINE určenou odborné veřejnosti ve formě inzerce v časopise „Diabetologie, metabolismus, endokrinologie, výživa“, konkrétně:

- dne 8. 4. 2021 zadal ke zpracování reklamu v podobě inzerce označené kódem IBSA-SYN-002-2021/4 a nadepsané „Syntroxine, Váš spojenec v léčbě poruch štítné žlázy“, která byla uveřejněna na straně 7. supplementa 1, ročníku 24, 2021 a distribuována v počtu 2400 kusů a která obsahovala tvrzení „měkká tobolka odolná vůči změnám pH s vylepšeným systémem absorpce⁴⁻⁷“;
- dne 31. 5. 2021 zadal ke zpracování reklamu v podobě inzerce označené kódem SYN-003-2021/05 nadepsané „Syntroxine, Váš spojenec v léčbě poruch štítné žlázy“, která byla zveřejněna v čísle 2 na straně 44 a distribuována v počtu 2100 kusů a která obsahovala tvrzení „Absorpce měkkých tobolek. Díky odolnosti vůči změnám pH a zlepšenému disolučnímu profilu oproti běžným tabletám může Syntroxine® snižovat variabilitu střevní absorpce i při změněných hodnotách pH v žaludku²⁻⁵“;

- dne 2. 9. 2021 zadal ke zpracování reklamu v podobě inzerce označené kódem SYN-003-2021/05 nadepsané „*Syntroxine, Váš spojenec v léčbě poruch štítné žlázy*“, která byla zveřejněna v čísle 3 na straně 85 a distribuována v počtu 2100 kusů a která obsahovala tvrzení „*Absorpce měkkých tobolek. Díky odolnosti vůči změnám pH a zlepšenému disolučnímu profilu oproti běžným tabletám může Syntroxine® snižovat variabilitu střevní absorpce i při změnách hodnotách pH v žaludku²⁻⁵*“;
- dne 12. 12. 2021 zadal ke zpracování reklamu v podobě inzerce označené kódem SYN-003-2021/05 nadepsané „*Syntroxine, Váš spojenec v léčbě poruch štítné žlázy*“, která byla uveřejněna v čísle 4 na straně 151 a distribuována v počtu 2100 kusů a která obsahovala tvrzení „*Absorpce měkkých tobolek. Díky odolnosti vůči změnám pH a zlepšenému disolučnímu profilu oproti běžným tabletám může Syntroxine® snižovat variabilitu střevní absorpce i při změnách hodnotách pH v žaludku²⁻⁵*“;

3) § 8a odst. 2 písm. d) zákona o regulaci reklamy, který obviněný spáchal tím, že jako zadavatel reklamy porušil podmínky stanovené v § 5 odst. 4 zákona o regulaci reklamy, když dne 7. 10. 2021 zadal ke zpracování reklamu na humánní léčivý přípravek SYNTROXINE určenou odborné veřejnosti, konkrétně šlo o reklamní materiál v podobě letáku označeného IBSA-SYN-009-2021/10“, který byl rozšiřován ode dne 14. 10. 2021 v počtu 900 kusů a obsahoval tvrzení „*Absorpce měkkých tobolek. Díky odolnosti vůči změnám pH a zlepšenému disolučnímu profilu oproti běžným tabletám může Syntroxine® snižovat variabilitu střevní absorpce i při změnách hodnotách pH v žaludku²⁻⁵*“;

4) § 8a odst. 2 písm. d) zákona o regulaci reklamy, který obviněný spáchal tím, že jako zadavatel reklamy porušil podmínky stanovené v § 5 odst. 4 zákona o regulaci reklamy, když 16. 7. 2021 zadal ke zpracování reklamu na humánní léčivý přípravek SYNTROXINE určenou odborné veřejnosti, konkrétně šlo o reklamní materiál označený SYN-005-2021/6 v podobě dopisu zasílaného poštou odborníkům, nadepsaného na první straně „*Syntroxine® levothyroxinum natricum Váš přirozený spojenec v léčbě poruch štítné žlázy*“, který byl šířen dne 22. 7. 2021 v počtu 430 kusů a který obsahoval tvrzení „*Absorpce měkkých tobolek s T4 Měkké tobolky Syntroxine® prokázaly ve srovnání s běžnými tabletami odolnost vůči změnám pH a zlepšený disoluční profil. Díky tomu může Syntroxine® snižovat variabilitu střevní absorpce i při změnách hodnotách pH v žaludku⁴⁻⁷, způsobených například vlivem požití kávy¹⁰, současné léčby PPI5 nebo snížené compliance pacienta. Měkké tobolky mohou poskytnout jistotu, že pacienti dostanou konzistentní dávku T4 v případě malabsorpce z nejrůznějších příčin^{4,5,9} (např. intolerance laktózy nebo lepku^{6,8,10}, komorbidit nebo komedikace)*“;

5) § 8a odst. 2 písm. d) zákona o regulaci reklamy, který spáchal tím, že jako zadavatel reklamy porušil podmínky stanovené v § 5 odst. 4 zákona o regulaci reklamy, když 2. 6. 2021 zadal ke zpracování reklamu na humánní léčivý přípravek SYNTROXINE určenou odborné veřejnosti, konkrétně šlo o reklamní materiál označený IBSA-SYN-004-2021/6 v podobě e-mailu zasílaného odborníkům v počtu 305 kopií, nadepsaného „*Syntroxine® levothyroxinum natricum Váš přirozený spojenec v léčbě poruch štítné žlázy*“, který byl rozšiřován dne 14. 7. 2021 v počtu 305 kusů a který obsahoval tvrzení „*Absorpce měkkých tobolek s T4 Měkké tobolky Syntroxine® prokázaly ve srovnání s běžnými tabletami odolnost vůči změnám pH a zlepšený disoluční profil. Díky tomu může Syntroxine® snižovat variabilitu střevní absorpce i při změnách hodnotách pH v žaludku⁴⁻⁷, způsobených například vlivem požití kávy¹⁰, současné léčby PPI5 nebo snížené compliance pacienta. Měkké tobolky mohou poskytnout jistotu, že pacienti dostanou konzistentní dávku T4 v případě malabsorpce z nejrůznějších příčin^{4,5,9} (např. intolerance laktózy nebo lepku^{6,8,10}, komorbidit nebo komedikace)*“;

6) § 8a odst. 2 písm. d) zákona o regulaci reklamy, který spáchal tím, že jako zadavatel reklamy porušil podmínky stanovené v § 5 odst. 4 zákona o regulaci reklamy, když dne 1. 10. 2021 zadal ke zpracování reklamu na humánní léčivý přípravek SYNTROXINE určenou odborné veřejnosti, konkrétně šlo o reklamní materiál v podobě reklamní smyčky - Power Point prezentace, nadepsané „*Syntroxine, Váš spojenec v léčbě poruch štítné žlázy*“, který byl šířen promítáním o přestávkách mezi odbornými sděleními v hlavním a vedlejším konferenčním sále na odborném kongresu 44. Endokrinologické dny, pořádaném společností GALÉN – SYMPOSION s.r.o. ve dnech 14. 10. 2021 až 16. 10. 2021, a který obsahoval tvrzení „*Absorpce měkkých tobolek. Díky odolnosti vůči změnám pH a zlepšenému disolučnímu profilu oproti běžným tabletám může Syntroxine® snižovat variabilitu střevní absorpce i při změněných hodnotách pH v žaludku²⁻⁵*“,

aniž by tato tvrzení odpovídala údajům uvedeným v souhrnu údajů tohoto přípravku (dále také jen „SPC“),

**čímž obviněný porušil ustanovení § 5 odst. 4 zákona o regulaci reklamy,
a v souladu s § 8a odst. 6 písm. b) zákona o regulaci reklamy se mu ukládá pokuta ve výši**

390.000, - Kč

(slovy: tři sta devadesát tisíc korun českých),

a to jako úhrnná pokuta za nejzávažnější přestupek, kterým je přestupek dle ustanovení § 8a odst. 2 písm. d) zákona o regulaci reklamy uvedený výše v bodu 2) tohoto rozhodnutí, za který lze uložit pokutu až do výše 2.000.000, - Kč.

Pokuta je splatná do 30 dnů od právní moci tohoto rozhodnutí na účet Ústavu u ČNB Praha č. účtu 3754-623101/0710, jako variabilní symbol uveďte číslo 9010007223.

II)

Obviněnému se podle § 79 odst. 5 správního řádu, ukládá povinnost nahradit náklady řízení ve výši 1000,- Kč (slovy: tisíc korun českých).

Náklady řízení jsou splatné do 30 dnů ode dne nabytí právní moci tohoto rozhodnutí na účet Ústavu u ČNB Praha č. ú. 3754-623101/0710, jako variabilní symbol uveďte číslo 9510012523.

Odůvodnění

Dne 8. 2. 2022 byla doručením oznámení o zahájení kontroly podle § 5 odst. 2 písm. b) zákona č. 255/2012 Sb., o kontrole (kontrolní řád), ve znění pozdějších předpisů (dále jen „kontrolní řád“) zahájena cílená kontrola obviněného, v jejímž průběhu byla dne 4. 3. 2022 provedena kontrola na místě v sídle obviněného na adrese Senovážné náměstí 1463/5, 110 00 Praha 1, Nové Město.

Předmětem kontroly byly mj. následující reklamní materiály:

1. Brožura SYNTROXINE: označení IBSA-SYN-001-2021/3. Brožura má název „*Syntroxine®, Měkké tobolky s levothyroxinem sodným. Měkká evoluce*“.
2. Inzerce v časopise Diabetologie, metabolismus, endokrinologie, výživa; ročník 24, 2021 – supplementum 1 (inzerce na straně 7. Inzerát „*Syntroxine, Váš spojenec v léčbě poruch štítné žlázy*“

označený IBSA-SYN-002-2021/4), číslo 2 (inzerce na straně 44. Inzerát „Syntroxine, Váš spojenec v léčbě poruch štítné žlázy“ označený SYN-003-2021/05), číslo 3 (inzerce na straně 85. Inzerát „Syntroxine, Váš spojenec v léčbě poruch štítné žlázy“ označený SYN-003-2021/05) a číslo 4 (inzerce na straně 151. Inzerát „Syntroxine, Váš spojenec v léčbě poruch štítné žlázy“ označený SYN-003-2021/05).

3. Leták IBSA-SYN-009-2021/10
4. Mailing (pošta) IBSA-SYN-005-2021/6
5. Mailing (e-mail) IBSA-SYN-004-2021/6
6. Reklamní smyčka Syntroxine

Popis reklamních materiálů:

Materiál č. 1:

Brožura SYNTROXINE: označení IBSA-SYN-001-2021/3. Brožura má název „Syntroxine®, Měkké tobolky s levothyroxinem sodným. Měkká evoluce“. **Strana 1** obsahuje následující: V horní části stránky je nápis „Syntroxine® Měkké tobolky s levothyroxinem sodným“ pod tímto jsou vyobrazeny tři tobolky, vedle kterých se nachází text „Syntroxine® měkké tobolky neobsahují lepek ani laktózu a vyrábějí se v širokém spektru 12 sil účinné látky¹“. Pod tímto se nachází tři odstavce. První je nazvaný „složení měkké tobolky“ a obsahuje informaci „PEARLtec® - výrobní proces patentovaný společností IBSA^{2,3}, zaručuje soustavně přesné dávkování účinné látky v průběhu výroby. Želatinový obal měkké tobolky efektivně chrání citlivou účinnou látku levothyroxin (T4)“. Druhý odstavec nazvaný „léčba přizpůsobená na míru“ obsahuje následující informaci: „Široká škála sil účinné látky přípravku Syntroxine® od 13 do 200 mikrogramů¹ umožňuje nastavení léčby pacientů podle jejich individuálních potřeb“. Třetí odstavec je nazvaný „Absorpce měkkých tobolek s T4“ a obsahuje informaci „Díky odolnosti vůči změnám pH a zlepšenému disolučnímu profilu oproti běžným tabletám může Syntroxine® snižovat variabilitu střevní absorpce i při změnách hodnotách pH v žaludku⁴⁻⁷“. **Strana 6** brožury je nadepsaná „In-vitro data: Srovnávací studie disoluce přípravku Syntroxine® v závislosti na pH v porovnání se dvěma přípravky s levothyroxinem⁷“ a obsahuje v levé části následující text „Jak potvrzují různé studie^{9,10} hodnota žaludečního pH hraje klíčovou roli při absorpci T4 a na pH závislý disoluční profil různých přípravků obsahujících levothyroxin⁷ je zásadní pro dosažení jeho optimálních hladin. Disoluce je skutečně jednou z nejdůležitějších vlastností léčiva, která přímo ovlivňuje jeho absorpci a biologickou dostupnost T4. CÍL A METODIKA Zhodnotit disoluční profil levothyroxinu ve formě měkké tobolky v porovnání s dvěma přípravky ve formě tablet* s ohledem na měnící se hodnoty pH. Byly posuzovány 3 disoluční profily tablet, resp. měkké tobolky o síle 150 mikrogramů v prostředí o různém pH (3 profily) pomocí validované, vysoce citlivé metody (ICP-MS). ZÁVĚRY Tato studie ukázala, že při různých hodnotách pH je disoluce levothyroxinu ve formě měkkých tobolek konzistentnější (Syntroxine®) v porovnání s tabletami (obrázek 5.). *) měkké tobolky Syntroxine®/Tirosint® (IBSA/Švýcarsko), tablety: Synthroid® (Abbott Laboratoires/USA) a tablety s levothyroxinem sodným (generický levothyroxin: Sandoz Inc./USA)“. V pravé straně stránky jsou tři grafy, pod kterými je následující text „Obrázek 5. (Upraveno podle Pabla)⁷ Profily disoluce při různých pH (pufr - 0,05 % laurylsulfát sodný), n=3: (a) Synthroid®, (b) generický levothyroxin, (c) Syntroxine® (Tirosint®)“. Pod tímto je vyobrazena silueta motýla, vedle které je text „Není pravděpodobné, že by profil disoluce přípravku Syntroxine® byl ovlivněn změnou hodnoty pH, což zajišťuje konzistentní absorpci levothyroxinu“. **Strana 7** je nadepsána „Absorpce měkkých tobolek s T4“ a obsahuje následující text „Účinná absorpce perorálně podaného T4 hraje klíčovou roli v úspěšnosti léčby. Absorpce přípravku s T4 ve formě tablet vyžaduje rozpad tablety a rozpuštění částic účinné látky¹¹. K dosažení dobrého rozpuštění tablety s T4 je nutné kyselé prostředí v žaludku, přičemž 70 % perorálně požitého T4 je absorbováno většinou v horním traktu tenkého střeva (duodenum a jejunum)¹². Tyto procesy jsou

předpokladem pro efektivní absorpci hormonu¹¹. Gastrointestinální absorpce T4 je skutečně klíčovým determinantem účinnosti léčby a je ovlivněna několika faktory, které zahrnují dodržování léčby, stravovacích návyků a konzumaci kávy, jakož i různých gastrointestinálních stavů vedoucích k poruchám vstřebávání a interakci s jinými léčivými přípravky^{9,13}. Studie zaměřené na interakce T4 s některými z těchto léčiv zdůrazňují kritickou roli kyselého prostředí při absorpci T4. Normální kyselé prostředí žaludku se mění u pacientů s gastritidou způsobenou infekcí *Helicobacter pylori*, atrofickou gastritidou žaludku nebo obojím, stejně jako u pacientů dlouhodobě léčených inhibitory protonové pumpy (PPI)⁹. Souběžná přítomnost těchto žaludečních onemocnění s poruchami štítné žlázy, může vést k nejistotě ohledně denního dávkování T4, což vytváří trvalou potřebu péče a sledování⁹. Měkké tobolky Syntroxine® mohou poskytnout jistotu, že pacienti dostanou konzistentní dávky při malabsorpci T4 z nejrůznějších příčin^{4,5,14}. Suboptimálně léčená hypotyreóza, projevující se častými změnami medikace levothyroxinu nebo jeho dávek a/nebo špatnou kontrolou symptomů, může totiž přinést nežádoucí klinické i společenské důsledky. Nedávná studie CONTROL Switch¹⁵ zjišťovala, zda změna lékové formy z tablet na měkké tobolky může u pacientů redukovat potřebu úpravy dávky spolu se zlepšením snášenlivosti a účinnosti. Retrospektivní analýza u 99 náhodně vybraných pacientů ukázala, že u většiny (51,5 %) nedošlo po změně lékové formy k žádné zdokumentované změně hodnot TSH ($p < 0,0001$). Navíc byla u 61,6 % pacientů léčených měkkými tobolkami hlášena lepší kontrola symptomů hypotyreózy. Výsledky studie podporují strategii změny lékové formy na měkké tobolky u pacientů, kteří mají zkušenosti s problémy se snášenlivostí nebo účinností u standardních tablet s T4. Za pozornost stojí i malá klinická studie sledující vliv požití kávy na malabsorpci T4 z lékové formy tablet vs. měkkých tobolek Syntroxine®. U osmi pacientů, užívajících tablety, byla pozorována malabsorpce T4 způsobená pitím kávy. Jejich obvyklá medikace byla změněna z tablet na měkké tobolky Syntroxine® ve stejné dávce, užívané po dobu 6 měsíců. Z výsledků studie plyne, že vliv kávy na měkké tobolky je, ve srovnání s tabletami, zanedbatelný⁶. **Strana 8** je rozdělena do dvou sloupců. Levý sloupec je nadepsaný „Klinická data: Komparativní studie měkkých tobolek (Syntroxine®) v porovnání s tabletami u pacientů s malabsorpcí T4 způsobenou žaludečními onemocněními⁴“ a obsahuje dále následující informace „Dávky levothyroxinu u pacientů s poruchou sekrece žaludeční kyseliny je popisována od roku 2006, kdy byl poprvé zdůrazněn význam nenarušené sekrece žaludeční kyseliny pro následnou absorpci T4 ve střevě⁹. Pokud se perorálně podaná léková forma T4 rozpouští efektivněji v méně kyselém prostředí, potom může být průběh absorpce u pacientů trpících poruchou sekrece žaludeční kyseliny zlepšena. U pacientů trpících atrofií žaludeční sliznice a/nebo infekcí *Helicobacter pylori* může být produkce žaludeční kyseliny částečně nebo zcela narušena⁸. CÍL A METODIKA Cílem studie bylo porovnat dávkování měkkých tobolek a tablet s T4 u 31 pacientů trpících žaludečními onemocněními. U této skupiny pacientů byla léková forma T4 změněna z obvyklých tablet na nižší dávku ve formě měkkých tobolek (-17 %; $p = 0,0002$). Funkce štítné žlázy a hladina TSH byly měřeny před a po 3, 6, 12 a 18 měsících po změně lékové formy. ZÁVĚRY U přibližně dvou třetin pacientů s porušenou sekrecí žaludeční kyseliny bylo pro dosažení terapeutického cíle potřeba nižší dávky levothyroxinu ve formě měkkých tobolek Syntroxine® v porovnání s tabletami. Zatím ještě nedostatečně potvrzené zlepšení malabsorpce levothyroxinu z měkkých tobolek Syntroxine® dokládají také pozitivní výsledky získané u závažného případu gastroparézy vyvolané cukrovkou, která se zhoršila v průběhu těhotenství, jak uvedl Kim et al. v roce 2015¹⁴. Pod tímto je vyobrazena silueta motýla, vedle které je text „U pacientů se zjevnými nebo nerozpoznanými žaludečními poruchami by použití měkkých tobolek Syntroxine® mohlo pomoci dosáhnout terapeutických cílů bez zvyšování dávky levothyroxinu“. Pravý sloupec je nadepsaný „Klinická data: Vliv inhibitorů protonové pumpy (PPI) na biologickou dostupnost T4 v měkkých tobolkách Syntroxine® v porovnání s tabletami u zdravých dobrovolníků⁵“ a obsahuje dále následující informace „Jak prokázali Sachmechi et al. ¹⁰, PPI ovlivňují hladinu TSH u pacientů s primární hypotyreózou léčených substitucí T4. Ve stejné studii bylo po

zahájení léčby pomocí PPI u 19 % pacientů nutné zvýšit dávku T4 průměrně o 35 %. Podle publikovaných údajů^{9,6,17} existuje významná interakce mezi PPI (např. omeprazol) a levothyroxinem. PPI mohou snižovat účinnost levothyroxinu a u pacientů by hladina TSH měla být pečlivě sledována. CÍL A METODIKA Ke zkoumání vlivu hodnoty pH žaludečních kyselin na biologickou dostupnost T4 v měkkých tobolkách (Syntroxine®, IBSA, Švýcarsko) a v tabletách (Synthroid®, Abbott Laboratories, USA) bylo v randomizované crossover studii podáno 16 zdravým dobrovolníkům mužského pohlaví 600 mikrogramů T4 následně po infuzi 80 mg esomeprazolu. K otestování celkové hladiny T4 v séru byly odebrány vzorky krve. ZÁVĚRY Měkká tobolka Syntroxine® byla lepší ve srovnání s tabletami, s ohledem na absorpci T4 u zdravých dobrovolníků, jejichž žaludeční pH bylo zvýšeno podáním PPI. V jedné kazuistice Vita a Benvenga¹⁸ popisují zlepšení absorpce levothyroxinu u pacienta s Hashimotovou tyreoiditidou spojenou s hypotyreózou a užívajícího inhibitor protonové pumpy (pantoprazol), k němuž došlo po převedení pacienta z tablet na měkké tobolky Syntroxine®. Pod tímto je vyobrazena silueta motýla, vedle které je text „Absorpce levothyroxinu z lékové formy měkkých tobolek se zdá být významně méně ovlivněna zvýšením pH z důvodu užívání PPI, než v případě tablet. Syntroxine® může být užitečnou volbou, pokud je problémem zhoršená absorpce levothyroxinu z tablet, protože změny pH v žaludku ji ovlivňují jen zanedbatelně“. **Strana 9** je nadepsaná „Syntroxine® u pacientů s intolerancí lepku a laktózy“ a obsahuje následující informace „Syntroxine® neobsahuje žádný lepek, laktózu, barviva, cukr ani alkohol a může představovat vhodnou léčbu u pacientů s intolerancí lepku a laktózy, a to jak ve zjevných, tak v asymptomatických případech. Syntroxine® může být vhodnou lékovou formou pro tyto pacienty, protože léková forma měkké tobolky pravděpodobněji než T4 ve formě tablet, oboje sekvestrační mechanismus levothyroxinu ve střevním lumen, indukovaný fyzickou interakcí s molekulami, obsaženými např. v kávě^{6,8,19}. Ve skutečnosti u celiaků podíl aktivního levothyroxinu schopného absorpce může být redukován částečně nestrávenými látkami, které zadržují levothyroxin ve střevním lumen, což způsobuje potřebu navýšení dávky²⁰. Jak je doloženo v literatuře, bylo zvýšení dávky levothyroxinu nutné dokonce i v případech laktóзовé intolerance z důvodu silné rezistence k absorpci perorální tabletové formy levothyroxinu²¹“. Pod tímto je vyobrazena silueta motýla, vedle které je text „Potenciální lék volby pro léčbu pacientů se zjevnou intolerancí lepku nebo laktózy a pro prevenci neúplné absorpce levothyroxinu v asymptomatických případech“. **Strana 10** je nadepsaná „literatura“ a jsou zde uvedeny následující informace: „1.Syntroxine® SPC, 2.Italian patent no. 001325723 of 21.12.2004; European patent no. 1291021 of 14.12.2005; US patent no. 7,723,390 of 25.05.2010, 3.Italian patent no. 1341990 of 18.10.2007; European patent no. 1433478 of 11.11.2009; US patent no. 7,691,411 of 06.04.2010, 4.Santaguida M., Virili C. et al., Thyroxine softgel capsule in patients with gastric-related T4 malabsorption. Endocrine 2015 May,49(1):51-7, 5.Yue CS., Benvenga S. et al., When bioequivalence in healthy volunteers may not translate to bioequivalence in patients: differential effects of increased gastric pH on the pharmacokinetics of levothyroxine capsules and tablets. J Pharm Pharm Sci 2015, 18(5): 844-855, 6.Vita R., Saraceno G et al., A novel formulation of L-thyroxine (L-T4) reduces the problem of L-T4 malabsorption by coffee observed with traditional tablet formulations. Endocrine 2013; (43) Issue 1, 154-160, 7.Pabla D. et al., A comparative pH-dissolution profile study of selected commercial levothyroxine products using inductively coupled plasma mass spectrometry. Eur J Pharmaceutics and Biopharmaceutics 2009; (72): 105-110, 8.Centanni M., Thyroxine treatment: absorption, malabsorption, and novel therapeutic approaches. Endocrine 2013; (43) Issue 1: 8-9 , 9.Centanni M., Gargano L. et al., Thyroxine in goiter, Helicobacter Pylori infection and chronic gastritis. NEJM 2006; (354:17) 1787-1795, 10.Sachmechi I. et al., Effect of proton pump inhibitors on serum thyroid-stimulating hormone level in euthyroid patients treated with levithyroxine for hypothyroidism. Endocrine practice 2007; (13:4): 345-349, 11.Trim bol i P., Virili C., Centanni M., Giovanella L., Thyroxine Treatment With softgel capsule Formulation: Usefulness in hypothyroid Patients Without Malabsorption.

