



IWJP.5453.37.2023.RPY.2

DECYZJA NR 30/2023

Na podstawie art. 122 ust. 1 oraz art. 108 ust. 4 pkt 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. - Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2022 r. poz. 2301, z późn. zm.) oraz art. 104 § 1-2 i art. 108 § 1 ustawy z dnia 14 czerwca 1960 r. - Kodeks postępowania administracyjnego (Dz. U. z 2023 r. poz. 775, z późn. zm.)

GŁÓWNY INSPEKTOR FARMACEUTYCZNY

1) wycofuje z obrotu na terenie całego kraju produkt leczniczy:

Mebelin (*Mebeverini hydrochloridum*), kapsułki o zmodyfikowanym uwalnianiu, twarde, 200 mg

opakowanie 30 kapsułek nr GTIN 05909991425289,

opakowanie 60 kapsułek nr GTIN 05909991425296,

podmiot odpowiedzialny: Aristo Pharma sp. z o.o., z siedzibą w Warszawie;

2) niniejszej decyzji nadaje rygor natychmiastowej wykonalności.

UZASADNIENIE

Pismem z dnia 7 lipca 2021 r. podmiot odpowiedzialny dla produktu leczniczego Mebelin (*Mebeverini hydrochloridum*), kapsułki o zmodyfikowanym uwalnianiu, twarde, 200 mg, opakowanie 30 kapsułek nr GTIN 05909991425289, opakowanie 60 kapsułek nr GTIN 05909991425296, tj. Aristo Pharma sp. z o.o., z siedzibą w Warszawie, poinformował Głównego Inspektora Farmaceutycznego o pierwszym wprowadzeniu przedmiotowego produktu leczniczego do obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej po uzyskaniu pozwolenia nr 25777 na dopuszczenie do obrotu zgodnie z decyzją nr UR/RD/0087/20 z dnia 4 marca 2020 r. Pierwsze wprowadzenie przedmiotowego produktu leczniczego miało miejsce 7 lipca 2021 r.

Decyzją z dnia 13 lipca 2021 r. znak: NJP.5451.236.2021.JOP.2, Główny Inspektor Farmaceutyczny, działając na podstawie art. 119a ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. – Prawo farmaceutyczne (dalej również jako: „u.p.f.”), nakazał podmiotowi odpowiedzialnemu przekazanie produktu leczniczego do badań jakościowych do Narodowego Instytutu Leków.

W dniu 20 czerwca 2023 r. do Głównego Inspektora Farmaceutycznego wpłynął protokół z badania przeprowadzonego przez Narodowy Instytut Leków na przekazanej przez podmiot odpowiedzialny próbie produktu leczniczego (pochodzącej z serii numer EMBCD1002A, termin ważności 12.2023), w którym wskazane zostało, że produkt ten nie spełnia przewidzianych dla niego wymagań jakościowych z uwagi na negatywny wynik badania w zakresie parametru *uwalnianie mebeweryny chlorowodoru*.

Główny Inspektor Farmaceutyczny wydał następnie decyzję z 26 czerwca 2023 r. nr 4/2023, którą wstrzymał obrót produktem leczniczym Mebelin (Mebeverini hydrochloridum), kapsułki o zmodyfikowanym uwalnianiu, twarde, 200 mg na terytorium całego kraju.

Pismem z dnia 9 sierpnia 2023 r. Główny Inspektor Farmaceutyczny poinformował podmiot odpowiedzialny, tj. Aristo Pharma sp. z o.o., z siedzibą w Warszawie, o wszczęciu postępowania w przedmiocie wycofania z obrotu produktu leczniczego Mebelin (*Mebeverini hydrochloridum*), kapsułki o zmodyfikowanym uwalnianiu, twarde, 200 mg, opakowanie 30 kapsułek, nr GTIN 05909991425289, opakowanie 60 kapsułek nr GTIN 05909991425296, w zakresie wszystkich serii i poinformował ją o możliwości wypowiedzenia się co do zgromadzonych w postępowaniu materiałów i dowodów oraz co do zgłoszonych żądań. Organ przedstawił stronie dowody i materiały zgromadzone w sprawie i pouczył ją w trybie art. 10 § 1 ustawy z dnia 14 czerwca 1960 r. – Kodeks postępowania administracyjnego (dalej również jako: „K.p.a.”) o możliwości wypowiedzenia się w sprawie w terminie 14 dni od dnia doręczenia pisma.

Strona nie skorzystała z prawa do wypowiedzenia się w postępowaniu.

W oparciu o ustalony w sposób opisany powyżej stan faktyczny Główny Inspektor Farmaceutyczny zważył następujące okoliczności prawne.

Zgodnie z art. 122 ust. 1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. – Prawo farmaceutyczne (dalej również jako: „u.p.f.”), w razie stwierdzenia, że produkt leczniczy lub substancja czynna nie odpowiada ustalonym wymaganiom jakościowym, Główny Inspektor Farmaceutyczny wydaje decyzję o zakazie wprowadzenia lub o wycofaniu z obrotu produktu leczniczego lub substancji czynnej.

