



Praha 12. března 2021

Č. j.: MZDR 9157/2021-3/OLZP



MZDRX01EZBZW

ROZHODNUTÍ

Ministerstvo zdravotnictví (dále jen „Ministerstvo“) jako správní úřad příslušný podle § 11 písm. o) zákona č. 378/2007 Sb., o léčivech a o změnách některých souvisejících zákonů (zákon o léčivech), ve znění pozdějších předpisů (dále jen „zákon o léčivech“) rozhodlo o tomto opatření:

V zájmu ochrany veřejného zdraví v souvislosti s aktuálně probíhající celosvětovou pandemií onemocnění COVID-19, způsobenou šířením viru SARS-CoV-2, za účelem zajištění dostupnosti léčivých přípravků významných pro poskytování zdravotní péče Ministerstvo v souladu s § 8 odst. 6 zákona o léčivech

dočasně povoluje

distribuci, výdej a používání neregistrovaného humánního léčivého přípravku **HUVEMEC 3 mg, tablets**, výrobce Huvepharma, Bulharsko, s obsahem léčivé látky *ivermektin* (dále jen „léčivý přípravek HUVEMEC“).

Počet: 5.000 balení 10x3 mg a 5.000 balení 30x3 mg

Výdej léčivého přípravku HUVEMEC je vázán na lékařský předpis.

Léčivý přípravek HUVEMEC byl dodán do lékárny Fakultní nemocnice u sv. Anny v Brně, Pekařská 53, 656 91 Brno (dále jen „koordinující lékárna“).

Koordinující lékárna:

- může poskytovat léčivý přípravek HUVEMEC do dalších lékáren, a to i prostřednictvím držitele distribučního oprávnění podle zákona o léčivech, se kterým uzavřela smlouvu,
- je povinna informovat Ústav o uskutečněných dodávkách nejpozději do 168 hodin na adresu marketreport@sukl.cz s uvedením data, počtu balení, šarže a zdravotnického zařízení, kam byl léčivý přípravek HUVEMEC dodán.

I.

Léčivý přípravek HUVEMEC je určen pro hospitalizované pacienty starší 18 let za předpokladu, že jsou zvážena velmi omezená data pro účinnost v indikaci léčby onemocnění COVID-19.

Vzhledem k riziku teratogenity nesmí být léčivý přípravek HUVEMEC podán těhotným. Při léčbě léčivým přípravkem HUVEMEC je potřeba sledovat jaterní funkce před léčbou a po ukončení léčby.

Dávkování: jako bezpečné a nejvhodnější bylo vyhodnoceno schéma podání v dávce 0,2 mg/kg/den podaných 1., 3. a 5. den a maximální denní dávce 24 mg.

Lékař, který se rozhodne podat léčivý přípravek HUVEMEC:

- se musí seznámit s možnými přínosy a riziky této léčby (zdroje informací jsou uvedeny např. v odůvodnění tohoto opatření).
- je povinen informovat pacienta, že bude léčen neregistrovaným léčivým přípravkem a obeznámit ho s přínosy a riziky léčby,
- je povinen hlásit jakékoli nežádoucí účinky, které se vyskytnou v souvislosti s podáním léčivého přípravku HUVEMEC, a to přes webové rozhraní Státního ústavu pro kontrolu léčiv: www.sukl.cz – Hlášení pro SÚKL / Hlášení podezření na nežádoucí účinky léčivého přípravku.

II.

Léčivý přípravek HUVEMEC může ošetřující lékař předepsat nebo použít pro pacienty starší 18 let s onemocněním COVID-19 při poskytování ambulantní péče. Rozhodnutí o použití léčivého přípravku HUVEMEC záleží na klinickém uvážení lékaře.

Vzhledem k riziku teratogenity nesmí být léčivý přípravek HUVEMEC podán těhotným.

Dávkování: pro použití léčivého přípravku s obsahem HUVEMEC u pacientů s COVID-19 lze zvážit dávkování 0,2 mg/kg/den podaných 1. a 3. den a maximální denní dávce 24 mg, které lze považovat za bezpečné.

Lékař, který se rozhodne podat nebo předepsat léčivý přípravek HUVEMEC je povinen:

- zajistit podepsání informovaného souhlasu pacientem, s tím že je léčen neregistrovaným léčivým přípravkem použitým v neschválené indikaci,
- informovat pacienta o odlišnostech v dávkování a použití v indikaci COVID-19 oproti příbalové informaci léčivého přípravku HUVEMEC, a obeznámit ho s přínosy a riziky léčby,
- při léčbě pacienta léčivým přípravkem HUVEMEC sledovat jaterní funkce,
- zaznamenat v Informačním systému infekční nemoci (ISIN) nebo jeho ekvivalentu podání léčivého přípravku HUVEMEC,
- seznámit se s možnými přínosy a riziky léčby léčivými přípravky s obsahem léčivé látky ivermektin (zdroje informací jsou uvedeny např. v odůvodnění tohoto opatření).