Frontiers in endocrinology. March 2018, (9) Article 118, 12.Falla hi P. et al. Advancements in the treatment of hypothyroidism with L-T4 liquid formulation or soft gel capsule: an update. Expert opinion on drug delivery, 2016, 13.Liwanpo L. et al., Conditions and drugs interfering with thyroxine absorption. Best practice & research clin endo & metab 2009; (23): 781-792, 14.Kim PJ, Sachmechi I., Levothyroxine malabsorption induced by diabetic gastroparesis exacerbated during pregnancies: effect of intramuscular levothyroxine injections and levothyroxine soft gel capsules. AACE Clinical Case Reports: Winter 2015, Vol. 1, No. 1, pp. e73-e78, 15.Ernst FR. et al., Retrospective study of patients switched from tablet formulations to a gel cap formulation of levothyroxine: results of the CONTROL Switch study. Drugs RD DOi 10.1007/s40268-016-0150-z, 16.Irving S., Vadiveloo T., Leese G.P., Drugs that interact with levothyroxine: an observational study from the Thyroid Epidemiology, Audit and Research Study (TEARS). Clinical Endocrinology 2015 82: 136-141, 17.Trifiro' G et al., Drug interactions with levothyroxine therapy in patients with hypothyroidism: observational study in general practice. Clin Drug Investig 2015, 35:187-195, 18.Vita R., Benvenga S. Tablet Levothyroxine (L-T4) malabsorption induced by proton pump inhibitor: a problem that was solved by switching to L-T4 in soft gel capsule. Endocr Pract. 2014 Mar 1;20(3):e38-41. doi: 10.4158/EP13316.CR, 19.Benvenga S., Bartolone L. et al., Altered intestinal Absorption of L-Thyroxine caused by coffee. Thyroid 2008; (18:3): 293-301, 20.Virili C., Bassotti G. et al., Atypical Celiac Disease as Cause of Increased Need for Thyroxine: A Systematic Study. J Clin Endocrinol Metab 2012; (97:3):E419-E422, 21.Cellini M., Santaguida MG et al., Systematic appraisal of lactose intolerance as cause of increased need for oral thyroxine. J Clin Endocrinol Metab 2014 99(8):E1454-E1458.

Materiál č. 2:

Inzerce v časopise Diabetologie, metabolismus, endokrinologie, výživa; ročník 24, 2021Supplementum 1: Inzerce na straně 7. Inzerát „Syntroxine, Váš spojenec v léčbě poruch štítné žlázy“ označený IBSA-SYN-002-2021/4 obsahoval v levé horní části „Syntroxine® levothyroxinum natricum“ a na pravé straně je nápis „měkká evoluce přichází v roce 2021“. Pod tímto je nápis „Váš spojenec v léčbě poruch štítné žlázy“. Po tímto se nachází tři odrážky. První odrážka obsahuje informaci „/ měkké želatinové tobolky vyráběné patentovanou technologií¹⁻² zaručující přesné dávkování a ochranu účinné látky“, druhá odrážka obsahuje informaci „léčba přizpůsobená pacientovi na míru, dvanáct sil účinné látky³: 13 µg - 200 µg“. Třetí odrážka obsahuje informaci „měkká tobolka odolná vůči změnám pH s vylepšeným systémem absorpce⁴⁻⁷“. Pod tímto se nachází text „Bližší informace si můžete vyžádat na e-mailu: info.cz@ibsagroup.com“. Vedle odrážek je v pravé části stránky obrázek motýla. Pod tímto se nachází zkrácená informace o léčivém přípravku, za kterou je uveden nápis „Literatura“ a odkazy na následující studie: 1. Italian patent no. 001325723 of 21.12.2004; European patent no. 1291021 of 14.12.2005; US patent no. 7,723,390 of 25.05.2010. 2. Italian patent no. 1341990 of 18.10.2007; European patent no. 1433478 of 11.11.2009; US patent no. 7,691,411 of 06.04.2010. 3. SPC Syntroxine®. 4. Santaguida M., Virili C. et al., Thyroxine softgel capsule in patients with gastric-related T4 malabsorption. Endocrine 2015 May;49(1):51-7 5.S. Yue CS., Benvenga S. et al., When bioequivalence in healthy volunteers may not translate to bioequivalence in patients: differential effects of increased gastric pH on the pharmacokinetics of levothyroxine capsules and tablets. J Pharm Pharm Sci 2015, 18(5): 844-855 6. Vita R., Saraceno G et al., A novel formulation of L-thyroxine (L-T4) reduces the problem of L-T4 malabsorption by coffee observed with traditional tablet formulations. Endocrine 2013; (43) Issue 1, 154-160 7. Pabla D. et al., A comparative pH-dissolution profile study of selected commercial levothyroxine products using inductively coupled plasma mass spectrometry. Eur J Pharmaceutics and Biopharmaceutics 2009; (72): 105-110. Pod tímto je v pravé dolní části

stránky logo IBSA, v levé dolní části „IBSA PHARMA s.r.o. Senovážné náměstí 1463/5 110 00 Praha 1 www.ibsa-pharma.cz“.

Číslo 2: inzerce na straně 44. Inzerát „Syntroxine, Váš spojenec v léčbě poruch štítné žlázy“ označený SYN-003-2021/05 obsahoval v levé horní části „Syntroxine® levothyroxinum natricum“ a na pravé straně je nápis „měkká evoluce“. Pod tímto je nápis „Váš spojenec v léčbě poruch štítné žlázy“. Po tímto se nachází tři odrážky ve formě motýla. První odrážka obsahuje text „12 sil účinné látky. Široká škála sil účinné látky přípravku od 13 do 200 ¹ mikrogramů levothyroxinu umožňuje nastavení léčby podle individuálních potřeb pacientů“. Druhá odrážka obsahuje text „3 pomocné látky. Kromě účinné látky levothyroxin obsahují měkké tobolky Syntroxine® pouze 3 pomocné látky: glycerol, želatinu a vodu“. Třetí odrážka obsahuje text „Absorpce měkkých tobolek. Díky odolnosti vůči změnám pH a zlepšenému disolučnímu profilu oproti běžným tabletám může Syntroxine® snižovat variabilitu střevní absorpce i při změněných hodnotách pH v žaludku ²⁻⁵“. Vedle odrážek je v pravé části stránky obrázek motýla, pod kterým jsou vyobrazeny tři měkké tobolky. V dolní části stránky je zkrácená informace o léčivém přípravku, za kterou je uveden nápis „Literatura“ a odkazy na následující studie: „1. SPC Syntroxine®. 2. Santaguida M., Virili C. et al., Thyroxine softgel capsule in patients with gastric-related T4 malabsorption. Endocrine 2015 May;49(1):51-7. 3. Yue CS., Benvenga S. et al., When bioequivalence in healthy volunteers may not translate to bioequivalence in patients: differential effects of increased gastric pH on the pharmacokinetics of levothyroxine capsules and tablets. J Pharm Pharm Sci 2015, 18(5): 844-855. 4. Vita R., Saraceno G et al., A novel formulation of L-thyroxine (L-T4) reduces the problem of L-T4 malabsorption by coffee observed with traditional tablet formulations. Endocrine 2013; (43) Issue 1, 154-160 5. Pabla D. et al., A comparative pH-dissolution profile study of selected commercial levothyroxine products using inductively coupled plasma mass spectrometry. Eur J Pharmaceutics and Biopharmaceutics 2009; (72): 105-110“. Pod tímto je v pravé dolní části stránky logo IBSA, v levé dolní části „IBSA PHARMA s.r.o. Senovážné náměstí 1463/5 110 00 Praha 1 www.ibsa-pharma.cz“.

Číslo 3: inzerce na straně 85. Inzerát „Syntroxine, Váš spojenec v léčbě poruch štítné žlázy“ označený SYN-003-2021/05 obsahoval v levé horní části „Syntroxine® levothyroxinum natricum“ a na pravé straně je nápis „měkká evoluce“. Pod tímto je nápis „Váš spojenec v léčbě poruch štítné žlázy“. Po tímto se nachází tři odrážky ve formě motýla. První odrážka obsahuje text „12 sil účinné látky. Široká škála sil účinné látky přípravku od 13 do 200 ¹ mikrogramů levothyroxinu umožňuje nastavení léčby podle individuálních potřeb pacientů“. Druhá odrážka obsahuje text „3 pomocné látky. Kromě účinné látky levothyroxin obsahují měkké tobolky Syntroxine® pouze 3 pomocné látky: glycerol, želatinu a vodu“. Třetí odrážka obsahuje text „Absorpce měkkých tobolek. Díky odolnosti vůči změnám pH a zlepšenému disolučnímu profilu oproti běžným tabletám může Syntroxine® snižovat variabilitu střevní absorpce i při změněných hodnotách pH v žaludku ²⁻⁵“. Vedle odrážek je v pravé části stránky obrázek motýla, pod kterým jsou vyobrazeny tři měkké tobolky. V dolní části stránky je zkrácená informace o léčivém přípravku, za kterou je uveden nápis „Literatura“ a odkazy na následující studie: „1. SPC Syntroxine®. 2. Santaguida M., Virili C. et al., Thyroxine softgel capsule in patients with gastric-related T4 malabsorption. Endocrine 2015 May;49(1):51-7. 3. Yue CS., Benvenga S. et al., When bioequivalence in healthy volunteers may not translate to bioequivalence in patients: differential effects of increased gastric pH on the pharmacokinetics of levothyroxine capsules and tablets. J Pharm Pharm Sci 2015, 18(5): 844-855. 4. Vita R., Saraceno G et al., A novel formulation of L-thyroxine (L-T4) reduces the problem of L-T4 malabsorption by coffee observed with traditional tablet formulations. Endocrine 2013; (43) Issue 1, 154-160 5. Pabla D. et al., A comparative pH-dissolution profile study of selected commercial levothyroxine products using inductively coupled plasma mass spectrometry. Eur J Pharmaceutics and Biopharmaceutics 2009; (72): 105-110“. Pod tímto

je v pravé dolní části stránky logo IBSA, v levé dolní části „IBSA PHARMA s.r.o. Senovážné náměstí 1463/5 110 00 Praha 1 www.ibsa-pharma.cz“.

Číslo 4: Inzerce na straně 151. Inzerát „Syntroxine, Váš spojenec v léčbě poruch štítné žlázy“ označený SYN-003-2021/05 obsahoval v levé horní části „Syntroxine® levothyroxinum natricum“ a na pravé straně je nápis „měkká evoluce“. Pod tímto je nápis „Váš spojenec v léčbě poruch štítné žlázy“. Po tímto se nachází tři odrážky ve formě motýla. První odrážka obsahuje text „12 sil účinné látky. Široká škála sil účinné látky přípravku od 13 do 200 ¹ mikrogramů levothyroxinu umožňuje nastavení léčby podle individuálních potřeb pacientů“. Druhá odrážka obsahuje text „3 pomocné látky. Kromě účinné látky levothyroxin obsahují měkké tobolky Syntroxine® pouze 3 pomocné látky: glycerol, želatinu a vodu“. Třetí odrážka obsahuje text „Absorpce měkkých tobolek. Díky odolnosti vůči změnám pH a zlepšenému disolučnímu profilu oproti běžným tabletám může Syntroxine® snižovat variabilitu střevní absorpce i při změněných hodnotách pH v žaludku ²⁻⁵“. Vedle odrážek je v pravé části stránky obrázek motýla, pod kterým jsou vyobrazeny tři měkké tobolky. V dolní části stránky je zkrácená informace o léčivém přípravku, za kterou je uveden nápis „Literatura“ a odkazy na následující studie: „1. SPC Syntroxine®. 2. Santaguida M., Virili C. et al., Thyroxine softgel capsule in patients with gastric-related T4 malabsorption. Endocrine 2015 May;49(1):51-7. 3. Yue CS., Benvenga S. et al., When bioequivalence in healthy volunteers may not translate to bioequivalence in patients: differential effects of increased gastric pH on the pharmacokinetics of levothyroxine capsules and tablets. J Pharm Pharm Sci 2015, 18(5): 844-855. 4. Vita R., Saraceno G et al., A novel formulation of L-thyroxine (L-T4) reduces the problem of L-T4 malabsorption by coffee observed with traditional tablet formulations. Endocrine 2013; (43) Issue 1, 154-160 5. Pabla D. et al., A comparative pH-dissolution profile study of selected commercial levothyroxine products using inductively coupled plasma mass spectrometry. Eur J Pharmaceutics and Biopharmaceutics 2009; (72): 105-110“. Pod tímto je v pravé dolní části stránky logo IBSA, v levé dolní části „IBSA PHARMA s.r.o. Senovážné náměstí 1463/5 110 00 Praha 1 www.ibsa-pharma.cz“.

Materiál č.3:

Leták IBSA-SYN-009-2021/10: Reklamní leták „Syntroxine, Váš spojenec v léčbě poruch štítné žlázy“. Leták obsahoval v levé horní části „Syntroxine® levothyroxinum natricum“ a na pravé straně je nápis „měkká evoluce“. Pod tímto je nápis „Váš spojenec v léčbě poruch štítné žlázy“. Po tímto se nachází tři odrážky ve formě motýla. První odrážka obsahuje text „12 sil účinné látky. Široká škála sil účinné látky přípravku od 13 do 200 ¹ mikrogramů levothyroxinu umožňuje nastavení léčby podle individuálních potřeb pacientů“. Druhá odrážka obsahuje text „3 pomocné látky. Kromě účinné látky levothyroxin obsahují měkké tobolky Syntroxine® pouze 3 pomocné látky: glycerol, želatinu a vodu“. Třetí odrážka obsahuje text „Absorpce měkkých tobolek. Díky odolnosti vůči změnám pH a zlepšenému disolučnímu profilu oproti běžným tabletám může Syntroxine® snižovat variabilitu střevní absorpce i při změněných hodnotách pH v žaludku ²⁻⁵“. Vedle třetí odrážky je obrázek motýla, pod kterým jsou vyobrazeny tři měkké tobolky. V dolní části stránky je logo společnosti IBSA. Druhá strana letáku obsahuje zkrácenou informaci o léčivém přípravku, za kterou je uveden nápis „Literatura“ a odkazy na následující studie: „1. SPC Syntroxine®. 2. Santaguida M., Virili C. et al., Thyroxine softgel capsule in patients with gastric-related T4 malabsorption. Endocrine 2015 May;49(1):51-7. 3. Yue CS., Benvenga S. et al., When bioequivalence in healthy volunteers may not translate to bioequivalence in patients: differential effects of increased gastric pH on the pharmacokinetics of levothyroxine capsules and tablets. J Pharm Pharm Sci 2015, 18(5): 844-855. 4. Vita R., Saraceno G et al., A novel formulation of L-thyroxine (L-T4) reduces the problem of L-

T4 malabsorption by coffee observed with traditional tablet formulations. Endocrine 2013; (43) Issue 1, 154-160 5. Pabla D. et al., A comparative pH-dissolution profile study of selected commercial levothyroxine products using inductively coupled plasma mass spectrometry. Eur J Pharmaceutics and Biopharmaceutics 2009; (72): 105-110". Pod tímto se nachází obrázek, na kterém jsou vyobrazena balení dostupných sil přípravku a v levé části stránky je uvedeno „IBSA PHARMA s.r.o. Senovážné náměstí 1463/5 110 00 Praha 1 www.ibsa-pharma.cz".

Materiál č. 4:

Mailing (pošta) IBSA-SYN-005-2021/6: jednalo se o dopis, který byl zasílán poštou odborníkům. Dopis je na první stránce nadepsaný „Syntroxine® levothyroxinum natricum Váš přirozený spojenec v léčbě poruch štítné žlázy“ a je datovaný 16.7.2021. Text dopisu byl následující: „Vážená paní doktorko, vážený pane doktore, rádi bychom Vás informovali, že jsme v červnu letošního roku uvedli na český trh léčivý přípravek Syntroxine® s účinnou látkou levothyroxin sodný ve 12 silách účinné látky od 13 do 200 mikrogramů¹. Syntroxine® od švýcarské farmaceutické společnosti IBSA je T4 v inovativní formě měkké želatinové tobolky. Měkké tobolky Syntroxine® jsou vyráběny patentovanou technologií PEARLtec®^{2,3} a obsahují kromě T4 pouze 3 pomocné látky: želatinu, glycerol a vodu. Neobsahují žádnou laktózu, lepek, barviva, cukry nebo alkohol. Měkká tobolka efektivně chrání a stabilizuje citlivou účinnou látku před vnějším prostředím. Absorbce měkkých tobolek s T4 Měkké tobolky Syntroxine® prokázaly ve srovnání s běžnými tabletami odolnost vůči změnám pH a zlepšený disoluční profil. Díky tomu může Syntroxine® snižovat variabilitu střevní absorpce i při změnách hodnotách pH v žaludku⁴⁻⁷, způsobených například vlivem požití kávy¹⁰, současné léčby PPI⁵ nebo snížené compliance pacienta. Měkké tobolky mohou poskytnout jistotu, že pacienti dostanou konzistentní dávku T4 v případech malabsorpce z nejrůznějších příčin^{4,5,9} (např. intolerance laktózy nebo lepku^{6,8,10}, komorbidit nebo komedikace)". Pod tímto se nachází tabulka, která informuje o cenách a úhradách ze zdravotního pojištění. Pod tabulkou je text „SPC přípravku je dostupné na www.sukl.cz Rádi zodpovíme Vaše dotazy a domluvíme s Vámi osobní návštěvu. Neváhejte nás prosím kontaktovat na tel.: [redacted] nebo e-mailu: [redacted]. Budeme se těšit na osobní setkání". Pod tímto je v levé části text „Za IBSA PHARMA s.r.o., [redacted] Sales and Marketing Team Leader“, v pravé části je logo společnosti a pod ním „IBSA PHARMA s.r.o. Senovážné nám. 1463/5, 11 00 Praha 1“. Pod tímto se nachází část zkráceného SPC, které dále pokračuje na straně 2. Pod tímto se nachází obrázek, na kterém jsou obaly léčivého přípravku naskládané na sobě do tvaru půlkruhu. Pod obrázkem je následující text „Švýcarská farmaceutická společnost IBSA působí ve více než 80 zemích světa. Svůj výzkum a vývoj soustředí na výrobu inovativních přípravků v několika důležitých terapeutických oblastech – ortopedii a revmatologii, léčbě neplodnosti, endokrinologii, urologii a dalších. V oblasti endokrinologie nabízí IBSA inovativní lékové formy dostupné v široké škále účinných sil, které se úspěšně etablovaly v mnoha evropských zemích a také v USA“. V dolní části stránky je nápis „Literatura“ pod kterým jsou uvedeny následující odkazy „1. Syntroxine® SPC, 2. Italian patent no. 001325723 of 21.12.2004; European patent no. 1291021 of 14.12.2005; US patent no. 7,723,390 of 25.05.2010, 3. Italian patent no. 1341990 of 18.10.2007; European patent no. 1433478 of 11.11.2009; US patent no. 7,691,411 of 06.04.2010, 4. Santaguida M., Virili C et al., Thyroxine softgel capsule in patients with gastric-related T4 malabsorption. Endocrine 2015 May;49(1):51-7, 5. Yue CS., Benvenega S. et al., When bioequivalence in healthy volunteers may not translate to bioequivalence in patients: differential effects of increased gastric pH on the pharmacokinetics of levothyroxine capsules and tablets. J Pharm Pharm Sci 2015, 18(5): 844-855, 6. Vita R., Saraceno G et al., A novel formulation of L-thyroxine (L-T4) reduces the problem of L-T4 malabsorption by coffee observed with traditional tablet formulations. Endocrine 2013; (43) Issue 1, 154-160, 7. Pabla D. et al., A comparative pH-dissolution profile study of selected commercial levothyroxine products using inductively coupled plasma mass spectrometry. Eur

J Pharmaceutics and Biopharmaceutics 2009; (72): 105-110, 8. Centanni M., Thyroxine treatment: absorption, malabsorption, and novel therapeutic approaches. Endocrine 2013; (43) Issue 1: 8-9, 9. Kim PJ, Sachmechi I., Levothyroxine malabsorption induced by diabetic gastroparesis exacerbated during pregnancies: effect of intramuscular levothyroxine injections and levothyroxine soft gel capsules. AACE Clinical Case Reports: Winter 2015, Vol. 1, No. 1, pp. e73-e78, 10. Benvenga S., Bartolone L. et al., Altered intestinal Absorption of L-Thyroxine caused by coffee. Thyroid 2008; (18:3): 293-301". V zápatí stránky je uvedeno „IBSA-SYN-005-2021/6“.

Materiál č. 5:

Mailing (e-mail) IBSA-SYN-004-2021/6: e-mail obsahuje v horní části informaci „Nezobrazuje se Vám email správně? Pro zobrazení emailu v prohlížeči klikněte prosím ZDE“. Pod tímto je obrázek motýla na květině. E-mail je nadepsaný „Syntroxine® levothyroxinum natrium Váš přirozený spojenec v léčbě poruch štítné žlázy“. Text pokračuje: „Vážená paní doktorko, vážený pane doktore, rádi bychom Vás informovali, že jsme v červnu letošního roku uvedli na český trh léčivý přípravek Syntroxine® s účinnou látkou levothyroxin sodný ve 12 silách účinné látky od 13 do 200 mikrogramů¹. Syntroxine® od švýcarské farmaceutické společnosti IBSA je T4 v inovativní formě měkké želatinové tobolky. Měkké tobolky Syntroxine® jsou vyráběny patentovanou technologií PEARLtec®^{2,3} a obsahují kromě T4 pouze 3 pomocné látky: želatinu, glycerol a vodu. Neobsahují žádnou laktózu, lepek, barviva, cukry nebo alkohol. Měkká tobolka efektivně chrání a stabilizuje citlivou účinnou látku před vnějším prostředím. Absorbce měkkých tobolek s T4 Měkké tobolky Syntroxine® prokázaly ve srovnání s běžnými tabletami odolnost vůči změnám pH a zlepšený disoluční profil. Díky tomu může Syntroxine® snižovat variabilitu střevní absorpce i při změnách hodnotách pH v žaludku⁴⁻⁷, způsobených například vlivem požití kávy¹⁰, současné léčby PPI⁵ nebo snížené compliance pacienta. Měkké tobolky mohou poskytnout jistotu, že pacienti dostanou konzistentní dávku T4 v případě malabsorpce z nejrůznějších příčin^{4,5,9} (např. intolerance laktózy nebo lepku^{6,8,10}, komorbidita nebo komedikace)“. Pod tímto se nachází obrázek, na kterém jsou obaly léčivého přípravku naskládané na sobě do tvaru půlkruhu. Pod obrázkem je následující text „Švýcarská farmaceutická společnost IBSA působí ve více než 80 zemích světa. Svůj výzkum a vývoj soustředí na výrobu inovativních přípravků v několika důležitých terapeutických oblastech – ortopedii a revmatologii, léčbě neplodnosti, endokrinologii, urologii a dalších. V oblasti endokrinologie nabízí IBSA inovativní lékové formy dostupné v široké škále účinných sil, které se úspěšně etablovaly v mnoha evropských zemích a také v USA“. Pod tímto se nachází tabulka, která informuje o cenách a úhradách ze zdravotního pojištění. Pod tabulkou je text „Zkrácené SPC přípravku Syntroxine® naleznete níže. SPC přípravku je dostupné na www.sukl.cz Rádi zodpovíme Vaše dotazy a domluvíme s Vámi osobní návštěvu. Neváhejte nás prosím kontaktovat na tel.: [redacted] nebo e-mailem: [redacted]. Budeme se těšit na osobní setkání“. Pod tímto je text „Za IBSA PHARMA s.r.o., [redacted] Sales and Marketing Team Leader“, pod ním je logo společnosti a pod ním „IBSA PHARMA s.r.o. Senovážné nám. 1463/5, 11 0 00 Praha 1“. Pod tímto se nachází zkrácené SPC. Pod ním je nápis „Literatura“ pod kterým jsou uvedeny následující odkazy „1. Syntroxine® SPC, 2. Italian patent no. 001325723 of 21.12.2004; European patent no. 1291021 of 14.12.2005; US patent no. 7,723,390 of 25.05.2010, 3. Italian patent no. 1341990 of 18.10.2007; European patent no. 1433478 of 11.11.2009; US patent no. 7,691,411 of 06.04.2010, 4. Santaguida M., Virili C et al., Thyroxine softgel capsule in patients with gastric-related T4 malabsorption. Endocrine 2015 May;49(1):51-7, 5. Yue CS., Benvenga S. et al., When bioequivalence in healthy volunteers may not translate to bioequivalence in patients: differential effects of increased gastric pH on the pharmacokinetics of levothyroxine capsules and tablets. J Pharm Pharm Sci 2015, 18(5): 844-855, 6. Vita R., Saraceno G et al., A novel formulation of L-thyroxine (L-T4) reduces the problem of L-T4 malabsorption by coffee observed with traditional tablet formulations. Endocrine 2013; (43) Issue 1, 154-160, 7. Pabla D. et

al., A comparative pH-dissolution profile study of selected commercial levothyroxine products using inductively coupled plasma mass spectrometry. Eur J Pharmaceutics and Biopharmaceutics 2009; (72): 105-110, 8. Centanni M., Thyroxine treatment: absorption, malabsorption, and novel therapeutic approaches. Endocrine 2013; (43) Issue 1: 8-9, 9. Kim PJ, Sachmechi I., Levothyroxine malabsorption induced by diabetic gastroparesis exacerbated during pregnancies: effect of intramuscular levothyroxine injections and levothyroxine soft gel capsules. AACE Clinical Case Reports: Winter 2015, Vol. 1, No. 1, pp. e73-e78, 10. Benvenga S., Bartolone L. et al., Altered intestinal Absorption of L-Thyroxine caused by coffee. Thyroid 2008; (18:3): 293-301". Pod tímto je uvedeno „IBSA-SYN-005-2021/6“ a informace „Distribuci tohoto sdělení zajišťuje IQVIA Technology Solutions s.r.o. Pro odhlášení klikněte ZDE“.

Materiál č. 6:

Reklamní smyčka Syntroxine: Jednalo se o Power Point prezentaci, která byla ve formě reklamní smyčky prezentována o přestávkách mezi odbornými sděleními v hlavním a vedlejším konferenčním sále na odborném kongresu 44. Endokrinologické dny pořádaném společností GALÉN – SYMPOSION s.r.o. Nejednalo se o videomateriál a prezentace nebyla provázena žádným zvukovým komentářem. Prezentace byla nazvána „Syntroxine, Váš spojenec v léčbě poruch štítné žlázy“. Celkem se jednalo o 5 snímků. Snímek č.2 prezentace obsahoval v levé horní části „Syntroxine® levothyroxinum natricum“ a na pravé straně je nápis „měkká evoluce“ a logo společnosti IBSA. Pod tímto je nápis „Váš spojenec v léčbě poruch štítné žlázy“. Pod tímto se na pravé straně nachází obrázek motýla, pod kterým jsou vyobrazeny tři měkké tobolky. Levá část snímku obsahuje tři odrážky ve formě motýla. První odrážka obsahuje text „12 sil účinné látky. Široká škála sil účinné látky přípravku od 13 do 200 ¹ mikrogramů levothyroxinu umožňuje nastavení léčby podle individuálních potřeb pacientů“. Druhá odrážka obsahuje text „3 pomocné látky. Kromě účinné látky levothyroxin obsahují měkké tobolky Syntroxine® pouze 3 pomocné látky: glycerol, želatinu a vodu“. Třetí odrážka obsahuje text „Absorpce měkkých tobolek. Díky odolnosti vůči změnám pH a zlepšenému disolučnímu profilu oproti běžným tabletám může Syntroxine® snižovat variabilitu střevní absorpce i při změněných hodnotách pH v žaludku ²⁻⁵“. Odkazy na literaturu jsou na snímku číslo 5 a jedná se o následující: „1. SPC Syntroxine®. 2. Santaguida M., Virili C. et al., Thyroxine softgel capsule in patients with gastric-related T4 malabsorption. Endocrine 2015 May;49(1):51-7. 3. Yue CS., Benvenga S. et al., When bioequivalence in healthy volunteers may not translate to bioequivalence in patients: differential effects of increased gastric pH on the pharmacokinetics of levothyroxine capsules and tablets. J Pharm Pharm Sci 2015, 18(5): 844-855. 4. Vita R., Saraceno G et al., A novel formulation of L-thyroxine (L-T4) reduces the problem of L-T4 malabsorption by coffee observed with traditional tablet formulations. Endocrine 2013; (43) Issue 1, 154-160 5. Pabla D. et al., A comparative pH-dissolution profile study of selected commercial levothyroxine products using inductively coupled plasma mass spectrometry. Eur J Pharmaceutics and Biopharmaceutics 2009; (72): 105-110“.

Dne 13. 4. 2022 byl na základě skutečností zjištěných při kontrole sepsán protokol o kontrole sp. zn. suklS28738/2022, č. j. sukl76989/2022 (dále jen „protokol o kontrole“), který byl zařazen do spisu sp. zn. suklS100023/2022 rozdělený do čtyř částí, a to pod ev. č. 102058/22-sukl a č. j. sukl100031/2022, ev. č. 102055/22-sukl a č. j. sukl100030/2022, ev. č. 102051/22-sukl a č. j. sukl100027/2022 a ev. č. 102050/22-sukl a č. j. sukl100023/2022. Obviněný byl v protokolu o kontrole poučen podle § 13 kontrolního řádu o právu podat Ústavu proti kontrolním zjištěním uvedeným v protokolu o kontrole písemné a zdůvodněné námitky, a to ve lhůtě 15 dnů ode dne doručení protokolu o kontrole.

Dne 28. 4. 2022 byly Ústavu doručeny námitky obviněného proti protokolu o kontrole, kde obviněný mj. uvedl: „VĚC: Vyjádření k řízení vedenému pod sp. zn. suks28738/2022 a námitka proti protokolu o kontrole podle § 13 zákona č. 255/2012 Sb., o kontrole, ve znění pozdějších předpisů (...)

V protokolu o kontrole byla Ústavem zjištěna pochybení, pokud jde o reklamní materiály související s léčivým přípravkem SYNTROXINE za období od 1. 1. 2021 do 8. 2. 2022. Společnost IBSA PHARMA s.r.o. ke všem tvrzením Ústavu uvedeným v protokolu o kontrole, týkajícím se reklamních materiálů souvisejících s léčivým přípravkem SYNTROXINE, uvádí následující skutečnosti:

Léčivý přípravek SYNTROXINE byl registrován formou hybridní registrace. K potřebnému průkazu bioekvivalence byla provedena studie bioekvivalence, jejíž výsledky byly publikovány v roce 2016 v odborné literatuře (Al-Numani et al, 2016). Již před vydáním této práce byly publikovány výsledky studie, jejímž cílem bylo zjistit, zda souběžné podávání levothyroxinu ve formě měkkých želatinových tobolek, ve srovnání s lékovými formami tablet, a inhibitorů protonové pumpy (esomeprazole) ovlivňuje biologickou dostupnost levothyroxinu (Seng Yue et al, 2015). Z výsledků těchto dvou studií, ve kterých byl použit léčivý přípravek SYNTROXINE měkké želatinové tobolky vyplývá, že tento léčivý přípravek je bioekvivalentní s lékovými formami tablet, avšak je mnohem méně citlivý na změny pH obsahu žaludku, přičemž zásadní změna způsobená podáním esomeprazolu je v zásadě bez relevantního vlivu na biologickou dostupnost levothyroxinu v lékové formě měkkých želatinových tobolek.

Vzhledem k tomu, že je obecně levothyroxin u značného počtu pacientů podáván souběžně s inhibitory protonové pumpy, přičemž oba léky se dle doporučení držitelů rozhodnutí o registraci uvedených v SPC mají podávat nalačno, je zřejmé, že značná část pacientů tyto léky užívá souběžně v jeden okamžik. Z odborné literatury je přitom známo, že souběžné podávání levothyroxinu a inhibitorů protonové pumpy často vede k dekompenzaci euthyreózy a k potřebě měnit dávkování levothyroxinu nebo dokonce k potřebě hospitalizovat pacienty. To ostatně dokládají studie, které byly v minulosti publikovány. Např. v retrospektivní studii zdravotnických záznamů 1491 dospělých pacientů léčených levothyroxinem (Irving et al, 2015), u nichž byla zahájena souběžná terapie inhibitorem protonové pumpy (bez rozlišení konkrétní léčivé látky), bylo zjištěno po 6 měsících komedikace inhibitorem protonové pumpy statisticky významné zvýšení mediánu sérových koncentrací TSH z 1,51 na 1,69 mIU/l. V této studii byla navíc hodnocena podskupina 887 pacientů s konstantním dávkováním levothyroxinu po dobu nejméně 2 roků, u nichž byl sledován výskyt klinicky významného zvýšení nebo snížení hladin TSH (0,5 nebo více mIU/l) po 6měsíční komedikaci inhibitorem protonové pumpy. Ke klinicky významnému zvýšení hladin TSH došlo u 50 (5,6 %) z nich, zatímco u 28 (3,2 %) bylo naopak zaznamenáno klinicky významné snížení hladin TSH.

Je také známo, že změna lékové formy levothyroxinu u pacientu již souběžně léčených levothyroxinem a inhibitory protonové pumpy vede k výraznému zlepšení kompenzace onemocnění (Vita et al, 2014). V podmínkách běžné klinické praxe (Guglielmi et al, 2018) u téměř 4 tisíc pacientů, se průměrné denní dávky levothyroxinu méně pravděpodobně zvýšily během expozice lékovým interakcím v případě měkkých želatinových tobolek ve srovnání s tabletami (IRR = 0,84; 95% CI: 0,77-0,92), při analýze podskupin pacientů nejvíce pak zejména u pacientů s hypotyreózou navozenou chirurgickým výkonem (IRR = 0,75; 95% CI: 0,64-0,85).

V roce 2021 byl publikován systematický přehled studií zabývajících se souběžným podáváním levothyroxinu a inhibitorů protonové pumpy (Guzman-Prado et al, 2021), jehož hlavním závěrem bylo zjištění, že souběžné podávání levothyroxinu v lékové formě tablet vede ke zvýšení hladin TSH, přičemž toto zvýšení bylo statisticky i klinicky významné.

Ve svém důsledku terapie levothyroxinem v lékové formě měkká želatinová tobolka ve srovnání s lékovými formami tablet byla spojena se zlepšením kvality života pacientů (Bornikowska et al, 2021).

K výše uvedenému je možné shrnout, že terapie levothyroxinem je citlivá na souběžné podávání některých jiných léčiv, na užití levothyroxinu v závislosti na jídle a jeho složení a na použitých nápojích. Všechny tyto vlivy objektivně ovlivňují účinnost a bezpečnost terapie levothyroxinem.

Společnost IBSA právě z důvodu zajištění co nejúčinnější a nejbezpečnější terapie levothyroxinem přistoupila k přípravě odborných materiálů pro zdravotnické profesionály, přičemž účelem těchto materiálů bylo podat vědecké informace opřené o publikované výsledky v odborné literatuře tak, aby doplnily a rozšířily informace uvedené v platném SPC. Vzhledem k tomu, že je léčivý přípravek SYNTROXINE registrován jako generikum, tj. cestou ustanovení § 27 odst. 1 zákona o léčivech, je text SPC léčivého přípravku SYNTROXINE v zásadě shodný s texty SPC jiných léčivých přípravků obsahujících léčivou látku levothyroxinu. Lze však identifikovat řadu rozdílů, které jsou dány odlišnou lékovou formou (tedy lékovou formou měkkých želatinových tobolek) a z tohoto faktu vyplývajícími skutečnostmi:

a) V části 3 Léková forma je výslovně uvedeno, že je léčivý přípravek SYNTROXINE v lékové formě měkkých želatinových tobolek.

b) V části 4.5 Lékové interakce v případě léčivého přípravku SYNTROXINE zcela chybí informace o lékové interakci levothyroxinu s inhibitory protonové pumpy. Zatímco v případě lékových forem tablet je v části 4.5 Lékové interakce vždy uváděno: „Inhibitory protonové pumpy (PPI): Současné podávání s PP/ může způsobit snížení absorpce hormonů štítné žlázy v důsledku zvýšení intragastrického pH způsobeného PPI. Doporučuje se pravidelné sledování funkce štítné žlázy a klinické monitorování s případným zvýšením dávky hormonů štítné žlázy.“ V případě léčivého přípravku SYNTROXINE tato informace není uváděna. Důvodem jsou právě výše uvedené skutečnosti, které vycházejí z publikovaných informací, že léková forma měkká želatinová tobolka není citlivá vůči vlivu změn pH obsahu žaludeční šťávy ve smyslu změn v biologické dostupnosti levothyroxinu.

c) v části 5.2 Farmakokinetické vlastnosti je výslovně uvedeno, že „Po perorálním podání se levothyroxin téměř výlučně vstřebává v horní části tenkého střeva. V závislosti na galenické formě je absorpce až 80 %.“ Právě tuto informaci je zcela nezbytné rozvést, neboť léčivý přípravek SYNTROXINE je ve srovnání s ostatními léčivými přípravky obsahujícími léčivou látku levothyroxin jako jediný v unikátní lékové formě měkkých želatinových tobolek. Je-li resorpce levothyroxinu až 80 % a je-li konkrétní resorpce dána lékovou formou a okolnostmi podání léčiva (nalačno, po jídle, souběžně s inhibitory protonové pumpy či bez nich), pak zdravotnický profesionál takovou informaci nezbytně nutně pro svou práci potřebuje. Nelze také odhlédnout od skutečnosti, že každý zdravotnický profesionál je podle ustanovení § 2950 povinen poskytnout informaci pravdivou a úplnou.

Za uvedených okolností a za situace, kdy se na společnost IBSA obracela řada endokrinologů, diabetologů a praktických lékařů, cítila společnost IBSA potřebu, resp. povinnost vydat podrobnější informace, které by doplnily a podrobněji vysvětlily informace uvedené v SPC léčivého přípravku SYNTROXINE. Přistoupila k tomu tak, aby tyto informace byly založeny výhradně na medicíně založené na důkazech, a aby tyto důkazy byly náležitě ocitovány, aby bylo možné pro každého lékaře si informace ověřit, prostudovat v plném textu publikací a učinit si vlastní názor.

Společnost IBSA si není vědoma, že by porušila ustanovení § 5 odst. 4 zákona o regulaci reklamy. Toto ustanovení sice uvádí, že „Jakékoliv informace obsažené v reklamě na humánní léčivý přípravek musí odpovídat údajům uvedeným v souhrnu údajů tohoto přípravku.“, avšak v žádném případě jej nelze vykládat ryze formalisticky a bez dalších souvislostí. Již v rozsudku Soudního dvora Evropské unie ze dne 5. května 2011 ve věci C-249/09 (Novo Nordisk AS proti Ravimiamet) se výslovně uvádí, že článek 87 odst. 2 směrnice 2001/83, ve znění směrnice 2004/27, musí být vykládán v tom smyslu, že zakazuje, aby v reklamě na léčivý přípravek určené osobám způsobilým jej předepisovat nebo vydávat byla zveřejňována tvrzení, která jsou v rozporu se souhrnem údajů o přípravku, ale nepožaduje, aby všechna tvrzení uvedená v této reklamě byla obsažena v uvedeném souhrnu nebo

aby z něj byla dovoditelná. Taková reklama může obsahovat doplňující tvrzení k údajům zmíněným v článku 11 uvedené směrnice za podmínky, že tato tvrzení: potvrzují uvedené údaje nebo je zpřesňují, přičemž jsou s nimi slučitelná a nezkreslují je, a jsou v souladu s požadavky stanovenými v čl. 87 odst. 3 a čl. 92 odst. 2 a 3 této směrnice.

Společnost IBSA je přesvědčena, že veškeré reklamní materiály související s léčivým přípravkem SYNTROXINE přesně splňují veškeré tyto požadavky, jak jsou vysvětleny v uvedeném rozsudku Soudního dvora Evropské unie. Veškeré reklamní materiály související s léčivým přípravkem SYNTROXINE jsou v souladu s údaji obsaženými v platném znění SPC tohoto přípravku, a pouze je zpřesňují, přičemž jsou s nimi slučitelné a nijak je nezkreslují. Společnost IBSA k tomu dále dodává, že jako v každém jiném skutkově obdobném případě je nezbytné zákon vykládat nejen dle jeho striktního jazykového výkladu, ale nezbytně nutně rovněž z hlediska smyslu a účelu zákona a také z hlediska veřejného zájmu. Podle přesvědčení společnosti IBSA skutečnost, že léčivý přípravek SYNTROXINE je registrován v lékové formě měkká želatinová tobolka a v lékové formě je tak obsažena výhradně jen voda, glycerol a želatina, odlišuje tento léčivý přípravek od všech ostatních léčivých přípravků, které obsahují léčivou látku levothyroxin. Společnost IBSA je současně přesvědčena, že díky skutečnosti uvedené v SPC, tj. že je léčivý přípravek SYNTROXINE v lékové formě měkká želatinová tobolka, nemůže být porušením zákona o regulaci reklamy, pokud podrobně rozvádí vlastnosti této lékové formy a zejména se soustředí na takové vlastnosti, které napomáhají zlepšení účinnosti a bezpečnosti terapie levothyroxinem. Společnost IBSA totiž nepropagovala ani jakoukoliv indikaci off-label, ani jakoukoliv jinou informaci, která by neměla základ v textu SPC, výhradně a pouze doplnila informace uvedené v SPC, na které byla lékaři dotazována.