- hlásit jakékoli nežádoucí účinky, které se vyskytnou v souvislosti s užíváním léčivého přípravku HUVEMEC, a to přes webové rozhraní Státního ústavu pro kontrolu léčiv: www.sukl.cz – Hlášení pro SÚKL / Hlášení podezření na nežádoucí účinky léčivého přípravku.

III.

Tímto opatřením se **zrušuje** opatření Ministerstva ze dne 3. 3. 2021, sp. zn. MZDR 8603/2021-4/OLZP.

IV.

Účinnost tohoto opatření je stanovena do dne 31. 8. 2021.

Odůvodnění:

Dne 2. 3. 2021 si Ministerstvo vyžádalo od Státního ústavu pro kontrolu léčiv (dále jen „Ústav“) odborné stanovisko ve smyslu § 8 odst. 6 zákona o léčivech ve věci dočasného povolení distribuce, výdeje a použití léčivých přípravků s léčivou látkou *ivermektin*, a to pro léčbu pacientů s onemocněním COVID-19.

Dne 3. 3. 2021 obdrželo Ministerstvo odborné stanovisko Ústavu ze dne 3. 3. 2021, č. j. sukl62052/2021 ve vyžádané věci. Ústav ve svém stanovisku uvedl, že je léčivá látka *ivermektin*, určena původně k léčbě parazitárních onemocnění u člověka (filariáza, svrab, strongyloidióza, onchocerkóza) a u zvířat. Léčivé přípravky s obsahem léčivé látky *ivermektin* v perorální lékové formě jsou pod různými názvy registrovány v několika zemích EU/EHP. *Ivermektin* není registrován pro léčbu COVID-19 v žádném státě, v současnosti je schváleno jeho nouzové použití na Slovensku (Ivermex tbl. 4 x 3 mg, Ermetin tbl. 10x 3 mg, a Ivermectin Tablet USP Iver-John 6 tbl, 100 x 6 mg). Vzhledem k dobrému bezpečnostnímu profilu, potenciálním, byť robustně nedoloženým klinickým efektem při léčbě COVID-19 představuje *ivermektin* možnou alternativu při podpůrné léčbě pacientů hospitalizovaných s COVID-19. Používání *ivermektinu* bylo rovněž plošně zavedeno v Peru, kde byl po zavedení plošného používání *ivermektinu* pozorován pokles úmrtnosti na COVID-19 (jedná se však o nepřímou korelaci, kterou Ústav uvedl pouze pro ucelenou informaci).

Ústav uvedl, že doporučení k použití léčivých přípravků s obsahem léčivé látky *ivermektin* k léčbě COVID-19 je založeno zejména na předpokladu možného snížení míry hospitalizace a zlepšení klinických příznaků u pacientů starších 18 let. Možný vliv na zlepšení průběhu COVID-19 vychází z řady publikovaných klinických studií, nicméně řada z těchto studií nedosahuje požadované úrovně medicíny založené na důkazech (*Evidence Based Medicine*).

Ústav dále uvedl, že vzhledem k příznivému bezpečnostnímu profilu a nedostatku jiných léčebných alternativ je vhodnější použití neregistrovaného léčivého přípravku za kontrolovaných podmínek povolit a předejít tak neuváženému používání *ivermektinu*

získaného na černém trhu nebo užíváním nevhodných veterinárních přípravků nebo nevhodných lékových forem (krém, pasta).

Ústav doporučil, po zhodnocení možných rizik a přínosu léčby, omezit použití pouze pro hospitalizované pacienty starší 18 let za předpokladu, že jsou zvážena velmi omezená data pro účinnost v indikaci léčby COVID-19 a za nejvhodnější považuje podání v dávce 0,2 mg/kg/den podaných 1., 3. a 5. den a maximální denní dávce 24 mg. Toto dávkování Ústav posoudil z možných dávkovacích schémat jako bezpečné.

Vzhledem k tomu, že léčivý přípravek HUVEMEC je registrován v členském státě EU, považuje Ústav kvalitu tohoto léčivého přípravku za dostatečně doloženou. Označení vnějšího obalu léčivého přípravku HUVEMEC a příbalový leták, který je součástí balení, jsou v jazyce původu přípravku (bulharština).