Absentuje-li v SPC informace o lékové interakci levothyroxinu s inhibitory protonové pumpy, je zcela zřejmé, že se jedná o významnou skutečnost. Absence takové informace v SPC může pochopitelně vyvolávat otázky a vyžaduje tak podrobnější vysvětlení pro zdravotnické profesionály, v opačném případě by mohlo docházet k neodůvodněným intervencím u pacienta spočívajících v pokynech ze strany lékaře užívat levothyroxin a inhibitory protonové pumpy odděleně s dostatečným časovým odstupem, aby bylo takové lékové interakci zabráněno, ačkoliv v případě lékové formy měkká želatinová tobolka bylo prokázáno, že k lékové interakci nedochází.

Ryze formalistický přístup by bránil, s poukazem na možné ryze formální porušení zákona o regulaci reklamy, vysvětlit některé skutečnosti, které jsou pro terapii levothyroxinem z klinického hlediska velmi významné. Přitom informace o uvedených skutečnostech nejsou informacemi, které jsou v nesouladu s údaji obsaženými v platném znění SPC, informace o uvedených skutečnostech údaje uvedené v SPC zpřesňují a doplňují, přičemž jsou s nimi slučitelné a nijak je nezkreslují. Naopak, neposkytnutí takových informací lékařům, případně lékárníkům je způsobilé navodit stav, kdy bude při terapii levothyroxinem postupováno nesprávně a v rozporu s vědeckým poznáním. Přitom podle ustanovení § 7 odst. 1 písm. a) zákona o léčivech jsou osoby zacházející s léčivy povinny dbát na maximální prospěšnost léčiv při jejich použití a omezit na nejnížší možnou míru nepříznivé důsledky působení léčiv na zdraví člověka a veřejné zdraví, zdraví zvířat a životní prostředí. Toho by však nebylo možné dosáhnout, pokud by tyto osoby neměly k dispozici příslušné informace. Údaje v SPC, vzhledem k tomu, že je léčivý přípravek SYNTROXINE generikem, obecně plně odpovídají údajům, které v SPC obsahuje referenční léčivý přípravek s jistými odchylkami, které jsou dány právě odlišnou lékovou formou.

Z výše uvedených důvodů společnost IBSA se závěry Ústavu nesouhlasí. Je přesvědčena, že zákon o regulaci reklamy neporušila, neboť v posuzovaných reklamních materiálech pouze podala informace, které mají základ v platném SPC a tyto informace pouze zpřesňují, přičemž jsou s nimi slučitelné a nijak je nezkreslují, a to proto, aby nebylo pochyb o vlastnostech lékové formy měkká želatinová tobolka. Takto podané, a na medicínu založenou na důkazech odkazované, informace v žádném případě nepřesáhly rámec daný platným zněním SPC.

Naopak takto podané informace lze považovat za nezbytné k zajištění bezpečné a účinné farmakoterapie levothyroxinem.

Společnost IBSA uvádí, že podle jejího názoru se smyslem a účelem zákona o regulaci reklamy, konkrétně ustanovení § 5 odst. 4 je zabránit tomu, aby v rámci propagace a reklamy držitelé rozhodnutí o registraci nepropagovali nedostatečně podložené informace, které nemají žádnou oporu v SPC. Posuzovaný případ je zcela odlišný, neboť informace, že levothyroxin v lékové formě měkká želatinová tobolka má odlišnou citlivost vůči poruchám vstřebávání způsobeným vlivem potravy nebo inhibitorů protonové pumpy, tedy změnám pH obsahu žaludečního obsahu, je zcela dostatečně odborně doložená publikovanými pracemi, nadto je obecně přijímaná odbornými autoritami a vyskytuje se v doporučených postupech (např. italských či britských).

S ohledem na výše uvedené žádáme, z důvodů uvedených výše, o úpravu protokolu v bodě 3.2 v tom smyslu, aby neobsahoval u jednotlivých tvrzení o vlastnostech léčivého přípravku SYNTROXINE ve formě měkké tobolky tvrzení o porušení § 5 odst. 4 zákona o regulaci reklamy.

Společnost IBSA na závěr uvádí, že z důvodu předcházení obdobným situacím, neboť i do budoucna považuje za svou povinnost náležitě informovat zdravotnické profesionály o vlastnostech levothyroxinu v lékových formách měkkých tobolek, bude jednat s držitelem rozhodnutí o registraci o možné změně SPC léčivého přípravku SYNTROXINE v části 4.2 Dávkování a způsob podání, části 4.5 Lékové interakce, části 5.1 Farmakodynamické vlastnosti a v části 5.2 Farmakokinetické vlastnosti. A to tak, aby tyto změny, mimo jiné, vycházely také z informací, které jsou předmětem posuzování v této věci. Společnost IBSA totiž považuje za koncisně prokázané, že biologická dostupnost a její změny v závislosti na pH obsahu žaludku mají význam pro účinnou a bezpečnou terapii levothyroxinem.

Použitá literatura

Al-Numani D, Scarsi C Duchame MP: Levothyroxine soft capsules demonstrate bioequivalent pharmacokinetic exposure with the European reference tablets in healthy volunteers under fasting conditions. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2016; 54(2): 135-143

Bomikowska K, Gietka-Czemel M, Raczkiewicz D, Glinicki P, Zgliczyński W: Improvements in Quality of Life and Thyroid Parameters in Hypothyroid Patients on Ethanol-Free Formula of Liquid Levothyroxine Therapy in Comparison to Tablet

LT4 Form: An Observational study. *J Clin Med* 2021; 10(22): 5233

Guglielmi V, Bellia A, Bianchini E, Medea G, Cricelli I, Sbraccia P, Lauro D, Cricelli C, Lapi F: Drug interactions in users of tablet vs. oral liquid levothyroxine formulations: a real-world evidence study in primary care. *Endocrine* 2018; 59(3): 585-592

Guzman-Prado Y, Vita R, Samson O: Concomitant Use of Levothyroxine and Proton Pump Inhibitors in Patients with Primary Hypothyroidism: a Systematic Review. *J Gen Intern Med* 2021, 36(6): 1726-1733

IMng SA et al: Drugs that interact with levothyroxine: an observational study from the Thyroid Epidemiology Audit and

Research study (TEARS). *Clin Endocrinol* 2015; 82(1): 136-141

Seng Yue C, Benvenga S, Scarsi C, Loprete L, Ducharme MP: When Bioequivalence in Healthy Volunteers May not Translate to Bioequivalence in Patients: Differential Effects of Increased Gastric pH on the Pharmacokinetics of Levothyroxine Capsules and Tablets. *J Pharm Pharm Sci* 2015; 18(5): 844-855

Vita R, Saraceno G, Trimarchi F, Benvenga S: Switching levothyroxine from the tablet to the oral solution formulation corrects the impaired absorption of levothyroxine induced by proton-pump inhibitors. *J Clin Endocrinol Metab* 2014; 99(12): 4481-4486“.

Dne 10. 5. 2022 Ústav vydal pod sp. zn. sukl528738/2022 a č. j. sukl95065/2022 Vyrozmění o vyřizení námitek proti kontrolnímu zjištění obsaženému v protokolu o kontrole, které bylo zařazeno do spisu sp. zn. sukl5100023/2022 pod ev. č. ev. č. 102065/22-sukl a č. j. sukl100039/2022, v němž Ústav námítky obviněného zamítl s následujícím odůvodněním:

„V reklamě na léčivý přípravek je vždy nutné, aby se vztahovala ke konkrétnímu SPC propagovaného léčivého přípravku (dále jen „LP“) SYNTROXINE, není možné reklamní tvrzení stavět na skutečnostech, které nejsou v tohoto SPC uvedeny, ale jsou uváděny v SPC LP jiného, který propagován není, jedná se o LP jiný ve formě tablet, a pouze na základě rozdílných informací o LP uvedených v jejich SPC přisuzovat léčivému přípravku SYNTROXINE vlastnosti odvozené z existujících částí jiného LP, v tomto případě ve formě tablet. Reklama se musí vždy vztahovat ke konkrétnímu textu léčivého přípravku SYNTROXINE a nikoli k textu jiného léčivého přípravku a spekulativně tak dovozovat vlastnosti LP SYNTROXINE, které nejsou v jeho platném SPC vůbec uvedeny. Kontrolovaná osoba správně uvádí, že v SPC LP SYNTROXINE se ke vstřebávání uvádí pouze „Perorálně podávaný levothyroxin je téměř výhradně absorbován v horním traktu tenkého střeva. Absorbováno je až 80 %, podle farmaceutické formy.“ Jiné další informace zde uvedeny nejsou, tedy žádné další informace k rozdílu absorpce u jednotlivých lékových forem tedy želatinových tobolek a tablet. Kontrolovaná osoba zdůrazňuje, že LP SYNTROXINE obsahující léčivou látku levothyroxin je jako jediný v unikátní lékové formě měkkých želatinových tobolek, a tudíž má ve srovnání s ostatními ostatními LP unikátní vlastnosti, které ale v SPC ve skutečnosti nejsou vůbec popsány, přičemž má za to, že se jedná o tvrzení, které potvrzují uvedené údaje v SPC nebo je zpřesňují, přičemž jsou s nimi slučitelná a nezkrslují je. S tímto nelze souhlasit, aby se údaje v reklamě mohly považovat za zpřesňující a potvrzující, musel by být v SPC LP obsažen alespoň nějaký popis rozdílu mezi absorpcí jednotlivých lékových forem, který by reprezentoval popsanou výhodu želatinových tobolek uznanou v rámci registračního řízení LP SYNTROXINE, ten tam ale obsažen není. SPC se omezuje pouze na konstatování uvedené shora. V obhajobě reklamního tvrzení zvýhodňujícího lékovou formu želatinových tobolek oproti tabletám se kontrolovaná osoba opírá pouze o absenci informace v SPC LP SYNTROXINE o lékové interakci levothyroxinu s inhibitory protonové pumpy, a dovozuje, že se jedná o významnou skutečnost, má za to, že absence takové informace v SPC může pochopitelně vyvolávat otázky a vyžaduje tak podrobnější vysvětlení pro zdravotnické profesionály. Kontrolovaná osoba tak nepřímou potvrzuje, že pracuje s údaji, které v SPC obsaženy nejsou a na základě toho koncipovala reklamní tvrzení, která nemají v SPC oporu. Kontrolovaná osoba se hájí tím, že neposkytnutí podrobných informací o vstřebávání LP ve formě želatinových kapslí vs. tabletové formy levothyroxinu odborníkům je způsobitelné navodit stav, kdy bude při terapii levothyroxinem postupováno nesprávně a v rozporu s vědeckým poznáním a odvolává se na povinnosti osob zacházejícími s léčivými přípravky v § 7 zákona č. 378/2007 Sb., o léčivech a o změnách některých souvisejících zákonů (zákon o léčivech). K tomu Ústav uvádí, že v tomto případě neposuzuje zacházení s LP dle zákona o léčivech osobami k tomu oprávněnými, ale skutečnost, zda reklama na léčivý přípravek odpovídá požadavkům zákona o regulaci reklamy. Kontrolovaná osoba má za to, že informace o odlišné citlivosti vůči poruchám vstřebávání způsobené vlivem potravy nebo inhibitorů protonové pumpy, tedy změnám pH obsahu žaludečního obsahu, levothyroxinem v lékové formě měkké želatinové tobolky, je zcela dostatečně odborně doložená publikovanými pracemi, nadto je obecně přijímaná odbornými autoritami a vyskytuje se v doporučených postupech (např. italských či britských), Ústav k tomu uvádí, že tyto informace mohou být v reklamě uvedeny pouze tehdy, pokud jsou také uvedeny v SPC. O tom, že si kontrovaná osoba je nezákonosti svého počínání vědoma, svědčí i její tvrzení, že považuje za svou povinnost náležitě informovat zdravotnické profesionály o vlastnostech levothyroxinu v lékových formách měkkých tobolek a tak bude jednat s držitelem rozhodnutí o registraci o možné změně SPC léčivého přípravku

SYNTROXINE v části 4.2 Dávkování a způsob podání, části 4.5 Lékové interakce, části 5.1 Farmakodynamické vlastnosti a v části 5.2 Farmakokinetické vlastnosti, a to tak, aby tyto změny, mimo jiné, vycházely také z informací, které jsou předmětem posuzování ve věci předmětné kontroly dodržování zákona o regulaci reklamy. Z výše uvedeného tedy vyplývá, že si kontrolovaná osoba je svého jednání vědoma, když v reklamě na LP SYNTROXINE použila reklamní tvrzení, která shrnuto zvýhodňují v očích odborníků lékovou formu želatinových kapslí ve srovnání s tabletovou lékovou formou, aniž by tyto vlastnosti byly uvedeny v SPC LP. K obsáhlému popisu odborných argumentů a studií v úvodu podání námitky kontrolované osoby Ústav uvádí, že jak již je uvedeno, k tomu, aby být použity jako podklad pro reklamní tvrzení je nutno, aby základní skutečnosti popisující tyto vlastnosti léčivého přípravku byly zahrnuty v SPC LP SYNTROXINE.“

Dne 19. 5. 2022 Ústav vydal výzvu sp. zn. sukls100023/2022, č. j. sukl104028/2022, jíž uložil obviněnému, aby Ústavu sdělil údaje o zadavateli, zpracovateli a šířiteli výše uvedených reklamních materiálů. Dále byl obviněný vyzván k poskytnutí dalších informací, jimiž bylo:

- datum, zadání a zpracování každého předmětného sdělení;
- časové období/časový plán, ve kterém byl daný materiál šířen;
- celkové množství vytištěných sdělení a celkové množství skutečně distribuovaných sdělení;
- vyjádření zadavatele, zpracovatele nebo šířitele k předmětu šetření (obsahu a šíření výše uvedeného sdělení a k případnému porušení zákona).

Uvedená výzva byla obviněnému doručena dne 19. 5. 2022 a byla zařazena do spisu sp. zn. sukls100023/2022 pod ev. č. 105954/22-sukl a č. j. sukl104028/2022.

Dne 2. 6. 2022 bylo Ústavu doručeno podání obviněného, v němž obviněný uvedl následující:

„I) údaje o zadavateli, zpracovateli a šířiteli předmětných sdělení

Zadavatelem předmětných sdělení je Společnost IBSA PHARMA s.r.o., IČO: 63674297, se sídlem Senovážné náměstí 1463/5, 110 00 Praha 1, Nové Město. Zpracovateli předmětných sdělení jsou:

<i>Brožura SYNTROXINE, IBSA-SYN-001-2021/3</i>	<i>Petr Černohlávek</i>
<i>Inzerce v časopise Diabetologie supplementum 1, IBSA-SYN-002-2021/4</i>	<i>Petr Černohlávek</i>
<i>Inzerce v časopise Diabetologie číslo 2, SYN-003-2021/05</i>	<i>Petr Černohlávek</i>
<i>Inzerce v časopise Diabetologie číslo 3, SYN-003-2021/05</i>	<i>Petr Černohlávek</i>
<i>Inzerce v časopise Diabetologie číslo 4, SYN-003-2021/05</i>	<i>Petr Černohlávek</i>
<i>Leták IBSA-SYN-009-2021/10</i>	<i>Pavel Burdych</i>
<i>Mailing (pošta) IBSA-SYN-005-2021/6</i>	<i>IQVIA Solutions a.s.</i>
<i>Mailing (e-mail) IBSA-SYN-004-2021/6</i>	<i>IQVIA Solutions a.s.</i>
<i>Reklamní smyčka Syntroxine</i>	<i>Pavel Burdych</i>

Brožura SYNTROXINE, IBSA-SYN-001-2021/3	IBSA PHARMA s.r.o.
Inzerce v časopise Diabetologie supplementum 1, IBSA-SYN-002-2021/4	TIGIS, spol. s r.o.
Inzerce v časopise Diabetologie číslo 2, SYN-003-2021/05	TIGIS, spol. s r.o.
Inzerce v časopise Diabetologie číslo 3, SYN-003-2021/05	TIGIS, spol. s r.o.
Inzerce v časopise Diabetologie číslo 4, SYN-003-2021/05	TIGIS, spol. s r.o.
Leták IBSA-SYN-009-2021/10	IBSA PHARMA s.r.o.
Mailing (pošta) IBSA-SYN-005-2021/6	IQVIA Solutions a.s.
Mailing (e-mail) IBSA-SYN-004-2021/6	IQVIA Solutions a.s.
Reklamní smyčka Syntroxine	GALÉN - SYMPOSION s.r.o.

Pavel

Burdych, IČO: 72823020, se sídlem Amurská 1221/6, Vršovice, Praha 10.

Petr Černohlávek, IČO: 13103954, se sídlem Pod Zemankou 1599/19, Praha 4.

IQVIA Solutions a.s., IČO: 41190262, se sídlem Perneroва 691/42, Karlín, 186 00 Praha.

Šířiteli předmětných sdělení jsou:

TIGIS, spol. s r.o., IČO: 48033961, se sídlem Pod pramenem 1606/1, Nusle (Praha 4), 140 00 Praha.

GALÉN - SYMPOSION s.r.o., IČO: 26420929, se sídlem Vinohradská 343/6, Vinohrady (Praha 2), 120 00 Praha.

Mezi zadavatelem a zpracovateli, resp. šířiteli reklamy nebyla uzavřena žádná speciální smlouva.

II) další informace vztahujících se k šíření předmětných sdělení

Požadované informace uvádíme pro lepší přehlednost v následující tabulce:

	datum		náklad	
	zadání	zpracování	celkem	distribuívaný
Brožura SYNTROXINE, IBSA-SYN-001-2021/3	19. 5. 2021	28. 5. 2021	1 500 kusů	945 kusů
Inzerce v časopise Diabetologie supplementum 1, IBSA-SYN-002-2021/4	8. 4. 2021	Duben 2021	2 400 kusů	2 400 kusů
Inzerce v časopise Diabetologie číslo 2, SYN-003-2021/05	31. 5. 2021	Červen 2021	2 100 kusů	2 100 kusů
Inzerce v časopise Diabetologie číslo 3, SYN-003-2021/05	2. 9. 2021	Září 2021	2 100 kusů	2 100 kusů
Inzerce v časopise Diabetologie číslo 4, SYN-003-2021/05	12. 12. 2021	Prosinec 2021	2 100 kusů	2 100 kusů
Leták IBSA-SYN-009-2021/10	7. 10. 2021	13. 10. 2021	900 kusů	900 kusů

Mailing (pošta) IBSA-SYN-005-2021/6	16. 7. 2021	22. 7. 2021	430 kusů	430 kusů
Mailing (e-mail) IBSA-SYN-004-2021/6	2. 6. 2021	14. 7. 2021		305 kusů
Reklamní smyčka Syntroxine	1. 10. 2021	1. 10. 2021		1 kus

Společnost IBSA PHARMA s.r.o. sděluje, že nebylo předem stanoveno žádné specifické období či časový plán, ve kterém by měly být předmětné materiály šířeny. Pro doplnění pouze uvádím, že materiály typu inzerce jsou pevně vázány na datum vydání konkrétních odborných časopisů, reklamní smyčka je také pevně vázána na konání příslušného kongresu (14. 10. až 16. 10. 2021). V případě mailingů se jednalo o jednorázovou aktivitu, provedenou dle našich informací dne 22. 7. 2021 v případě mailingu (pošta) a 14. 7. 2021 v případě mailingu (e-mail). Brožura byla šířena nejdříve od 3. 6. 2021 a Leták byl šířen nejdříve od 14. 10. 2021.

Vyjádření společnosti IBSA PHARMA s.r.o. k předmětným sdělením

Společnost IBSA PHARMA s.r.o. nejprve sděluje, že si není vědoma skutečnosti, že by jakkoliv porušila zákon č. 40/1995 Sb., o regulaci reklamy a o změně a doplnění zákona č. 468/1991 Sb., o provozování rozhlasového a televizního vysílání, ve znění pozdějších předpisů (dále jen zákon o regulaci reklamy).

Společnost IBSA PHARMA s.r.o. v plném rozsahu odkazuje na veškeré skutečnosti, které uvedla ve svém vyjádření ze dne 26. 4. 2022, sp. zn. suks28738/2022, k protokolu o kontrole Ústavu ze dne 13. 4. 2022, sp. zn. suks28738/2022, č.j. sukl76989/2022.

Společnost IBSA PHARMA s.r.o. dále uvádí, že veškeré informace, které v předmětných sděleních uvedla jsou pravdivé, vědecky přesné a v odborné literatuře náležitě zdokumentované.

Společnost IBSA PHARMA s.r.o. v předmětných sděleních pouze rozšiřovala informace uvedené v platném SPC a zcela koncise se zněním SPC a bez jakéhokoli rozporu informovala lékaře o skutečnostech, které jsou významné pro náležitě bezpečnou a účinnou terapii léčivým přípravkem SYNTROXINE.

Společnosti IBSA PHARMA s.r.o. je známo, že se Ústav v minulosti odmítl zabývat podnětem na porušení zákona o regulaci reklamy v obdobném případě, kdy zadavatel reklamy uvedl do šířené reklamy informace, které nebyly uvedeny v SPC, přičemž tyto informace byly podle společnosti IBSA PHARMA s.r.o. způsobilé v adresátech reklamy, tj. v lékařích a farmaceutech vzbudit dojem, že příslušný léčivý přípravek má vlastnosti, které neodpovídají informacím obsaženým v SPC léčivého přípravku. Ústav v tomto případě shledal podnět jako nedůvodný s poukazem na skutečnost, že příslušné informace představují pouze rozšíření informací uvedených v SPC. Podle přesvědčení společnosti IBSA PHARMA s.r.o. se v případě předmětných sdělení jedná o v zásadě totožný skutkový stav. Společnost IBSA PHARMA s.r.o. pro vyloučení pochybností odkazuje na sp. zn. SUKLS133416/2021.

Společnost IBSA PHARMA s.r.o. dále uvádí, že trvá na všech materiálních námitkách, které zaslala Ústavu dne 26. 4. 2022 a je přesvědčena, že je Ústav nedostatečně posoudil. Společnost IBSA PHARMA s.r.o. zdůrazňuje, že léčivý přípravek SYNTROXINE je dostupný v lékové formě měkkých želatinových tobolek, což je informace uvedená v platném SPC, přičemž tato skutečnost si žádá podrobnější vysvětlení pro zdravotnické profesionály.

Lékové forma měkkých želatinových tobolek je totiž spojena s odlišnými vlastnostmi léčivé látky levothyroxin, které jsou významné pro bezpečnou terapii levothyroxinem a pro kvalitu života pacientů. Jak již společnost IBSA PHARMA s.r.o. uvedla ve svém vyjádření ze dne 26. 4. 2022 spočívá rozdíl v bezpečnosti v absenci lékové interakce s inhibitory protonové pumpy, což je ostatně skutečnost, která na rozdíl od jiných léčivých přípravků obsahujících léčivou látku levothyroxin, v SPC léčivého přípravku SYNTROXINE absentuje, přičemž důvody tohoto rozdílu, mimo jiné, bylo nezbytné zdravotnickým profesionálům vysvětlit.

Společnost IBSA PHARMA s.r.o. si dovoluje na závěr uvést, že její primární snahou bylo podat zcela objektivní a EBM podložené informace, které v žádném případě nebyly v rozporu s informacemi uvedenými v platném SPC. Společnost IBSA PHARMA s.r.o. je přesvědčena, že v takovém případě se jedná výhradně o rozšíření informací uvedených v platném SPC, neboť se příslušné „rozšiřující“ informace nedotýkaly těch částí SPC, které lze považovat za „rozšiřitelné“ výhradně cestou změny SPC, k takovým informacím patří nepochybně indikace, kontraindikace, zvláštní upozornění a opatření pro použití.

Společnost IBSA PHARMA s.r.o. znovu opakuje, že v rozsudku Soudního dvora Evropské unie ze dne 5. května 2011 ve věci C-249/09 (Novo Nordisk AS proti Ravimiamet) se výslovně uvádí, že článek 87 odst. 2 směrnice 2001/83, ve znění směrnice 2004/27, musí být vykládán v tom smyslu, že zakazuje, aby v reklamě na léčivý přípravek určené osobám způsobilým jej předepisovat nebo vydávat byla zveřejňována tvrzení, která jsou v rozporu se souhrnem údajů o přípravku, ale nepožaduje, aby všechna tvrzení uvedená v této reklamě byla obsažena v uvedeném souhrnu nebo aby z něj byla dovoditelná. Taková reklama může obsahovat doplňující tvrzení k údajům zmíněným v článku 11 uvedené směrnice za podmínky, že tato tvrzení: potvrzují uvedené údaje nebo je zpřesňují, přičemž jsou s nimi slučitelná a nezkreslují je, a jsou v souladu s požadavky stanovenými v čl. 87 odst. 3 a čl. 92 odst. 2 a 3 této směrnice.

Společnost IBSA je přesvědčena, že veškeré reklamní materiály související s léčivým přípravkem SYNTROXINE přesně splňují veškeré tyto požadavky, jak jsou vysvětleny v tomto rozsudku Soudního dvora Evropské unie. Veškeré reklamní materiály související s léčivým přípravkem SYNTROXINE jsou v souladu s údaji obsaženými v platném změně SPC tohoto přípravku, a pouze je zpřesňují, přičemž jsou s nimi slučitelné a nijak je nezkreslují.

Ze všech výše uvedených důvodů společnost IBSA PHARMA s.r.o. s dosavadními závěry Ústavu nesouhlasí. Je přesvědčena, že zákon o regulaci reklamy neporušila, neboť v posuzovaných reklamních materiálech pouze podala informace, které mají základ v platném SPC a tyto informace pouze zpřesňují, přičemž jsou s nimi slučitelné a nijak je nezkreslují, a to proto, aby nebylo pochyb o vlastnostech lékové formy měkkých želatinových tobolek. Takto podané, a na medicínu založenou na důkazech odkazované, informace v žádném případě nepřesáhly rámec daný platným zněním SPC. Naopak takto podané informace lze považovat za nezbytné k zajištění bezpečné a účinné farmakoterapie levothyroxinem.

Tímto by společnost IBSA PHARMA zároveň ráda požádala SÚKL o osobní schůzku, v rámci které bude možné projednat skutečnosti uvedené výše.“

Uvedené podání bylo zařazeno do spisu sp. zn. suks100023/2022 pod ev. č. 118841/22-sukl a č. j. sukl117021/2022.

Na základě těchto skutečností Ústa vydal dne 16. 6. 2023 příkaz sp. zn. suks146696/2023, č. j. sukl146696/20263 (dále také jen „příkaz“), který byl obviněnému doručen dne 16. 6. 2023. Obviněný v něm byl

shledán vinným z přestupků naplňujících skutkovou podstatu stanovenou v § 8a odst. 2 písm. d) zákona o regulaci reklamy pro porušení ustanovení § 5 odst. 4 zákona o regulaci reklamy, a v souladu s § 8a odst. 6 písm. b) zákona o regulaci reklamy mu byla uložena pokuta ve výši 390 000,- Kč.

Dne 23. 6. 2023 podal obviněný z přestupku proti tomuto příkazu odpor ve smyslu § 150 odst. 3 správního řádu. Odpor byl podán včas. Dle § 150 odst. 3 správního řádu byl podáním odporu příkaz zrušen a řízení pokračuje s tím, že je zahájeno prvním úkonem v řízení, tj. dnem doručení příkazu 16. 6. 2023. Obviněný v odporu, který byl doplněn přílohami, mj. uvedl:

„Účastník řízení je přesvědčen, že Ústav nesprávně zjistil skutkový stav, když chybně posoudil informace, uvedené v předmětných reklamních materiálech. Následně Ústav tento nesprávně zjištěný skutkový stav chybně posoudil po právní stránce. Ústav dospěl k závěru, že účastník řízení spáchal přestupky, specifikované v příkazu, tím, že v předmětných reklamních materiálech uvedl tvrzení, která nejsou v souladu s informacemi uvedenými v SPC. Tento závěr je nesprávný.

Účastník řízení v plném rozsahu odkazuje na svá vyjádření v průběhu řízení vedeného pod sp. zn. suks28738/2022. Účastník řízení v plném rozsahu odkazuje na veškeré skutečnosti, které uváděl k tvrzením Ústavu v protokolu o kontrole týkajícím se reklamních materiálů souvisejících s léčivým přípravkem SYNTROXINE. Jak účastník řízení podrobně vysvětlil, veškeré reklamní materiály související s léčivým přípravkem SYNTROXINE jsou v souladu s údaji obsaženými v platném změně SPC tohoto přípravku, a pouze je zpřesňují, přičemž jsou s nimi slučitelné a nijak je nezkreslují.

Ústav v příkazu uvádí: „Ústav má za to, že při výkladu, zda jsou určitá tvrzení obsažená v reklamě slučitelná s SPC, je nutno vzít ohled na to, že nemůže jít o tvrzení, která by vůbec neměla spojitost s informacemi uvedenými v SPC.

Účastník řízení zdůrazňuje, že s tvrzeními Ústavu, že údaje uvedené v předmětných reklamních materiálech nemají žádnou spojitost s informacemi uvedenými v SPC nelze souhlasit.

Za prvé, veškerá tvrzení v předmětných reklamních materiálech mají jasnou spojitost s informacemi uvedenými v SPC a pouze je doplňují, dále zpřesňují, jsou s nimi slučitelné a nijak je nezkreslují. Jasná spojitost veškerých tvrzení v předmětných reklamních materiálech s informacemi uvedenými v SPC je velmi podrobně vysvětlena ve vyjádření účastníka řízení v průběhu řízení vedeného pod sp. zn. suks28738/2022.

Účastník řízení je přesvědčen, že veškerá tvrzení v předmětných reklamních materiálech jsou plně v souladu se závěry, uvedenými v rozsudku Soudního dvora Evropské unie ze dne 5. května 2011 ve věci C-249/09.

Za druhé, účastník řízení je známo, že sám Ústav ve své rozhodovací praxi uvádí, že např. reklama založená na zdůraznění významu nečistot v léčivém přípravku DIOZEN není v rozporu s legislativou. V příslušné reklamě bylo dokonce uvedeno, že „Léčivý přípravek DIOZEN obsahuje mikronizovaný diosmin a další flavonoidy.“. To se ale nezakládá na pravdě, protože žádné další flavonoidy nejsou v SPC deklarovány. Výskyt těchto flavonoidů jako nečistot v dikci Evropského lékopisu je možný, ale nikoliv jistý. Příslušné flavonoidy mohou v léčivém přípravku být přítomny (až do množství povoleném lékopisem, ale také v něm být nemusí, a přesto bude v takovém případě léčivý přípravek DIOZEN odpovídat Evropskému lékopisu). Na podnět/žádost o stanovisko k této reklamě Státní ústav pro kontrolu léčiv odpověděl následovně: „Ústav Váš podnět prošetřil a zjistil následující. Dle údajů uvedených v Českém lékopisu a v Evropském lékopisu jsou látky hesperidin, isorhoifolin, linarin a diosmetin uvedeny jako povolené nečistoty v látce Diosminum, která je účinnou látkou přípravku DIOZEN. Celkový povolený limit těchto látek je 8,5 %. V reklamním materiálu není prezentováno, že by se jednalo o účinné látky. Z tohoto

důvodu považuje Ústav informace uvedené v tomto materiálu za zpřesňující.”. Přitom hned úvodní část reklamy uvádí: „společně s uvedením léčivého přípravku DIOZEN na trh v České republice se objevily určité pochybnosti ohledně jeho skutečného složení.”, k tomu je nezbytné uvést, že skutečné složení léčivého přípravku je vskutku pouze diosminum 500 mg, ve složení nemohou figurovat žádné jiné látky, protože jak již bylo uvedeno obsah případných dalších flavonoidů je deklarován dle lékopisu jako maximální a dané flavonoidy přítomny vůbec nemusí být.

Příloha: odpověď SÚKL na podnět k Diozenu

Z toho je zřejmé, že závěry Ústavu uvedené v příkazu nemohou obstát i z toho důvodu, že Ústav postupoval v příkrém rozporu se svojí rozhodovací praxí v jiných obdobných případech, když označil uvedení obsahu konkrétních flavonoidů, které nejsou deklarovány jako účinné látky jako zpřesnění informací uvedených v SPC, nadto za situace, kdy reklama byla koncipována tak aby vzbudila dojem, že léčivý přípravek DIOZEN není monokomponentním, ale složeným léčivým přípravkem.

V podnětu/žádosti přitom bylo výslovně uvedeno: „Po přečtení článku jsem o něm diskutovala se svým lékařem, společně jsme došli k závěru, že informace v článku časopise Remedia se rozcházejí s informacemi v SPC přípravku Diozen, kde se jako léčivá látka uvádí pouze „diosminum micronisatum“. Zatímco přípravek Detralex, který sama užívám, má v seznamu léčivých látek uvedeny i flavanoly, o kterých se v článku tvrdí, že je Diozen obsahuje rovněž. Dospěli jsme tedy k závěru, že buď je v SPC přípravek Diozen uvedeno chybně složení, což je podle nás velmi podstatná závada, pro kterou by měl SÚKL zjednat nápravu, nebo článek neuvádí pravdivé informace, což je rovněž podstatná závada, protože to vede k mylnému závěru, že jsou přípravky Diozen a Detralex zaměnitelné, byť mají každý jiné deklarované složení. Chápu totiž deklarované složení a složení jedné konkrétní zkoumané šarže léčivého přípravku Diozen za naprosto rozdílné a neporovnatelné věci.”. Na tuto část podnětu již nebyla jakkoliv reagováno. Skutečnost, že uvádění obsahu nečistot s nepřímým naznačováním, že by se mohly podílet na farmakodynamickém účinku léčivého přípravku, což vcelku jasně vyplývá z kontextu reklamy, a potvrzuje to i text podnětu/žádosti, nelze považovat za zpřesnění informací uvedených v SPC. Nelze vyloučit, že tyto informace měly za cíl zpochybnit, že je léčivý přípravek DIOZEN monokomponentní a že je možné jej považovat za obdobný léčivého přípravku DETRALEX, jak z podnětu/žádosti přímo vyplývá. Na základě všech shora uvedených skutečností je účastník řízení přesvědčen, že nespáchal přestupky uvedené v příkazu.

S ohledem na výše uvedené účastník řízení navrhuje, aby Ústav správní řízení usnesením podle § 66 odst. 2 správního řádu a § 86 odst. 1 písm. a) zákona č. 250/2016 Sb., o odpovědnosti za přestupky a řízení o nich, ve znění pozdějších předpisů, zastavil.“

Dne 26. 6. 2023 Ústav vydal Sdělení o podání odporu pod sp. zn. sukls146696/2023, č. j. sukl153394/2023, jehož součástí bylo usnesení, jímž Ústav stanovil obviněnému v souladu s § 36 odst. 1 správního řádu lhůtu 10 dnů od doručení tohoto usnesení pro předložení jeho návrhů, důkazů, popř. jiných tvrzení. Výše uvedené Sdělení o podání odporu bylo obviněnému doručeno dne 26. 6. 2023.

Dne 7. 7. 2023 bylo Ústavu doručeno podání obviněného, v němž obviněný mj. uvedl:

„Účastník řízení nejprve odkazuje v plném rozsahu na svá vyjádření a na veškeré skutečnosti, které uváděl v průběhu předmětného řízení (sp. zn. sukls146696/2023) i v průběhu řízení vedeného pod sp. zn. sukls28738/2022.

Účastník řízení k tomu nejprve uvádí, že je mu známo, že Ústav ve své rozhodovací praxi postupuje ve skutkově obdobných případech odlišně od toho, jak postupoval v předmětném řízení, když v jiných případech shledává jako souladnou se zákonem takovou reklamu, v níž jsou uvedeny skutečnosti, které nemají oporu v souhrnu údajů o přípravku (SPC), ale jdou jednoznačně nad rámec údajů, uvedených v SPC.

Účastník řízení v tomto ohledu odkazuje např. na reklamní materiály týkající se léčivého přípravku DIOZEN. Při posouzení této reklamy Ústav dospěl k závěru, že reklama založená na zdůraznění významu nečistot v léčivém přípravku DIOZEN není porušením zákona o regulaci reklamy, a to navzdory tomu, že v příslušné reklamě bylo dokonce výslovně uvedeno, že „Léčivý přípravek DIOZEN obsahuje mikronizovaný diosmin a další flavonoidy.“. To je ale ve zřejmém rozporu s SPC, resp. jde jednoznačně a významně nad rámec údajů, uvedených v SPC, protože žádné další flavonoidy nejsou v SPC léčivého přípravku jako obsahové látky jakkoliv deklarovány. SPC léčivého přípravku DIOZEN jednoznačně uvádí, že obsahuje účinnou látku pouze diosmin, a žádné jiné flavonoidy toto SPC neuvádí ani jako účinné, ani jako pomocné látky. Výskyt dalších flavonoidů jako nečistot v dikci Evropského lékopisu je sice možný, ale nikoliv jistý nebo dokonce prokázaný. Příslušné flavonoidy sice mohou v léčivém přípravku být přítomny (až do množství povoleném lékopisem), ale také v něm být přítomny nemusí, a přesto bude v takovém případě léčivý přípravek DIOZEN odpovídat ustanovení příslušného článku Evropského lékopisu. Na podnět/žádost o stanovisko k této reklamě Státní ústav pro kontrolu léčiv odpověděl následovně: „Ústav Váš podnět prošetřil a zjistil následující. Dle údajů uvedených v Českém lékopisu a v Evropském lékopisu jsou látky hesperidin, isorhoifolin, linarin a diosmetin uvedeny jako povolené nečistoty v látce Diosminum, která je účinnou látkou přípravku DIOZEN. Celkový povolený limit těchto látek je 8,5 %. V reklamním materiálu není prezentováno, že by se jednalo o účinné látky. Z tohoto důvodu považuje Ústav informace uvedené v tomto materiálu za zpřesňující.“. Přesto Ústav v případě této reklamy neshledal žádné porušení zákona o regulaci reklamy.

Je přitom značně neobvyklé, aby se zadavatel reklamy rozhodl publikovat pouze vybranou část informace. Evropský lékopis totiž uvádí informace o přítomnosti dalších nečistot jako jsou acetoisovanilon nebo 6-ioddiosmin, nadto Evropský lékopis uvádí jako nečistotu jód, jehož obsah nesmí překročit 0,1 %, což při obsahu 500 mg diosminu reprezentuje až 0,5 mg. Žádná z těchto informací nebyla v reklamě uvedena. Reklama tak obsahovala pouze vybrané informace a neodrážela znění příslušného lékopisného článku.

Úvodní část reklamy uváděla: „společně s uvedením léčivého přípravku DIOZEN na trh v České republice se objevily určité pochybnosti ohledně jeho skutečného složení.“. K tomu je nezbytné uvést, že skutečné složení léčivého přípravku je vskutku pouze diosminum 500 mg, ve složení nemohou figurovat žádné jiné látky, protože jak již bylo uvedeno obsah případných dalších flavonoidů je deklarován dle lékopisu jako maximální a dané flavonoidy přítomny vůbec nemusí být. Informace o obsahu nečistot v množství, které připouští Evropský lékopis není v žádném případě doplněním informací uvedených v SPC léčivého přípravku DIOZEN. Jedná se o informaci, která má specifické účely, o čemž svědčí i výběr nečistot, které byly v reklamě uvedeny.

Přestože SPC léčivého přípravku DIOZEN jednoznačně uvádí, že obsahuje pouze účinnou látku diosmin, a žádné jiné flavonoidy toto SPC neuvádí ani jako účinné, ani jako pomocné látky, Ústav na základě jiného zdroje (Evropského lékopisu) dospěl k závěru, že v reklamě lze uvádět přítomnost i dalších látek, neboť tato přítomnost je dle tohoto zdroje možná.

Z výše uvedeného je zřejmé, že Ústav ve své rozhodovací praxi shledává jako souladnou se zákonem takovou reklamu, v níž jsou uvedeny skutečnosti, které nejenže nemají oporu v SPC, ale jdou jednoznačně nad rámec těchto údajů. Uvedení takových údajů Ústav ve své rozhodovací praxi považuje za zpřesnění informací uvedených v SPC.

Příloha: odpověď SÚKL na podnět k Diozenu, reklamní leták na Diozen a SPC Diozenu

Z toho je zřejmé, že závěry Ústavu uvedené v příkazu a předmětném dokumentu nemohou obstát z důvodu, že Ústav postupoval v příkrém rozporu se svojí rozhodovací praxí v jiných skutkově obdobných případech. Námitku stěžovatelky, že byla reklamou uvedena v omyl a že musela informace konzultovat se svým lékařem, ponechal Ústav při vyřizování podnětu zcela bez jakékoliv reakce. Uvedení obsahu některých konkrétních flavonoidů, které

nejdou deklarovány jako obsažené látky, považuje za zpřesnění informací uvedených v SPC, nadto za situace, kdy reklama byla koncipována tak aby vzbudila dojem, že léčivý přípravek DIOZEN není monokomponentním, ale složeným léčivým přípravkem, je naprosto absurdní interpretací.

Jak již bylo uvedeno v podnětu/žádosti přitom bylo výslovně uvedeno: „Po přečtení článku jsem o něm diskutovala se svým lékařem, společně jsme došli k závěru, že informace v článku časopisu Remedia se rozcházejí s informacemi v SPC přípravku Diozen, kde se jako léčivá látka uvádí pouze „diosminum micronisatum“. Zatímco přípravek Detralex, který sama užívám, má v seznamu léčivých látek uvedeny i flavanoly, o kterých se v článku tvrdí, že je Diozen obsahuje rovněž. Dospěli jsme tedy k závěru, že buď je v SPC přípravek Diozen uvedeno chybně složení, což je podle nás velmi podstatná závada, pro kterou by měl SÚKL zjednat nápravu, nebo článek neuvádí pravdivé informace, což je rovněž podstatná závada, protože to vede k mylnému závěru, že jsou přípravky Diozen a Detralex zaměnitelné, byť mají každý jiné deklarované složení. Chápu totiž deklarované složení a složení jedné konkrétní zkoumané šarže léčivého přípravku Diozen za naprosto rozdílné a neporovnatelné věci.“. Na tuto část podnětu již nebyla jakkoliv reagováno. Skutečnost, že uvádění obsahu nečistot s nepřímým naznačováním, že by se mohly podílet na farmakodynamickém účinku léčivého přípravku, což vcelku jasně vyplývá z kontextu reklamy, a potvrzuje to i text podnětu/žádosti, nelze považovat za zpřesnění informací uvedených v SPC.

Nelze také vyloučit, že tyto informace měly za cíl zpochybnit, že je léčivý přípravek DIOZEN monokomponentní a že je možné jej považovat za obdobný léčivého přípravku DETRALEX, jak z podnětu/žádosti přímo vyplývá.

Reklama týkající se léčivého přípravku DIOZEN podle písemného stanoviska Ústavu byla v souladu se zněním zákona o regulaci reklamy. Přitom tato reklama:

- Uváděla jen vybranou část informací obsažených v příslušném článku Evropského lékopisu.
- Snažila se vzbudit dojem, že léčivý přípravek DIOZEN ve skutečnosti není monokomponentním léčivým přípravkem, ale obsahuje i další látky.
- Skutečnost, že v reklamě není výslovně uvedeno, že se jedná o léčivé látky není podstatná. Informace o dalších látkách obsažených v léčivém přípravku DIOZEN mohl vzbudit dojem, že se tyto látky na účinku léčivého přípravku mohou podílet.

Účastník řízení je názoru, že uvedení nečistot v kontextu reklamy nedává jiný smysl než upozornit konzumenty reklamy, že léčivý přípravek DIOZEN obsahuje tytéž flavonoidy jako léčivý přípravek DETRALEX.