Pacient musí být informován, že je léčen neregistrovaným léčivým přípravkem, který není používán v souladu s rozhodnutím o registraci a bude obeznámen s jeho přínosy a riziky. Poskytovatel zdravotních služeb, který se rozhodne léčivý přípravek HUVEMEC pacientovi podat, se musí seznámit s možnými přínosy a riziky této léčby.

Ústav doporučil Ministerstvu do podmínek rozhodnutí uvést následující:

- při léčbě léčivým přípravkem HUVEMEC je potřeba sledovat jaterní funkce před léčbou a po ukončení léčby,
- vzhledem k riziku teratogenity nepodávat u těhotných,
- nepoužívat u dětí do 18 -ti let věku,
- povinnost lékařů hlásit veškeré nežádoucí účinky v souladu s § 93b odst. 1 zákona o léčivech, které se vyskytnou v souvislosti s podáním dotčeného neregistrovaného léčivého přípravku, a to způsobem stejným jako v § 93b odst. 1 zákona o léčivech (tzn. přes webové rozhraní SÚKL: www.sukl.cz - Hlášení pro SÚKL / Hlášení podezření na nežádoucí účinky léčivého přípravku).

Léčivý přípravek HUVEMEC byl nakoupen prostřednictvím koordinující lékárny, která může dodávat přípravek do nemocničních lékáren dalších poskytovatelů zdravotních služeb, provozujících zdravotnická zařízení s lůžkovou péčí.

Ústav doporučil, aby Ministerstvo stanovilo povinnost koordinující lékárně informovat Ústav o uskutečněných dodávkách do zdravotnických zařízení nejpozději do 48 hodin na adresu marketreport@sukl.cz s uvedením data, počtu balení, šarže a zdravotnického zařízení, kam byl léčivý přípravek HUVEMEC dodán.

Ústav uvedl, že je výdej léčivého přípravku HUVEMEC vázán na lékařský předpis.

Ústav dále uvedl, že preklinické studie nenaznačují, že by *ivermektin* významně ovlivňoval CYP3A4 nebo jiné enzymy CYP (2D6, 2C9, IA2 a 2E1) a nepředpokládají se tedy zásadní lékové interakce. A současně, že nemá informace o možných interakcích léčivých přípravků s obsahem léčivé látky *ivermektin* s jinými léčivými přípravky používanými při léčbě COVID-19 (Veklury, Fortecortin, Dexamethasone Krka) v případě současného podávání.

Ústav navrhuje, aby Ministerstvo ve svém rozhodnutí umožnilo použití léčivého přípravku HUVEMEC k léčbě onemocnění COVID-19 u hospitalizovaných dospělých pacientů

za předpokladu, že je léčba zahájena co nejdříve po přijetí k hospitalizaci. Důvodem pro omezení použití léčivého přípravku HUVEMEC pouze u hospitalizovaných pacientů je potřeba sledování bezpečnosti léčby.

V závěru svého stanoviska Ústav uvedl, že vzhledem ke skutečnosti, že se jedná o léčivý přípravek, který nemá na trhu České republiky žádnou alternativu a jedná se o zajištění léčivého přípravku pro podpůrnou léčbu závažného zdravotního stavu, Ústav souhlasí s udělením výjimky povolující použití léčivého přípravku HUVEMEC, při dodržení uvedených podmínek a zvážení nejednoznačného přínosu pro hospitalizované pacienty s potvrzenou infekcí virem SARS-CoV-2 za předpokladu, že jsou vzata do úvahy omezená data o účinnosti v předemné indikaci a dávce (0,2 mg/kg/den podaných 1., 3. a 5. den). Při zacházení s tímto léčivým přípravkem je nutné s výjimkou výše uvedených odlišností dodržovat ustanovení zákona o léčivech.

Dne 5. 3. 2021 si Ministerstvo vyžádalo od Ústavu odborné stanovisko ve smyslu § 8 odst. 6 zákona o léčivech ve věci dočasného povolení distribuce, výdeje a použití neregistrovaného léčivého přípravku s obsahem léčivé látky *ivermektin* při poskytování ambulantní péče, a to pro léčbu pacientů s onemocněním COVID-19.

Dne 5. 3. 2021 obdrželo Ministerstvo odborné stanovisko Ústavu ze dne 5. 3. 2021, č. j. sukl65497/2021 ve vyžádané věci. Ústav ve svém stanovisku uvedl shodné informace o léčivé látce *ivermektin* jako ve stanovisku ze dne 3. 3. 2021 (viz odůvodnění výše).

Ústav dále uvedl, že úroveň evidence je nedostatečná ve srovnání se standardy pro posuzování účinnosti léčby, nicméně jak je správně uvedeno i v mezioborovém stanovisku ČSARIM, ČSIM, SIL, ČPFS ČLS JEP a SPL ze dne 25. 2. 2021, při klinickém uvážení lékaře však ani toto stanovisko experimentální léčbu léčivou látkou *ivermektin* nevylučuje. Vzhledem k příznivému bezpečnostnímu profilu a nedostatku jiných léčebných alternativ je možné použití léčivých přípravků s obsahem léčivé látky *ivermektin* povolit za předpokladu, že se k takovému použití vyjádří příslušné odborné společnosti, a předejít tak neuváženému používání léčivých přípravků s obsahem léčivé látky *ivermektin* získaných na černém trhu nebo užíváním nevhodných veterinárních přípravků nebo nevhodných lékových forem (krém, pasta). Ústav nevidí benefit léčivých přípravků v účinnosti, kterou považuje pro léčbu mírného a středně závažného COVID-19 u ambulantních pacientů za nedoloženou, nicméně při dávce 0,2 mg/kg/den podaných 1. a 3. den a maximální denní dávce 24 mg lze při tomto dávkování na základě rozhodnutí lékaře léčit COVID-19 léčivými přípravky s obsahem léčivé látky *ivermektin* a lze tuto léčbu považovat za bezpečnou. Přínosem tedy zůstává omezení rizika užívání léčivých přípravků s obsahem léčivé látky *ivermektin* získaného z černého trhu nebo léčba veterinárními přípravky.

Pacient musí být informován, že je léčen neregistrovaným léčivým přípravkem, který není používán v souladu s rozhodnutím o registraci a bude obeznámen s jeho přínosy a riziky. Poskytovatel zdravotních služeb, který se rozhodne léčivý přípravek HUVEMEC podat, se musí seznámit s možnými přínosy a riziky této léčby.

Zdroje informací o léčivých přípravcích s obsahem léčivé látky *ivermektin* jsou například:

- Souhrn údajů o přípravku (SmPC) IVERMECTIN SUBSTIPHARM 3 mg, tablets, https://mri.ctsmrp.eu/Human/Downloads/NL_H_3952_001_FinalSPC.pdf (použito jako modelové nejaktuálnější SmPC léčivého přípravku s léčivou látkou ivermektin)

- NIH (National Institute of Health) Treatment COVID-19 guidelines, Ivermectin, 11. 2. 2021 <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/antiviral-therapy/ivermectin/>
- IDSA (Infections Diseases Society of America), Guidelines on the Treatment and Management of Patients with COVID-19, Recommendations 18 – 19: ivermectin vs. no ivermectin for hospitalised patients and outpatients outside the context of clinical trial, 13. 2. 2021: <https://www.idsociety.org/practice-guideline/covid-19-guideline-treatment-and-management/#toc-14>
- Preprint: Hill et al, Meta-analysis of randomized trials of ivermectin to treat SARS-CoV-2 infection, 19. 1. 2021, <https://www.researchsquare.com/article/rs-148845/v1>
- FLCCC Alliance (Front Line COVID-19 Critical Care Alliance): Ivermectin in the Prophylaxis and Treatment of COVID-19: <https://covid19criticalcare.com/wp-content/uploads/2020/11/FLCCC-Ivermectin-in-the-prophylaxis-and-treatment-of-COVID-19.pdf>
- FLCCC Alliance (Front Line COVID-19 Critical Care Alliance): MATH+ Hospital Treatment Protocol for COVID-19, Verze 8, 12. 1. 2021: <https://covid19criticalcare.com/wp-content/uploads/2021/01/FLCCCAlliance-MATHplus-Protocol-ENGLISH.pdf>
- Ivermectin is effective for COVID-19: real-time meta analysis of 42 studies, Covid Analysis, Nov 26, 2020 (Version 37, Feb 27, 2021) <https://ivmmeta.com/>
- Mezioborové stanovisko ČSARIM, ČSIM, SIL, ČPFS ČLS JEP a SPL, 25. 2. 2021, <https://www.infekce.cz/zprava21-13.htm>
- Tisková zpráva, Slovensko: Minister zdravotníctva povolil ďalší dovoz liekov na liečbu COVID-19 <https://www.health.gov.sk/Clanok?covid-19-22-02-2021-lieky>
- Tisková zpráva, Slovensko, Ministerstvo zdravotníctva schválilo používanie lieku Ivermectin, 27. 1. 2021: <https://www.health.gov.sk/Clanok?covid-19-27-01-2021-ivermectin>
- López-Medina E, López P, Hurtado IC, et al. Effect of Ivermectin on Time to Resolution of Symptoms Among Adults With Mild COVID-19: A Randomized Clinical Trial. JAMA. Published online March 04, 2021. doi:10.1001/jama.2021.3071,
- Chaccour C, Casellas A, Blanco-Di Matteo A, et al. The effect of early treatment with ivermectin on viral load, symptoms and humoral response in patients with non-severe COVID-19: A pilot, double-blind, placebo-controlled, randomized clinical trial. EClinicalMedicine 2020: [In press] Available at: <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2020.100720>,
- Bukhari SKHS, Asghar A, Perveen N, et al. Efficacy of Ivermectin in COVID-19 Patients with Mild to Moderate Disease. medRxiv 2021: Available at: <https://doi.org/10.1101/2021.02.02.21250840> [Preprint 5 February 2021],
- Ravikirti, Roy R, Pattadar C, et al. Ivermectin as a potential treatment for mild to moderate COVID-19– A double blind randomized placebo-controlled trial. medRxiv