Příkrý rozpor s touto rozhodovací praxí při posuzování reklamních materiálů k léčivému přípravku SYNTROXINE je tím více zřetelný s ohledem na skutečnost, že veškeré tvrzené informace uváděné v reklamních materiálech vztahujících se k léčivému přípravku SYNTROXINE jsou pravdivé, publikované v prestižních odborných periodických, náležitě recenzovaných. V reklamních materiálech se nejedná o pouhou možnost přítomnosti látek neuvedených v SPC, ale o jednoznačně vědecky prokázané a publikované údaje, zcela přesně odpovídající skutečnosti. Jak bude podrobně uvedeno níže v bodu III jsou tyto informace také publikovány jako systematické přehledy, ze kterých zcela jednoznačně vyplývají některé odlišnosti měkkých želatinových tobolek oproti tabletovým lékovým formám.

III.

Účastník řízení dále v souladu s ustanovením § 36 odst. 1 a 2 správního řádu podává k předmětu řízení toto vyjádření:

Účastník řízení je přesvědčen, že Ústav nesprávně zjistil skutkový stav, když chybně posoudil informace, uvedené v předmětných reklamních materiálech. Následně Ústav tento nesprávně zjištěný skutkový stav chybně posoudil po právní stránce.

Ústav dospěl k závěru, že účastník řízení spáchal přestupky, specifikované v příkazu, tím, že v předmětných reklamních materiálech uvedl tvrzení, která nejsou v souladu s informacemi uvedenými v SPC.

Tento závěr je nesprávný.

Jak účastník řízení v průběhu předmětného řízení (sp. zn. sukls146696/2023) i v průběhu řízení vedeného pod sp. zn. sukls28738/2022 podrobně vysvětlil, veškeré reklamní materiály související s léčivým přípravkem SYNTROXINE jsou v souladu s údaji obsaženými v platném změně SPC tohoto přípravku, a pouze je zpřesňují, přičemž jsou s nimi slučitelné a nijak je nezkreslují.

Ústav v průběhu předmětného řízení, konkrétně v příkazu uváděl: „Ústav má za to, že při výkladu, zda jsou určitá tvrzení obsažená v reklamě slučitelná s SPC, je nutno vzít ohled na to, že nemůže jít o tvrzení, která by vůbec neměla spojitost s informacemi uvedenými v SPC. Účastník řízení zdůrazňuje, že s tvrzeními Ústavu nelze souhlasit.

Za prvé, veškerá tvrzení v předmětných reklamních materiálech mají jasnou spojitost s informacemi uvedenými v SPC a pouze je doplňují, dále zpřesňují, jsou s nimi slučitelné a nijak je nezkreslují. Jasná spojitost veškerých tvrzení v předmětných reklamních materiálech s informacemi uvedenými v SPC je velmi podrobně vysvětlena ve vyjádření účastníka řízení v průběhu řízení vedeného pod sp. zn. sukls28738/2022.

Účastník řízení toto své tvrzení doloží následujícím prvním příkladem:

a) V SPC léčivého přípravku SYNTROXINE je v části 5.2 Farmakokinetické vlastnosti uvedeno „Perorálně podávaný levothyroxin je téměř výhradně absorbován v horním traktu tenkého střeva. Absorbováno je až 80 %, podle farmaceutické formy. Tmax činí 1–6 hodin.“

b) Obsahuje-li SPC informaci o míře absorpce až 80 % podle lékové (farmaceutické) formy, je zřejmé, že podrobnější vysvětlení a upřesnění důvodů rozdílů a porovnání biologické dostupnosti jednotlivých farmaceutických forem je pouhým upřesněním informace uvedené v SPC.

c) Z textu informace v SPC také nepřímě vyplývá značná variabilita hodnot absorpce, neboť je uváděno „Tmax činí 1–6 hodin.“. Jsou-li maximální plazmatické koncentrace levothyroxinu dosaženy za 1 nebo až za 6 hodin (tj. až šestinásobně), svědčí to o velmi významných a naprosto zásadních rozdílech v rychlosti absorpce, které nutně musí mít své důvody. Důsledek může být významný pro úvahy lékaře z hlediska správného poučení pacienta.

Dále to účastník řízení doloží následujícím druhým příkladem:

a) V SPC léčivého přípravku SYNTROXINE je v části 4.5 Lékové interakce uvedeno „Souběžné podávání s inhibitory protonové pumpy může způsobit snížení absorpce hormonů štítné žlázy v důsledku zvýšení intragastrického pH způsobeného inhibitory protonové pumpy.“

b) Z uvedené informace je zřejmé, že pH žaludečního obsahu ovlivňuje biologickou dostupnost levothyroxinu, a to obecně jak lékových forem tablet, tak i lékových forem měkkých želatinových tobolek, jak vyplývá z výsledků klinických studií je toto ovlivnění výrazně vyšší v případě lékové formy tablet a je klinicky zanedbatelné v případě lékové formy měkkých želatinových tobolek.

c) Informace uvedené v reklamních materiálech tak pouze rozšířily údaje uvedené v části 4.5 Lékové interakce a 5.2 Farmakokinetické vlastnosti uváděné v SPC léčivého přípravku SYNTROXINE

Účastník řízení je proto přesvědčen, že veškerá tvrzení v předmětných reklamních materiálech jsou plně v souladu se závěry, uvedenými v rozsudku Soudního dvora Evropské unie ze dne 5. května 2011 ve věci C-249/09.

Účastník řízení k tomu zdůrazňuje, že ustanovení § 5 odst. 4 zákona o regulaci reklamy je transpozicí čl. 87 odst. 2 směrnice Evropského parlamentu a Rady 2001/83/ES ze dne 6. listopadu 2001 o kodexu Společenství týkajícím se humánních léčivých přípravků, podle kterého všechny prvky reklamy na léčivý přípravek musí být v souladu s údaji uvedenými v souhrnu údajů o přípravku. Ustanovení § 5 odst. 4 zákona o regulaci reklamy je proto nutno interpretovat v souladu s právním řádem Evropské unie.

Pro výklad daného ustanovení směrnice je zásadní rozsudek Soudního dvora Evropské unie ze dne 5. 5. 2011 ve věci C-249/09. V tomto rozsudku bylo vyloženo, že se nepožaduje, aby všechna tvrzení uvedená v této reklamě

byla obsažena v souhrnu údajů o přípravku nebo aby z něj byla odvoditelná a reklama může obsahovat doplňující tvrzení k údajům uvedeným v souhrnu údajů o přípravku za podmínky, že tato tvrzení:

- a) potvrzují uvedené údaje nebo je zpřesňují – přičemž jsou s nimi slučitelná – a nezkreslují je,
- b) reklama představuje lék objektivně a bez přehánění jeho vlastností, není klamavá, veškeré informace jsou přesné, aktuální, ověřitelné a dostatečně úplné a údaje z odborných publikací/tisku jsou přesně reprodukovány a musí být uveden jejich zdroj.

Výklad zákona o regulaci reklamy je nutno provádět pouze a výhradně v kontextu výše uvedeného rozsudku Soudního dvora Evropské unie.

V tomto ohledu je třeba zdůraznit, že veškerá tvrzení v reklamních materiálech souvisejících s léčivým přípravkem SYNTROXINE vycházejí z aktuálních odborných studií, které jsou v reklamních materiálech řádně označeny. Veškerá tvrzení v reklamních materiálech souvisejících s léčivým přípravkem SYNTROXINE jsou přesná, aktuální, ověřitelná a dostatečně úplné a údaje z odborných publikací/tisku jsou přesně reprodukovány a je uveden jejich zdroj. Přitom, jak je uvedeno shora, pouze zpřesňují informace uvedené v SPC, jsou s nimi plně slučitelná, a nijak je nezkreslují.

Účastník řízení shrnuje, že veškerá tvrzení v reklamních materiálech souvisejících s léčivým přípravkem SYNTROXINE jsou proto plně v souladu výkladem, jak jej podal Soudní dvůr Evropské unie v rozsudku ze dne 5. 5. 2011 ve věci C-249/09.

Za druhé, účastník řízení dále uvádí, že jednotlivé důkazy EBM publikované v odborné literatuře a jejich systematický přehled, který by nedávno publikován, svědčí pro veškerá tvrzení, která jsou v reklamních materiálech uvedena. Z hlediska materiální pravdy a stupně vědeckého poznání není tak možné označit jakoukoliv uvedenou informaci za nepravdivou, případně bez opory ve studiích EBM.

Účastník řízení předkládá uvedený systematický přehled jako přílohu k tomuto vyjádření.

Příloha: Liu H, Lu M, Hu J, Fu G, Feng Q, Sun S, Chen C. Medications and Food Interfering with the Bioavailability of Levothyroxine: A Systematic Review. *Ther Clin Risk Manag* 2023; 19: 503-523

Systematický přehled vychází z celkem 144 citací původních klinických nebo experimentálních prací, přičemž většina těchto prací byla přímým nebo nepřímým podkladem pro zpracování reklamních materiálů k léčivému přípravku SYNTROXINE. Konkrétně se jednalo o 107 odborných článků, z nich všechny jsou uvedeny v systematickém přehledu.

V abstraktu systematického přehledu autoři uvádějí: „Purpose: Levothyroxine is a common prescribed drug. Many medications and food, however, can interfere with its bioavailability. The aim of this review was to summarize the medications, food and beverages that interact with levothyroxine and to assess their effects, mechanisms and treatments.

Methods: A systematic review on interfering substances that interact with levothyroxine was performed. Web of Science, Embase, PubMed, the Cochrane library, grey literature from other sources and the lists of references were searched for human studies comparing the levothyroxine efficacy with and without interfering substances. The patient characteristics, drug classes, effects and mechanism were extracted. The NHLBI study quality assessment tools and the JBI critical appraisal checklist were used to assess the quality of included studies.

Results: A total of 107 articles with 128 studies were included. Drugs interactions were revealed in calcium and iron supplements, proton pump inhibitors, bile acid sequestrants, phosphate binders, sex hormones, anticonvulsants and other drugs. Some food and beverage could also induce malabsorption. Proposed mechanisms included direct complexing, alkalization, alteration of serum thyroxine-binding globulin levels and acceleration of levothyroxine catabolism via deiodination. Dose adjustment, administration separation and discontinuation of interfering substances can eliminate the interactions. Liquid solutions and soft-gel capsules

could eliminate the malabsorption due to chelation and alkalization. The qualities of most included studies were moderate.

Conclusion: Lots of medications and food can impair the bioavailability of levothyroxine. Clinicians, patients and pharmaceutical companies should be aware of the possible interactions. Further well-designed studies are needed to provide more solid evidence on treatment and mechanisms.”.

Uvedený systematický přehled managementu některých lékových interakcí vzniklých v souvislosti s podáváním např. solí vápníku, železa, hořčíku, zinku, inhibitorů protonové pumpy, antacid a řady jiných léčiv:

Jedno z doporučených opatření je změna lékové formy z tabletové lékové formy na měkké želatinové tobolky. Žádné takové doporučení v reklamních materiálech nebylo uvedeno. Pouze bylo uváděno, že levothyroxin v lékové formě měkkých želatinových tobolek není při procesu vstřebání závislý na intragastrickém pH, a tak při souběžném podávání této lékové formy levothyroxinu např. s inhibitory protonové pumpy, které hodnotu intragastrického pH logicky mění, nedochází ke klinicky významné lékové interakci. Tato informace byla opakovaně publikována v odborné literatuře a je obsažena s náležitým komentářem v citovaném systematickém přehledu.

Podle názoru účastníka řízení z prací citovaných v systematickém přehledu dále vyplývá, že levothyroxin v lékové formě měkkých želatinových tobolek má biologickou dostupnost nezávislou na současném příjmu potravy (konkrétně ze studie Cappellini et al., 2016). Také z nich vyplývá, že současná terapie inhibitory protonové pumpy vede v případě lékových forem tablet ve srovnání s měkkými želatinovými tobolkami k většímu snížení biologické dostupnosti levothyroxinu (konkrétně např. ze studie Yue et al., 2016). To jsou extrémně významné informace, které mohou být pro lékaře zásadně důležité, neboť vzhledem k četnosti preskripce levothyroxinu se s pacienty s komedikací s inhibitory protonové pumpy často setkávají, nehledě na to, že každý pacient musí přijímat potravu, a informace o vlivu potravy na biologickou dostupnost proto může být pro lékaře významná.

Smysl informací uvedených v reklamních materiálech spočíval výhradně v informování lékařů o příčinách vysoké variability farmakokinetických vlastností, o vliv pH žaludečního obsahu na disoluci lékových forem a biologickou dostupnost a na vliv pH na variabilitu farmakokinetických vlastností levothyroxinu. V tomto ohledu účastník řízení odkazuje na povinnost lékaře danou ustanovením § 7 odst. 1 písm. b) zákona o léčivech. Účastník řízení cítil jako svou odbornou odpovědnost některé stručné až heslovité informace uvedené v SPC, jak podrobně uvedl výše, náležitě vysvětlit z hlediska jejich mechanismů a dopadů pro bezpečnou a účinnou farmakoterapii.

Účastník řízení má za to, že veškeré informace, které byly v reklamních materiálech uvedeny vychází z publikovaných dat a jak ostatně vyplývá ze systematického přehledu z roku 2023, jsou publikované výsledky mimořádně konzistentní. Účastník řízení má za to, že v žádném z Ústavem vytýkaných bodů zákon o regulaci reklamy neporušil. Mimo jiné i pro, že z rozsudku Soudního dvora Evropské unie ze dne 5. května 2011 ve věci C-249/09 vyplývá interpretace znění reklamy ve vztahu k informacím uvedeným v SPC.

IV.

Na základě všech shora uvedených skutečností je účastník řízení přesvědčen, že neporušil žádné ustanovení zákona, a postupoval zcela v souladu se všemi právními předpisy a vysvětlující judikaturou Soudního dvora Evropské unie.

S ohledem na výše uvedené účastník řízení navrhuje, aby Ústav správní řízení usnesením podle § 66 odst. 2 správního řádu zastavil, neboť odpadl jeho důvod.

Toto vyjádření bylo zařazeno do spisu sp. zn. sukls146696/2023 pod ev. č. 166008/23-sukl a č. j. sukls163726/2023.

Dne 24. 8. 2023 Ústav vydal Sdělení o ukončení zjišťování podkladů pro rozhodnutí sp. zn. sukls146696/2023, č. j. sukl203813/2023, jehož součástí bylo usnesení, jímž Ústav stanovil obviněnému v souladu s § 39 odst. 1 správního řádu lhůtu v délce 5 pracovních dnů od převzetí tohoto usnesení k vyjádření se k podkladům rozhodnutí. Výše uvedené Sdělení o ukončení zjišťování podkladů pro rozhodnutí bylo obviněnému doručeno dne 24. 8. 2023.

Dne 29. 8. 2023 bylo Ústavu doručeno podání obviněného označené jako „VĚC: Vyjádření účastníka řízení k dokumentu „Sdělení o ukončení zjišťování podkladů pro rozhodnutí“ vydaném Státním ústavem pro kontrolu léčiv dne 24. 8. 2023 (dále jen „předmětný dokument“)“, které bylo zařazeno do spisu sp. zn. sukls146696/2023 pod ev.č. 210936/23-sukl a č. j. sukl207827/2023, v němž obviněný mj. uvedl:

„Dne 24. 8. 2023 byl společnosti IBSA PHARMA s.r.o., IČ: 63674297, se sídlem Senovážné náměstí 1463/5, 110 00 Praha 1, Nové Město (dále také „účastník řízení“) doručen dokument „Sdělení o ukončení zjišťování podkladů pro rozhodnutí“ vydaný Státním ústavem pro kontrolu léčiv ze dne 24. 8. 2023, sp. zn. sukls146696/2023, č. j. sukls203813/20263 (dále jen „Ústav“ a „Sdělení“), kterým Ústav sděluje, že bylo ukončeno zjišťování podkladů pro rozhodnutí ve správním řízení sp. zn. sukls146696/2023, které bylo zahájeno dne 16. 6. 2023. Ústav v této věci vydal jako součást předmětného dokumentu usnesení, kterým stanovil lhůtu 5 dnů od převzetí usnesení k vyjádření se k podkladům rozhodnutí. Ústav usnesení odůvodnil následujícím způsobem: „Dne 16. 6. 2023 zahájil Ústav správní řízení o přestupcích spočívajících v porušení povinnosti stanovené zákonem o regulaci reklamy. Správní řízení je vedeno s právnickou osobou IBSA PHARMA s.r.o., IČO: 63674297, se sídlem na adrese Senovážné náměstí 1463/5, Nové Město, Praha 1, PSČ: 110 00.

Vzhledem k tomu, že v souladu se správním řádem musí být účastníkovi řízení – obviněnému z přestupku – před vydáním rozhodnutí poskytnuta možnost vyjádřit se k podkladům rozhodnutí a vzhledem ke lhůtám stanoveným správním řádem pro vydání rozhodnutí, rozhodl Ústav o poskytnutí přiměřené lhůty k vyjádření se k podkladům rozhodnutí, a to do 5 pracovních dnů od převzetí tohoto usnesení.

Zmeškání úkonu v této lhůtě lze podle ustanovení § 41 odst. 4 správního řádu prominout jen ze závažných důvodů, které nastaly bez zavinění účastníka řízení – obviněného z přestupku.“

II.

Účastník řízení uvádí, že se od zahájení správního řízení opakovaně vyjádřil, a to dne 23. června 2023 a následně 7. července 2023. Účastník řízení uvádí, že trvá na svých námitkách, které v obou vyjádření uvedl a považuje je ze stany Ústavu za zcela nevypořádané.

Účastník řízení opakovaně upozorňoval na skutečnost, že Ústav ve skutkově obdobných případech postupoval zcela odlišně. Ústav dosud nepovažoval za potřebné se k této námitce vyjádřit, stejně jako nepovažoval za nutné se vyjádřit ke všem námitkám uvedeným v podnětu, který v případě reklamy k léčivému přípravku DIOZEN obdržel.

III.

Účastník řízení zejména trvá na skutečnosti, že Ústav ve skutkově obdobných případech postupoval zcela odlišně, když v reklamě k léčivému přípravku DIOZEN zaujal velmi vstřícný postoj a uvedl, že reklama založená na zdůraznění významu nečistot v léčivém přípravku DIOZEN není porušením zákona o regulaci reklamy. Ačkoliv v příslušné reklamě bylo výslovně uvedeno, že „Léčivý přípravek DIOZEN obsahuje mikronizovaný diosmin a další flavonoidy“. To se ale objektivně nezakládá na pravdě, protože žádné další flavonoidy nejsou v SPC léčivého přípravku jakkoliv deklarovány. Výskyt těchto flavonoidů jako nečistot Český a Evropský lékopis připouští, avšak jejich přítomnost nelze v žádném případě považovat za danou jistotu. Případné „další flavonoidy“ tak mohou v léčivém přípravku být přítomny (až do množství povoleném lékopisem), ale také v něm být přítomny vůbec

nemusi a přesto v takovém případě bude léčivý přípravek DIOZEN odpovídat ustanovení příslušného článku Českého a Evropského lékopisu. Na podnět/žádost o stanovisko k této reklamě Státní ústav pro kontrolu léčiv odpověděl následovně: „Ústav Váš podnět prošetřil a zjistil následující. Dle údajů uvedených v Českém lékopisu a v Evropském lékopisu jsou látky hesperidin, isorhoifolin, linarin a diosmetin uvedeny jako povolené nečistoty v látce Diosminum, která je účinnou látkou přípravku DIOZEN. Celkový povolený limit těchto látek je 8,5 %. V reklamním materiálu není prezentováno, že by se jednalo o účinné látky. Z tohoto důvodu považuje Ústav informace uvedené v tomto materiálu za zpřesňující.“. Přitom žádná informace o přítomnosti dalších flavonoidů není v SPC léčivého přípravku uvedena a v části 2. Kvalitativní a kvantitativní složení je výslovně uvedeno: „Jedna potahovaná tableta obsahuje diosminum micronisatum 500 mg.“. Je tedy zcela lhostejné, zda „ostatní flavonoidy“ byly v reklamě prezentovány jako účinné látky, jejich uvedení šlo nad rámec informací uvedených SPC.

Nadto se zadavatel reklamy rozhodl publikovat pouze vybranou část informací z Českého a Evropského lékopisu, neboť neuvádí další informace obsažené v příslušném lékopisném článku o přítomnosti dalších nečistot jako jsou acetoisovanilon nebo 6-ioddiosmin, nadto Český i Evropský lékopis uvádí jako nečistotu jód, jehož obsah nesmí překročit 0,1 %, což při obsahu 500 mg diosminu reprezentuje až 0,5 mg. Žádná z těchto informací nebyla v reklamě uvedena. Reklama tak obsahovala pouze selektivně vybrané informace, neodrážela plně znění příslušného lékopisného článku a byla tak ve vztahu ke zdroji informací, na který odkazovala nepochybně neúplná a tím pádem i zkreslená.

Úvodní část reklamy uváděla: „společně s uvedením léčivého přípravku DIOZEN na trh v České republice se objevily určité pochybnosti ohledně jeho skutečného složení.“. O složení léčivého přípravku DIOZEN přitom žádné pochybnosti být nemohly. Léčivý přípravek DIOZEN obsahuje pouze diosminum 500 mg, ve složení nemohou figurovat žádné jiné látky, protože jak již bylo uvedeno obsah případných dalších flavonoidů je deklarován dle lékopisu jako maximální a dané flavonoidy přítomny vůbec nemusí být. Informace o obsahu nečistot v množství, které připouští Český nebo Evropský lékopis není v žádném případě doplněním informací uvedených v SPC léčivého přípravku DIOZEN. Jedná se o informaci, která má specifické účely, což čemž svědčí i výběr nečistot, které byly v reklamě uvedeny.

Účastník řízení je přesvědčen, že Ústav postupuje v předmětném správním řízení zcela odlišně od svého postupu při prošetřování podnětu k reklamě na léčivý přípravek DIOZEN. Účastník řízení je dokonce toho názoru, že reklama na léčivý přípravek DIOZEN mohla uvést pacienty v omyl, o čemž svědčí i informace uvedené v podnětu: „Po přečtení článku jsem o něm diskutovala se svým lékařem, společně jsme došli k závěru, že informace v článku časopise Remedia se rozcházejí s informacemi v SPC přípravku Diozen, kde se jako léčivá látka uvádí pouze „diosminum micronisatum“. Zatímco přípravek Detralex, který sama užívám, má v seznamu léčivých látek uvedeny i flavanoly, o kterých se v článku tvrdí, že je Diozen obsahuje rovněž. Dospěli jsme tedy k závěru, že buď je v SPC přípravku Diozen uvedeno chybně složení, což je podle nás velmi podstatná závada, pro kterou by měl SÚKL zjednat nápravu, nebo článek neuvádí pravdivé informace, což je rovněž podstatná závada, protože to vede k mylnému závěru, že jsou přípravky Diozen a Detralex zaměnitelné, byť mají každý jiné deklarované složení. Chápu totiž deklarované složení a složení jedné konkrétní zkoumané šarže léčivého přípravku Diozen za naprosto rozdílné a neporovnatelné věci.“. Na tuto část podnětu Ústav nereagoval.

Argumentace Českým a Evropským lékopisem jako relevantním zdrojem informací je naprosto lichá. Jediným relevantním zdrojem informací o složení léčivého přípravku DIOZEN je SPC tohoto léčivého přípravku. Informace o nečistotách v léčivém přípravku DIOZEN nelze považovat za rozšíření informací uvedených v SPC, a to zejména z toho důvodu, že tyto informace byly neúplné, selektivně vybrané tak, aby „uváděné nečistoty“ korespondovaly

se složením léčivého přípravku DETRALEX, přičemž všechny ostatní nečistoty vyplývající ze článku Českého a Evropského lékopisu byly zatajeny. Účastník řízení je přesvědčen, že přestupek, ze kterého je podle Ústavu podezřelý, se ve světle výše popsaného případu reklamy na léčivý přípravek DIOZEN, nemohl stát.

To ostře kontrastuje se tvrzeními Ústavu uváděnými v předmětném správním řízení, neboť veškerá tvrzení uváděná v reklamních materiálech vztahujících se k léčivému přípravku SYNTROXIN jsou pravdivá, publikovaná v prestižní odborných periodických a vhodně doplňující informace uváděné v SPC, přičemž s nimi nejsou v rozporu.

III.

Účastník řízení je dále přesvědčen, že Ústav nesprávně zjistil skutkový stav, když chybně posoudil informace, uvedené v předmětných reklamních materiálech. Následně Ústav tento nesprávně zjištěný skutkový stav chybně posoudil po právní stránce.

Ústav dospěl k závěru, že účastník řízení spáchal přestupky tím, že v předmětných reklamních materiálech uvedl tvrzení, která nejsou v souladu s informacemi uvedenými v SPC.

Tento závěr je nesprávný.

Účastník řízení v plném rozsahu odkazuje na svá vyjádření v průběhu řízení vedeného pod sp. zn. sukls28738/2022. Účastník řízení v plném rozsahu odkazuje na veškeré skutečnosti, které uváděl k tvrzením Ústavu v protokolu o kontrole, týkajícím se reklamních materiálů souvisejících s léčivým přípravkem SYNTROXINE.

Jak účastník řízení podrobně vysvětlil, veškeré reklamní materiály související s léčivým přípravkem SYNTROXINE jsou v souladu s údaji obsaženými v platném změně SPC tohoto přípravku, a pouze je zpřesňují, přičemž jsou s nimi slučitelné a nijak je nezkreslují.

Za prvé, veškerá tvrzení v předmětných reklamních materiálech mají jasnou spojitost s informacemi uvedenými v SPC a pouze je doplňují, dále zpřesňují, jsou s nimi slučitelné a nijak je nezkreslují. Jasná spojitost veškerých tvrzení v předmětných reklamních materiálech s informacemi uvedenými v SPC je velmi podrobně vysvětlena ve vyjádření účastníka řízení v průběhu řízení vedeného pod sp. zn. sukls28738/2022.

Účastník řízení toto své tvrzení doloží následujícím prvním příkladem:

a) v SPC léčivého přípravku SYNTROXINE je v části 5.2 Farmakokinetické vlastnosti uvedeno „Perorálně podávaný levothyroxin je téměř výhradně absorbován v horním traktu tenkého střeva. Absorbováno je až 80 %, podle farmaceutické formy. Tmax činí 1–6 hodin.“

b) obsahuje-li SPC informaci o míře absorpce až 80 % podle lékové (farmaceutické) formy, není upřesnění důvodů rozdílů a porovnání biologické dostupnosti jednotlivých farmaceutických forem, pouhým upřesněním informace uvedené v SPC? Podle názoru účastníka řízení ano.

c) z textu informace v SPC také nepřímo vyplývá značná variabilita hodnot absorpce, neboť je uváděno „Tmax činí 1–6 hodin.“. Jsou-li maximální plazmatické koncentrace levothyroxinu dosaženy za 1 nebo až za 6 hodin, svědčí o rozdílech v rychlosti absorpce, které nutně musí mít své důvody. Důsledek může být významný pro úvahy lékaře z hlediska správného poučení pacienta.

Dále to účastník řízení doloží následujícím druhým příkladem:

a) v SPC léčivého přípravku SYNTROXINE je v části 4.5 Lékové interakce uvedeno „Souběžné podávání s inhibitory protonové pumpy může způsobit snížení absorpce hormonů štítné žlázy v důsledku zvýšení intragastrického pH způsobeného inhibitory protonové pumpy.“, zcela totožná věta je pak obsažena v SPC dalších léčivých přípravků, které obsahují léčivou látku levothyroxin,

b) z uvedené informace je zřejmé, že pH žaludečního obsahu ovlivňuje biologickou dostupnost levothyroxinu, a to obecně jak lékových forem tablet, tak i lékových forem měkkých želatinových tobolek,

- c) přesný a zcela konkrétní rozsah změn farmakokinetických vlastností levothyroxinu vyplývající z této lékové interakce není v SPC uveden, stejně tak není uveden ani v případě jiných léčivých přípravků obsahujících léčivou látku levothyroxin, uváděno je pouze „může způsobit snížení“,
- d) jak vyplývá z výsledků klinických studií je toto ovlivnění osud levothyroxinu souběžným podáváním s inhibitory protonové pumpy výrazně vyšší v případě lékové formy tablet a je malé a klinicky zanedbatelné v případě lékové formy měkkých želatinových tobolek, V obou případech tak může docházet ke snížení, informace uvedené v reklamě pouze upřesnily míru snížení,
- e) informace uvedené v reklamních materiálech tak pouze rozšířily údaje uvedené v části 4.5 Lékové interakce a 5.2 Farmakokinetické vlastnosti uváděné v SPC léčivého přípravku SYNTROXINE
- Účastník řízení je přesvědčen, že veškerá tvrzení v předmětných reklamních materiálech jsou plně v souladu se závěry, uvedenými v rozsudku Soudního dvora Evropské unie ze dne 5. května 2011 ve věci C-249/09.

Za druhé, účastník řízení výslovně uvádí, že jednotlivé důkazy EBM publikované v odborné literatuře a jejich systematický přehled, který by nedávno publikován svědčí vědecké správnosti veškerých tvrzení, která jsou v reklamních materiálech uvedena. Z hlediska materiální pravdy a stupně vědeckého poznání není tak možné označit jakoukoliv uvedenou informaci za nepravdivou, případě bez opory ve studiích EBM.

Účastník řízení v průběhu správního řízení předložil systematický přehled jako důkaz. Jednalo se o článek Liu H, Lu M, Hu J, Fu G, Feng Q, Sun S, Chen C. Medications and Food Interfering with the Bioavailability of Levothyroxine: A Systematic Review. Ther Clin Risk Manag 2023; 19: 503-523.

Systematický přehled vychází z celkem 144 citací původních klinických nebo experimentálních prací, přičemž většina těchto prací byla přímým nebo nepřímým podkladem pro zpracování reklamních materiálů k léčivému přípravku SYNTROXINE. Konkrétně se jednalo o 107 odborných článků, z nich všechny jsou uvedeny v systematickém přehledu.

V abstraktu systematického přehledu autoři uvádějí: „Purpose: Levothyroxine is a common prescribed drug. Many medications and food, however, can interfere with its bioavailability. The aim of this review was to summarize the medications, food and beverages that interact with levothyroxine and to assess their effects, mechanisms and treatments.

Methods: A systematic review on interfering substances that interact with levothyroxine was performed. Web of Science, Embase, PubMed, the Cochrane library, grey literature from other sources and the lists of references were searched for human studies comparing the levothyroxine efficacy with and without interfering substances. The patient characteristics, drug classes, effects and mechanism were extracted. The NHLBI study quality assessment tools and the JBI critical appraisal checklist were used to assess the quality of included studies.

Results: A total of 107 articles with 128 studies were included. Drugs interactions were revealed in calcium and iron supplements, proton pump inhibitors, bile acid sequestrants, phosphate binders, sex hormones, anticonvulsants and other drugs. Some food and beverage could also induce malabsorption. Proposed mechanisms included direct complexing, alkalization, alteration of serum thyroxine-binding globulin levels and acceleration of levothyroxine catabolism via deiodination. Dose adjustment, administration separation and discontinuation of interfering substances can eliminate the interactions. Liquid solutions and soft-gel capsules could eliminate the malabsorption due to chelation and alkalization. The qualities of most included studies were moderate. Conclusion: Lots of medications and food can impair the bioavailability of levothyroxine. Clinicians, patients and pharmaceutical companies should be aware of the possible interactions. Further well-designed studies are needed to provide more solid evidence on treatment and mechanisms.”.

Uvedený systematický přehled managementu některých lékových interakcí vzniklých v souvislosti s podáváním např. solí vápníku, železa, hořčíku, zinku, inhibitorů protonové pumpy, antacid a řady jiných léčiv:

Jedno z doporučovaných opatření je změna lékové formy z tabletové lékové formy na měkké želatinové tobolky. Žádné takové doporučení v reklamních materiálech ale nebylo uvedeno.

Podle názoru účastníka řízení z prací citovaných v systematickém přehledu vyplývá, že levothyroxin v lékové formě měkkých želatinových tobolek má biologickou dostupnost nezávislou na současném příjmu potravy (Cappellini et al., 2016). Také z nich vyplývá, že současná terapie inhibitory protonové pumpy vede v případě lékových forem tablet ve srovnání s měkkými želatinovými tobolkami k většímu snížení biologické dostupnosti levothyroxinu (Yue et al., 2016). To jsou extrémně významné informace, které mohou být pro lékaře zásadně důležité, neboť vzhledem k četnosti preskripce levothyroxinu se s pacienty s komedikací s inhibitory protonové pumpy často setkávají nehledě na to, že každý pacient musí jíst.

Smysl informací uvedených v reklamních materiálech spočíval výhradně v informování lékařů o příčinách vysoké variability farmakokinetických vlastností o vliv pH žaludečního obsahu na disoluci lékových forem a biologickou dostupnost a na vliv pH na variabilitu farmakokinetických vlastností levothyroxinu. V tomto ohledu účastník řízení odkazuje na povinnost lékaře danou ustanovením § 7 odst. 1 písm. b) zákona o léčivech. Účastník řízení cítil jako svou odbornou odpovědnost některé stručné až heslovité informace uvedené v SPC, jak podrobně uvedl výše, náležitě vysvětlit z hlediska jejich mechanismů a dopadů pro bezpečnou a účinnou farmakoterapii.

Účastník řízení má za to, že veškeré informace, které byly v reklamních materiálech uvedeny vychází z publikovaných dat a jak vyplývá ze systematického přehledu z roku 2023 jsou publikované výsledky mimořádně konzistentní. Účastník řízení má za to, že v žádném z Ústavem vytýkaných bodů zákon o regulaci reklamy neporušil. Mimo jiné i pro, že z rozsudku Soudního dvora Evropské unie ze dne 5. května 2011 ve věci C-249/09 vyplývá interpretace znění reklamy ve vztahu k informacím uvedeným v SPC. Ryze formální přístup, který Ústav v tomto případě nemůže obstát. Důvodem je skutečnost, že v jiném, skutkově prakticky totožném případě, Ústav seznal, že se o porušení zákona o regulaci reklamy nejedná. Pokud by Ústav setrval na svém zhodnocení tohoto případě, považoval by to účastník řízení za zjevnou diskriminaci danou zásadně odlišným hodnocením dvou v podstatě shodných případů.

IV.

Na základě všech shora uvedených skutečností je účastník řízení přesvědčen, že nespáchal přestupky, které mu Ústav klade za vinu. S ohledem na výše uvedené účastník řízení navrhuje, aby Ústav správní řízení usnesením podle § 66 odst. 2 správního řádu zastavil, neboť odpadl jeho důvod.“

Ústav konstatuje, že v případě přestupků uvedených ve výroku, bodu 1), 3) až 6) tohoto rozhodnutí šlo o jednání, která naplnila skutkovou podstatu stejného přestupku, byla provedena podobným způsobem. Z jednání obviněného však není možné dovodit, že by bylo vedeno jednotným záměrem. Jednání obviněného proto Ústav vyhodnotil jako vícečinný souběh stejnorodý (a contrario § 7 zákona o odpovědnosti za přestupky).

Ústav dále konstatuje, že v případě přestupku uvedeného ve výroku, bodu 2) tam uvedené dílčí útoky naplnily skutkovou podstatu stejného přestupku, jsou spojeny stejným způsobem provedení, a blízkou souvislostí jak časovou, tak v předmětu útoku. Pokud jde o jednotný záměr obviněného, Ústav poukazuje na rozsudek Nejvyššího správního soudu č. j. 10 As 96/2018 – 61 a rozsudek Městského soudu v Praze č. j. 18 Ad 2/2020- 50, podle nějž jednotný záměr bude možné zkoumat u takových protiprávních jednání, která jejich pachatel činil vědomě a úmyslně, nebo aspoň vědomě a při srozumění s následkem. Pouze u jednání, které by vzniklo bez vědomého přičinění pachatele, jeho opomenutím, by nebylo možné zkoumat jednotný záměr, a z povahy věci

by tak nemohlo jít o pokračující delikt. Ústav má za to, že v daném případě si obviněný vzhledem ke svému postavení odborníka v oblasti farmaceutického průmyslu musel být svých zákonných povinností vědom, a byl srozuměn s následkem svého jednání. Jednání obviněného proto Ústav vyhodnotil jako pokračování v přestupku ve smyslu § 7 zákona o odpovědnosti za přestupky.

Ad výrok I, bod 1) až 6)

Ustanovení § 5 odst. 4 zákona o regulaci reklamy stanoví: „*Jakékoliv informace obsažené v reklamě na humánní léčivý přípravek musí odpovídat údajům uvedeným v souhrnu údajů tohoto přípravku.*“

Uvedené ustanovení je transpozicí čl. 87 odst. 2 směrnice Evropského parlamentu a Rady 2001/83/ES ze dne 6. listopadu 2001 o kodexu Společenství týkajícím se humánních léčivých přípravků (dále jen „směrnice 2001/83/ES“) a jako takové bylo předmětem výkladu rozsudku Soudního Dvora Evropské Unie (dále jen „SD EU“) C-249/09 ve věci Novo Nordisk AS proti Ravimiamet ze dne 5. května 2011 (dále jen „rozsudek C-249/09“). Tento rozsudek pojednává mj. o souladu údajů obsažených v SPC (srov. čl. 11 směrnice 2001/83/ES nebo přílohu č. 3 vyhlášky č. 228/2008 Sb., o registraci léčivých přípravků, dále jen „vyhláška č. 228/2008 Sb.“) s reklamními tvrzeními zaměřenými na odbornou veřejnost.

Podle bodu 48 odůvodnění rozsudku C-249/09 nelze čl. 87 odst. 2 směrnice 2001/83/ES vykládat tak, „že by požadoval, aby všechna tvrzení uvedená v reklamě na léčivý přípravek určené osobám způsobilým jej předepisovat nebo vydávat byla obsažena v souhrnu údajů o přípravku nebo aby byla odvoditelná z údajů poskytnutých v tomto souhrnu. Takovým výkladem by totiž ztratil svůj smysl jak čl. 91 odst. 1, tak článek 92 této směrnice, které dovolují uvádět v reklamě určené zdravotnickým pracovníkům doplňující informace pod podmínkou, že jsou s tímto souhrnem slučitelné.“ Není proto nutné, aby reklama obsahovala pouze údaje ve shodném rozsahu odpovídajícím SPC. Naopak může obsahovat i další informace, které nejsou výslovně zařazeny mezi výčet povinných položek SPC podle čl. 11 směrnice 2001/83/ES či Přílohy č. 3 vyhlášky č. 228/2008 Sb., avšak **pouze za splnění několika podmínek**, jak je uvedeno níže.

Ústav má za to, že při výkladu, zda jsou určitá tvrzení obsažená v reklamě slučitelná s SPC, je nutné vzít ohled na to, že **nemůže jít o tvrzení, která by vůbec neměla spojitost s informacemi uvedenými v SPC**. Ve výroku rozsudku C-249/09 SD EU uvádí, že čl. 87 odst. 2 směrnice 2001/83/ES musí být vykládán tak, že tvrzení uvedená v reklamě jednak nesmí obsahovat tvrzení, která jsou s SPC v rozporu, avšak na druhou stranu tato tvrzení nemusí být obsažena v SPC a dokonce z něj nemusí být ani odvoditelná, nicméně tato tvrzení musí stále spadat do obsahu pojmu „doplňující tvrzení“, a to za podmínky, že potvrzují údaje SPC, nebo je zpřesňují – přičemž jsou s nimi slučitelná a nezkreslují je, a jsou v souladu s požadavky stanovenými v čl. 87 odst. 3 a čl. 92 odst. 2 a 3 směrnice 2001/83/ES.

Výše uvedenými „doplňujícími tvrzeními“ tak ve smyslu rozsudku C-249/09 mohou být reklamní tvrzení, jež sice nejsou výslovně obsažena v SPC, avšak aby mohla být označena za „doplňující“, stále musí existovat určitý vztah k údajům SPC: jde jednak o vztah vylučující rozpor a dále, i když tato reklamní tvrzení nemusí být výslovně obsažena v SPC a ani nemusí být z SPC odvoditelná, přesto pro ně platí, že musí splňovat tyto podmínky:

- 1) reklamní tvrzení potvrzují nebo zpřesňují údaje obsažené v SPC,
- 2) reklamní tvrzení jsou slučitelná s údaji obsaženými v SPC,

- 3) reklamní tvrzení nezkracují údaje obsažené v SPC,
- 4) reklamní tvrzení jsou v souladu s požadavky čl. 87 odst. 3 směrnice 2001/83/ES (tj. musí podporovat účelné používání léčivého přípravku tím, že ho představuje objektivně a bez přehánění jeho vlastností a nesmí být klamavá, viz jeho transpozice v ustanovení § 5 odst. 5 zákona o regulaci reklamy) a čl. 92 odst. 2 a 3 směrnice 2001/83/ES (tj. údaje musí být přesné, aktuální, ověřitelné a dostatečně úplné, aby si příjemce mohl vytvořit vlastní názor na léčebnou hodnotu daného léčivého přípravku a citace, tabulky i jiná vyobrazení převzatá z lékařských časopisů nebo jiných vědeckých prací pro použití v dokumentaci podle odstavce 1 musí být věrně reprodukovány a musí být přesně uveden jejich zdroj, viz transpozice v § 5b odst. 2 písm. a) zákona o regulaci reklamy).

V případě, že by reklamní tvrzení nesplňovalo uvedené podmínky, nebylo by možné je pokládat za „doplňující tvrzení“ ve smyslu rozsudku C-249/09. Pouze tímto výkladem lze podle přesvědčení Ústavu dosáhnout efektivního splnění účelu směrnice 2001/83/ES, a tedy i příslušných ustanovení zákona o regulaci reklamy.

Pokud by totiž pojem „doplňující tvrzení“ byl vykládán široce, tedy bez ohledu na výše uvedené podmínky, **neexistovala by žádná hranice, kterou by bylo při tvorbě reklamy nutné dodržet, a regulace odkazem na SPC by zcela ztrácela smysl.** Restriktivnímu výkladu pojmu „doplňující tvrzení“ pak svědčí i bod 47. preambule směrnice 2001/83/ES, podle něž je nutné, aby reklama na léčivé přípravky určená odborníkům podléhala přísným podmínkám a účinnému sledování.

Obviněný ve svých námitkách, obsažených v podáních ze dne 23. 6. 2023, 7. 7. 2023 a 29. 8. 2023, ovšem zcela pomíjí restriktivní výklad pojmu „doplňující tvrzení“, když za doplňující tvrzení pokládá i tvrzení jdoucí daleko nad rámec údajů obsažených v SPC. Obviněný rovněž vyvozuje z rozsudku C-249/09 nesprávné závěry a vykládá pravidlo uvedené v § 5 odst. 4 zákona o regulaci reklamy (který odpovídá čl. 87 odst. 2 směrnice 2001/83/ES) v rozporu s jeho smyslem, zároveň takový výklad jev rozporu s uvedeným rozsudkem. Uvedené pravidlo nepožaduje, aby *všechny prvky reklamy* na léčivý přípravek byly *doslova obsaženy v SPC*, ale aby byly *v souladu s údaji uvedenými v SPC*. Soulad s údaji v SPC bez pochybností na jedné straně neznamená totéž jako pouhé přepisování údajů z SPC, avšak na druhé straně, jak bylo uvedeno výše, obecně není možné uvádět v reklamě k propagaci určitého léčivého přípravku takové skutečnosti, jež zdánlivě nejsou v rozporu s údaji SPC tohoto přípravku právě proto, že nejsou v SPC obsaženy a rozpor s takovými nemůže nastat právě proto, že jejich obsahem jsou skutečnosti, na něž SPC vůbec nepamatuje. Znamená to, že – v rozporu s postojem obviněného - kritérium absence rozporu s údaji obsaženými v SPC není jediným kritériem, kterým by mělo být posuzováno, zda v určitém konkrétním případě reklama porušuje pravidlo uvedené v § 5 odst. 4 zákona o regulaci reklamy, či nikoli, protože mechanickou aplikací tohoto jediného kritéria lze snadno dojít k nesprávnému závěru, že v reklamě lze uvádět všechny informace, jež nejsou s informacemi v SPC v přímém rozporu (byť jsou doloženy příslušnými vědeckými studiemi nebo odbornými články), což je mnohem širší kategorie informací, než ty, na něž pravidlo § 5 odst. 4 uvedeného zákona míří.