2021: Available at: <https://doi.org/10.1101/2021.01.05.21249310> [Preprint 9 January 2021].

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

V souvislosti s výskytem onemocnění COVID-19 způsobeného koronavirem SARS-CoV-2 je za účelem zajištění dostupnosti širšího spektra léčivých přípravků vhodné zajistit pro pacienty v České republice dostupnost léčivého přípravku HUVEMEC. Ministerstvo tímto opatřením umožňuje použití léčivého přípravku HUMEVEC i při poskytování ambulantní péče. S ohledem na jednoznačnost Ministerstvo vydává nové opatření, kterým ruší opatření ze dne 3. 3. 2021, sp. zn. MZDR 8603/2021-4/OLZP, kterým bylo umožněno použití léčivého přípravku HUMEVEC pouze u hospitalizovaných pacientů tak, aby uživatelé měli k dispozici veškeré informace a podmínky použití v jednom dokumentu.

Podmínky a povinnosti uvedené ve výrocích opatření stanovilo Ministerstvo na základě doporučení uvedených ve stanoviscích Ústavu a v Mezioborovém stanovisku k použití ivermectinu u pacientů s COVID-19 (evidenční číslo ČSARIM: 16/2021) za účelem zajištění bezpečnosti používání léčivého přípravku HUVEMEC, a to zejména proto, že tento léčivý přípravek není v dané indikaci registrován v žádném státě a existují pouze omezená data o jeho účinnosti při použití. Z toho důvodu je lékařům uložena povinnost hlásit Ústavu jakékoliv nežádoucí účinky v souvislosti s podáním léčivého přípravku HUVEMEC. Rozhodnutí o podání léčivého přípravku HUVEMEC záleží na klinickém uvážení ošetřujícího lékaře. Koordinující lékárna je povinna hlásit Ústavu dodávky jiným zdravotnickým zařízením nejpozději do 168 hodin, což odpovídá intervalu hlášení LEK-13.

Vzhledem ke skutečnosti, že se jedná o léčivý přípravek, který nemá na trhu v České republice žádnou alternativu a jedná se o zajištění léčivého přípravku pro léčbu závažného zdravotního stavu, Ministerstvo dočasně povoluje distribuci, výdej a použití léčivého přípravku HUVEMEC při dodržení podmínek výše uvedených. Platnost opatření je stanovena do dne 31. 8. 2021, což odpovídá době expirace balení povolených tímto opatřením. Při zacházení s léčivým přípravkem HUVEMEC je nutné dodržovat příslušná ustanovení zákona o léčivech.



doc. MUDr. Jan Blatný, Ph.D.
ministr zdravotnictví

-1-

Doložka autorizované konverze do dokumentu obsaženého v datové zprávě

Sděluji, že tento dokument, který vznikl převedením vstupu v listinné podobě do podoby elektronické pod pořadovým číslem 136645768-25785-210312181509, skládající se z 4 listů, se doslovně shoduje s obsahem vstupu.

Autorizovanou konverzí dokumentu se nepotvrzuje správnost a pravdivost údajů obsažených v dokumentu a jejich soulad s právními předpisy.

Zajišťovací prvek:

bez zajišťovacího prvku

Subjekt, který autorizovanou konverzi dokumentu provedl:

Ministerstvo zdravotnictví

Datum vyhotovení doložky:

12.3.2021

Jméno, příjmení a podpis osoby, která autorizovanou konverzi dokumentu provedla:

Eva Sadílková



136645768-25785-210312181509

Poznámka:

Kontrolu této doložky lze provést v centrální evidenci doložek přístupné způsobem umožňujícím dálkový přístup na adrese <https://www.czechpoint.cz/overovacidolozky>.