Přípustnost uvádění informací nad rámec údajů v SPC je nutné zkoumat v každém případě zvlášť. V této souvislosti Ústav poukazuje na stanovisko generálního advokáta N. Jääskinena k věci C-249/09, který upozornil v bodě 60. na to, že „*citovat v reklamě nové vědecké poznatky a výsledky jdoucí nad rámec informací obsažených v souhrnu by zpravidla nemělo být přípustné, protože pro jeho pravidelnou aktualizaci je výslovně stanoven příslušný postup.*“ Generální advokát dále uvedl, že „*v takovém případě se mi jeví neodůvodněné, aby bylo*

umožněno zahrnovat takové informace do reklamy určené odborné veřejnosti, aniž k tomu příslušné orgány vydaly souhlas. Opačný výklad by ohrozil postup upravený v článku 23 směrnice 2001/83¹“.

Generální advokát dále v bodě 61. svého stanoviska uvedl, že podle jeho názoru by v reklamě „neměly být používány informace, které by měly být v souhrnu obsaženy, ale obsaženy v něm nejsou. Tím mám na mysli údaje uvedené v článku 11 směrnice 2001/83, které ale v souhrnu uvedeny nejsou, protože v okamžiku, kdy orgány tento souhrn schválily, daná informace ještě nebyla známá.“ Pokud generální advokát připouští v následujícím bodě 62., že dle jeho názoru „existují situace, kdy by v reklamě mohly být uváděny informace, které by měly být v souhrnu obsaženy, poněvadž jsou zmíněny v článku 11, ale obsaženy v něm nejsou“, což jsou právě údaje, které potvrzují nebo zpřesňují určitý údaj obsažený v SPC (jako příklad uvádí generální advokát „nové vědecké testy, které potvrzují údaje ze souhrnu nebo které zužují rozsah parametrů oproti parametrům uvedeným v souhrnu“). Takové údaje by v reklamě na léčivé přípravky, která je určena odborné veřejnosti, měly být dovoleny, přičemž „je zjevné, že by to mělo být ověřováno případ od případu“. Jako názorný příklad doplňujícího tvrzení uvádí generální advokát situaci, kdy se v SPC uvádí, že konzumace grapefruitu může snížit účinnost léčivého přípravku a v novém průzkumu byl zjištěn závěr, že konzumace dvou grapefruitů denně snížila účinnost léčivého přípravku ve zkoumané skupině pacientů o 15 %. Jako další příklad přípustných doplňujících tvrzení v reklamě generální advokát zmiňuje výzkumy a testy týkající se úrovně spokojenosti pacientů s dotyčným léčivým přípravkem nebo alternativních způsobů podávání léčivého přípravku apod. Použití takových informací v reklamě by mělo být dovoleno v rozsahu, v jakém nejsou v rozporu s informacemi uvedenými v SPC, nebo pokud neporušují ostatní požadavky směrnice 2001/83, jako je zákaz týkající se klamavé reklamy (bod 65. citovaného stanoviska generálního advokáta).

S touto argumentací se Ústav ztotožňuje, jakkoli si je vědom její nezávadnosti. Ústav konstatuje, že posouzení informací, které nejsou obsaženy v SPC, přísluší výhradně příslušným správním orgánům dle § 7 zákona o regulaci reklamy v mezích jejich správního uvážení, a je pochopitelné, že výsledek takového posouzení se může případ od případu lišit. Ve světle této skutečnosti je pochopitelné, že v určitých případech, jakým je obviněným citovaný případ pod sp. zn. suks133416/2021 týkající se léčivého přípravku DIOZEN, mohou být určitá tvrzení o léčivém přípravku shledána Ústavem jako správním orgánem jako souladná s SPC tohoto přípravku. Tím však není nijak dotčena skutečnost, že skutkově zcela jiná reklamní tvrzení týkající se zcela jiného léčivého přípravku mohou být shledána jako rozporná s SPC, jako tomu je v tomto případě. Bylo by od obviněného nesprávné se domnívat, že jím zmíněný případ léčivého přípravku DIOZEN představuje precedens pro skutkově odlišné případy; v žádném případě se nejedná o „skutkově prakticky totožný případ“, jak dovozuje obviněný. Předmětná reklama na léčivý přípravek DIOZEN, kterou obviněný zaslal Ústavu jako přílohu podání ze dne 7. 7. 2023, se týkala případu pod sp. zn. suks133416/2021, jehož předmětem byl obsah diosminu a jiných flavonoidů v léčivém přípravku DIOZEN, aniž by tato reklama porovnávala formu měkkých tobolek přípravku s tabletami, jak je tomu v tomto řízení. O skutkově obdobný případ proto nejde. **Došel-li Ústav v jiném případě k závěru, že doplňující reklamní tvrzení jdoucí nad rámec SPC jsou přípustná, neznamená to, že by v jiném, skutkově odlišném případě, nemohl Ústav vyhodnotit reklamní tvrzení zcela opačně, tedy jako rozporná s pravidlem uvedeným v § 5 odst. 4 zákona o regulaci reklamy.** Tím je dle Ústavu vyloučena opodstatněnost námitky obviněného, která se týká jím zmíněného případu reklamy na léčivý přípravek DIOZEN. Ústav tedy ani nemohl postupovat v příkrém rozporu se svojí rozhodovací praxí v jiných skutkově obdobných případech, jak

¹ Čl. 23 směrnice 2001/83/ES stanoví povinnost držitele rozhodnutí o registraci přihlížet k vědeckému a technickému pokroku při výrobě a kontrole léčivých přípravků, avšak za podmínky schválení všech změn příslušnými národními orgány.

namítá obviněný ve svém vyjádření ze dne 23. 6. 2023 a ze dne 7. 7. 2023.

K námitce obviněného vznesené v podání z 29. 8. 2023, podle níž „*Ústav dosud nepovažoval za potřebné se k této námitce vyjádřit, stejně jako nepovažoval za nutné se vyjádřit ke všem námitkám uvedeným v podnětu, který v případě reklamy k léčivému přípravku DIOZEN obdržel*“ Ústav uvádí, že je coby správní orgán vázán postupem stanoveným správním řádem (srov. § 1 odst. 1 správního řádu) a formou jeho rozhodování je rozhodnutí ve smyslu § 67 správního řádu. Není proto přípustné, aby se Ústav k námitkám obviněného, podaným po vydání odporu, jakkoli vyjadřoval před vydáním rozhodnutí, a citovaná námitka obviněného proto není opodstatněná.

Ústavu nezbyvá než opakovaně uvést, že v předmětném případě je v reklamních tvrzeních porovnávána léková forma přípravku Syntroxine (měkké tobolky) s přípravky ve formě tablet. Závěrem tohoto porovnání jsou informace o tom, že přípravek Syntroxine, který je ve formě měkkých tobolek má výhodnější vlastnosti než přípravky ve formě tablet. V SPC přípravku však nejsou žádné údaje, kde by byly srovnávány vlastnosti přípravku ve formě měkkých tobolek a přípravku ve formě tablet s obsahem levothyroxinu. V SPC přípravku je jediná zmínka týkající se lékové formy přípravku, a to v bodu 5.2. Farmakokinetické vlastnosti, kde je uvedeno, že „*perorálně podávaný levothyroxin je téměř výhradně absorbován v horním traktu tenkého střeva. Absorbováno je až 80 %, podle farmaceutické formy*“. V SPC přípravku rovněž není žádná zmínka o vlastnostech lékové formy přípravku Syntroxine tak, jak je prezentuje obviněný. Z bodu 5.2 SPC tohoto přípravku bezprostředně neplyne žádné z reklamních tvrzení uvedených ve výroku tohoto rozhodnutí, tím méně pak závěr obviněného, že by šlo o „*upřesnění důvodů rozdílů a porovnání biologické dostupnosti jednotlivých farmaceutických forem*“ a o pouhé upřesnění informace uvedené v SPC, které musí být, jak je uvedeno výše, v tomto směru vykládáno restriktivně.

Ve výše zmíněných reklamních materiálech je dále uváděno, že díky odolnosti vůči změnám pH a zlepšenému disolučnímu profilu oproti běžným tabletám může Syntroxine snižovat variabilitu střevní absorpce i při změněných hodnotách pH v žaludku, resp. že při různých hodnotách pH je disoluce levothyroxinu ve formě měkkých tobolek konzistentnější v porovnání s tabletami. Tato informace nejenže se v samotném SPC nevyskytuje, ale nelze jí považovat ani za informaci zpřesňující, a to s ohledem na skutečnost, že v SPC se nevyskytuje žádná informace porovnávající disoluční profil a odolnost vůči pH u měkkých tobolek a tablet.

Dále jsou prezentována tvrzení, že měkké tobolky mohou poskytnout jistotu, že pacienti dostanou konzistentní dávky při malabsorpci T4 z různých příčin, resp. tvrzení, že Syntroxine může být vhodnou lékovou formou pro tyto pacienty, protože léková forma měkké tobolky pravděpodobněji než T4 ve formě tablet obejde sekvestrační mechanismus levothyroxinu ve střevním lumen, indukovaný fyzickou interakcí s molekulami, obsaženými např. v kávě. V SPC přípravku se však nevyskytuje žádná pasáž, ve které by bylo zmíněno, že měkké tobolky mají takovéto vlastnosti. V SPC se rovněž nevyskytují žádné údaje o tom, že Syntroxine byl „*potenciálním lékem volby u pacientů se zjevnou intolerancí lepku nebo laktózy*“, jak uvádí reklamní tvrzení v předmětné reklamě, ani informace o tom, že Syntroxine ve formě měkkých tobolek je méně citlivý vůči poruchám vstřebávání vlivem potravy nebo inhibitorů protonové pumpy, tedy vůči změnám pH žaludečního obsahu.

Dále jsou v reklamním materiálu prezentovány informace, že změna lékové formy z tablet na měkké tobolky může u pacientů redukovat potřebu úpravy dávky spolu se zlepšením snášenlivosti a účinnosti a je zde prezentováno, že u 61,6 % pacientů léčených měkkými tobolkami hlášena lepší kontrola symptomů

hypotyreózy. Na základě výše uvedeného je dále podporována strategie změny lékové formy na měkké tobolky u pacientů, kteří mají zkušenosti s problémy se snášenlivostí nebo účinností u standardních tablet s T4. V SPC přípravku se nenachází žádné informace o tom, že by mezi jeho vlastnosti patřila lepší kontrola symptomů hypotyreózy než u přípravků ve formě tablet, tím spíše se zde nenachází žádné informace o tom, že by problémy s účinností nebo snášenlivostí standardních tablet vyřešilo převedení pacientů na měkké tobolky. Tvzení, která má Ústav za nesouladná s SPC, jsou sice v předmětné reklamě doložena odbornými publikacemi, avšak současně je nesporné, že jde o tvrzení, jež nemají ani dílčí oporu v SPC léčivého přípravku Syntroxine. **Právě z tohoto důvodu Ústav v mezích svého správního uvážení vyhodnotil tato tvrzení za tvrzení nikoli doplňující (a logicky tím méně pak za tvrzení potvrzující či zpřesňující), ale naopak za tvrzení jdoucí nad rámec čl. 87 odst. 2 směrnice 2001/83/ES a jeho transpozici v ustanovení § 5 odst. 4 zákona o regulaci reklamy, a tedy za tvrzení nezákonná.** Ústav takto rozhodl v tomto konkrétním případě na základě pravomoci mu svěřené a vychází přitom z restriktivního přístupu, jehož opodstatněnost vyložil výše.

Jak již Ústav uvedl ve Vyrozmění o vyřízení námitek proti kontrolnímu zjištění obsaženému v protokolu o kontrole sp. zn. suks28738/2022 a č. j. sukl95065/2022 ze dne 16. 5. 2022, obviněný si je této skutečnosti vědom, o čemž svědčí jeho vyjádření ohledně projednání možné změny SPC léčivého přípravku Syntroxine s držitelem rozhodnutí o registraci, a to v části 4.2 Dávkování a způsob podání, v části 4.5 Lékové interakce, v části 5.1 Farmakodynamické vlastnosti a v části 5.2 Farmakokinetické vlastnosti, když obviněný považuje za prokázané, že biologická dostupnost a její změny v závislosti na pH obsahu žaludku mají význam pro účinnou a bezpečnou terapii levothyroxinem. K tomu Ústav dodává, že SPC přípravku představuje zásadní dokument schválený během registrace léčivého přípravku. Tento dokument zohledňuje skutečnosti doložené v registrační dokumentaci. Cílem registrační procedury je, aby se na trh dostala pouze kvalitní, bezpečná a účinná léčiva. Držitel rozhodnutí o registraci podléhá povinnosti stanovené v ustanovení § 33 odst. 1 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“), která je transpozicí článku 23 odst. 3 směrnice 2001/83/ES, podle něž držitel rozhodnutí o registraci zajistí, aby byly informace o přípravku aktualizovány tak, aby odpovídaly aktuálním vědeckým poznatkům včetně závěrů hodnocení a doporučení zveřejněných prostřednictvím evropského webového portálu pro léčivé přípravky vytvořeného podle článku 26 nařízení (ES) č. 726/2004. Držitel rozhodnutí o registraci by nesplněním uvedené povinnosti dle § 33 odst. 1 zákona o léčivech mohl spáchat přestupek dle § 105 odst. 5 písm. b) zákona o léčivech, za který lze udělit pokutu dle § 107 odst. 1 písm. e) zákona o léčivech až do výše 20.000.000,- Kč.

Na základě všech výše uvedených skutečností má Ústav za dostatečně prokázané, že obviněný jednáním uvedeným ve výroku, bodech 1) až 6) tohoto rozhodnutí opakovaně porušil ustanovení § 5 odst. 4 zákona o regulaci reklamy formou vícečinného souběhu stejnorodého, čímž opakovaně naplnil znaky skutkové podstaty přestupku podle § 8a odst. 2 písm. d) zákona o regulaci reklamy, za něž lze v souladu s § 8a odst. 6 písm. b) zákona o regulaci reklamy uložit pokutu do výše 2.000.000,- Kč.

Odůvodnění výše pokuty

Při stanovení výše pokuty za výše uvedené přestupky Ústav postupoval v souladu s § 37 zákona o odpovědnosti za přestupky a přihlédl k povaze a závažnosti přestupku, k přitěžujícím a polehčujícím okolnostem a k povaze činnosti obviněného jako právnické osoby.

Obviněný se prokazatelně dopustil šesti přestupků, za které lze uložit pokutu dle zákona o regulaci reklamy. Takové jednání je označeno jako souběh přestupků, kdy jeden pachatel spáchal dva či více přestupků dříve, než byl za některý z nich pravomocně potrestán. V daném případě se jedná o souběh vícečinný stejnorodý, kdy obviněný více skutky naplnil stejnou skutkovou podstatu přestupku podle § 8a odst. 2 písm. d) zákona o regulaci reklamy. V případě souběhu je příslušný správní orgán povinen postupovat dle § 41 odst. 1 zákona o odpovědnosti za přestupky, který stanoví: *„Za dva nebo více přestupků téhož pachatele projednaných ve společném řízení se uloží správní trest podle ustanovení vztahujícího se na přestupek nejpřísněji trestný. Jsou-li horní hranice sazeb pokut stejné, uloží se správní trest podle ustanovení vztahujícího se na přestupek nejzávažnější.“* V daném případě jsou všechny přestupky shodně trestné, Ústav proto musel rozhodnout, které jednání je nejzávažnější, přičemž jako takové vyhodnotil jednání obviněného uvedené ve výroku, bodu 2) tohoto rozhodnutí, neboť jeho důsledkem byl rozšířen největší počet tištěných reklamních materiálů. Ústav tedy vyměřil jediným rozhodnutím pokutu za přestupek nejzávažnější, kterým je přestupek uvedený v § 8a odst. 2 písm. d) zákona o regulaci reklamy, uvedený ve výroku bod 2) tohoto rozhodnutí. Ústav dále zkoumal, zda je v daném případě na místě postupovat i dle § 41 odst. 2 zákona o odpovědnosti za přestupky, který je projevem zásady asperační, avšak dospěl k názoru, že ačkoli se obviněný dopustil šesti přestupků, intenzita ohrožení právem chráněných zájmů nedosáhla takové míry, aby to odůvodňovalo zvýšení horní hranice pokuty dle uvedeného ustanovení.

Z hlediska závažnosti přestupků Ústav konstatuje, že za jeho objekt považuje zájem společnosti spočívající v ochraně zdraví člověka, kvůli němuž je zákonem o regulaci reklamy vymezeno zakázané chování při prezentaci a při prodeji humánních léčivých přípravků. Jak plyne z důvodové zprávy k zákonu o regulaci reklamy, cílem právní úpravy je poskytnout ochranu před společensky nežádoucí reklamou, neboť stát má zájem na potlačení projevu takovéto reklamy a vyhradil si možnost ji reálně kontrolovat. Efektivní kontrola reklamy zaměřené na odborníky je pak i jedním z cílů směrnice 2001/83/ES, jak vyplývá z výše citovaného bodu 47. preambule této směrnice. Zadání reklamy, která prezentuje odborníkům skutečnosti, jež jsou v rozporu se striktními pravidly uvedenými v zákoně o regulaci reklamy, proto Ústavu nezbyvá než vyhodnotit jako porušení právní povinnosti, jež dává vzniknout delikt ní odpovědnosti.

Z hlediska způsobu spáchání přestupků Ústavu konstatuje, že předmětná reklama byla předmětem opakovaného jednání obviněného a byla šířena formou brožur určených odborníkům, šířených v počtu 945 kusů, dále formou inzerce v časopise „Diabetologie, metabolismus, endokrinologie, výživa“, konkrétně v suplementu a v číslech 2, 3 a 4 tohoto časopisu, jehož bylo celkem rozšířeno 8.700 kusů. Dále šlo o leták distribuovaný v počtu 900 kusů, reklamní dopis odeslaný v počtu 430 kusů, reklamní e-mail odeslaný v počtu 305 kopií a o 1 reklamní smyčku – prezentaci Power Point přístupnou blíže neurčeném počtu odborníků. Toto množství pokládá Ústav s ohledem na jejich příjemce z řad odborné veřejnosti za vysoké a hodnotí jej proto přitěžujícím způsobem.

Ústav naopak přihlédl ve prospěch obviněného ke skutečnosti, že, aniž by tím bylo dotčeno výše uvedené, do vydání tohoto rozhodnutí nebyl prokázán negativní důsledek výše popsaného protiprávního jednání obviněného na veřejné zdraví, a rovněž hodnotí polehčujícím způsobem, že obviněný nebyl v minulosti pravomocně sankcionován za porušení zákona o regulaci reklamy.

Ústav přihlédl také k povaze činnosti obviněného a jeho hospodářským výsledkům. Pode výkazu zisku a ztráty, dostupného ve Sbírce listin Veřejného rejstříku, dosáhl obviněný k 31. 12. 2021 výsledku hospodaření po zdanění ve výši 41.521.000,- Kč, přičemž novější údaje obviněný do Sbírky listin dosud nedodal. Ústav k tomu uvádí, že má-li uložena pokuta naplnit svůj účel z hlediska individuální i generální prevence, musí být citelným zásahem do majetkové sféry pachatele (srov. usnesení rozšířeného senátu Nejvyššího správního soudu ze dne 20. 4. 2010, č. j. 1 As 9/2008-133, bod 28.). Ústav má za to, že uložena sankce proto pro obviněného bude dostatečně citelná, neohrozí však jeho podnikání a nebude pro něj likvidační.

Po zhodnocení všech výše uvedených kritérií a s ohledem na preventivní a represivní funkci správního trestu Ústav tímto rozhodnutím uložil pokutu ve výši 390.000,- Kč, která odpovídá 19,5 % maximální zákonné výše pokuty, která dle ustanovení § 8a odst. 6 písm. b) zákona o regulaci reklamy činí 2.000.000,- Kč.

K uložení výše pokuty Ústav dodává, že je možno využít ustanovení zákona č. 280/2009 Sb., ve znění pozdějších předpisů (daňový řád), a rozložit placení uložené pokuty do splátkového kalendáře, a to až po dobu 6 let ode dne splatnosti pokuty. Daňový řád umožňuje, aby správní orgán příslušný k vybrání pokuty, povolil rozložení do splátek, jsou-li dány podmínky stanovené § 156 odst. 1 daňového řádu, kterými jsou

- a) neprodlená úhrada by pro daňový subjekt znamenala vážnou újmu,
- b) byla by ohrožena výživa daňového subjektu nebo osob na jeho výživu odkázaných,
- c) neprodlená úhrada by vedla k zániku podnikání daňového subjektu, přičemž výnos z ukončení podnikání by byl pravděpodobně nižší než jím vytvořená daň v příštím zdaňovacím období,
- d) není možné vybrat daň od daňového subjektu najednou, nebo
- e) očekává částečný nebo úplný zánik povinnosti uhradit daň.

Existenci těchto podmínek je nutné prokázat. O povolení splátek rozhoduje správní orgán v samostatném řízení.

Ad výrok II)

V souladu s § 79 odst. 5 správního řádu Ústav uložil obviněnému nahradit náklady řízení, neboť ke správnímu řízení došlo v důsledku porušení právní povinnosti obviněného. Výše byla určena v souladu s § 6 vyhlášky č. 520/2005 Sb., o rozsahu hotových výdajů a ušlého výdělku, které správní orgán hradí jiným osobám, a o výši paušální částky nákladů řízení, ve znění pozdějších předpisů.

Poučení

Proti tomuto rozhodnutí je možno podat podle § 81 a násl. zákona č. 500/2004 Sb., správní řád, ve znění pozdějších předpisů, u Státního ústavu pro kontrolu léčiv odvolání, a to ve lhůtě do 15 dnů ode dne jeho doručení. O odvolání rozhoduje Ministerstvo zdravotnictví ČR.

otisk úředního razítka

Mgr. Lucie Polívková
Vedoucí Oddělení přestupkového
Státního ústavu pro kontrolu léčiv

Elektronicky podepsal:
Mgr. Lucie Polívková
Státní ústav pro kontrolu léčiv
Dne: 11.10.2023 14:17