W przedmiotowej sprawie fakt niespełniania przewidzianych dla produktu leczniczego wymagań jakościowych został stwierdzony w toku badania przeprowadzone przez Narodowy Instytut Leków, tj. jednostkę posiadającą status Oficjalnego Laboratorium Kontroli Leków (OMCL) certyfikowanego przez Europejski Dyrektoriat ds. Jakości Produktów Leczniczych przy Radzie Europy (EDQM), w następstwie skierowania produktu leczniczego do badań po jego pierwszym wprowadzeniu do obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej w trybie art. 119a u.p.f. Badanie wykazało, że przedmiotowy produkt nie odpowiada wymaganiom specyfikacji jakościowej w zakresie parametru uwalnianie *mebeweryny chlorowodoru*. Wynik dla parametru uwalniania po upływie 2 godzin,

8 godzin oraz 12 godzin był poniżej dolnego poziomu dopuszczalności określonego w wymaganiach specyfikacji produktu. Oznacza to, że uwalnianie substancji czynnej produktu leczniczego (chlorowodoru mebeweryny) następowało wolniej niż pozwalają na to ustalone dla produktu wymagania jakościowe, co w oczywisty sposób wpływa na skuteczność tego produktu.

Powyższe ustalenia nie zostały zakwestionowane przez stronę zarówno w toku postępowania zakończonego niniejszą decyzją, jak również w ramach jakiegokolwiek innej komunikacji z Głównym Inspektorem Farmaceutycznym. W istocie strona nie wypowiedziała się w sprawie w jakikolwiek sposób.

Wobec braku jakichkolwiek dowodów podważających wynik badania przeprowadzonego przez Narodowy Instytut Leków, jak również jakiegokolwiek pochodzącego od strony sygnału, że kwestionuje ona ten wynik, Główny Inspektor Farmaceutyczny uznał, że opisana powyżej wada jakościowa produktu leczniczego Mebelin (*Mebeverini hydrochloridum*), kapsułki o zmodyfikowanym uwalnianiu, twarde, 200 mg. została potwierdzona. Wystąpiła zatem przesłanka wycofania produktu leczniczego z obrotu, o której mowa w art. 122 ust. 1 u.p.f.

Weryfikacja danych dotyczących obrotu wskazanym powyżej produktem leczniczym (prowadzonym przed jego wstrzymaniem decyzją Głównego Inspektora Farmaceutycznego) dokonana z wykorzystaniem Zintegrowanego Systemu Monitorowania Obrotu Produktami Leczniczymi wykazała, że obrót ten prowadzony jest na obszarze całego kraju. Decyzja o wycofaniu z obrotu tego produktu powinna zatem odnosić się do obszaru całego kraju.

Niniejsza decyzja została wydana w następstwie negatywnego wyniku badań jakościowych przeprowadzonych w trybie art. 119a ust. 4 u.p.f., tj. badań dotyczących produktu leczniczego wprowadzanego po raz pierwszy do obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej. Badanie to jest przeprowadzane na próbie dostarczanej przez podmiot odpowiedzialny zobowiązany do tego na podstawie decyzji Głównego Inspektora Farmaceutycznego (art. 119a ust. 2 u.p.f.). Przedmiotowa próba obejmuje opakowania jednostkowe pochodzące z pojedynczej serii badanego produktu leczniczego, której jakość rzutuje jednak na ocenę zasadności pozostawienia w obrocie całego produktu leczniczego. Podkreślenia wymaga bowiem, że art. 119a u.p.f. konstituuje instytucję obowiązkowego badania jakościowego każdego produktu leczniczego wprowadzanego do obrotu na terytorium kraju po raz pierwszy i umożliwia on organom sprawującym nadzór nad jakością produktów leczniczych pozostających w obrocie (tj. organom Państwowej Inspekcji Farmaceutycznej) ocenę jakości produktu dotychczas nie zweryfikowanej w warunkach prowadzonego nim obrotu już w momencie jego pojawienia się na rynku. Ma on zatem w istocie charakter prewencyjny, zmierzający do zabezpieczenia pacjentów przed wprowadzeniem po raz pierwszy do obrotu niepełnowartościowego produktu.

Powyższe znajduje potwierdzenie w brzmieniu relewantnych w sprawie przepisów ustawy. Przepisy art. 119a u.p.f., odnoszą się bowiem do „produktu leczniczego” w ogóle, nie zaś do produktu leczniczego w zakresie serii, w ramach której przekazane zostały opakowania jednostkowe wykorzystane do przeprowadzenia badania przez właściwą jednostkę. Art. 119a u.p.f. wskazuje zatem na konieczność skierowania do badań produktu leczniczego, które to badania są przeprowadzane na próbie tego produktu, która ma obrazować stan produktu wprowadzonego do obrotu, a nie tylko stan jednej z serii tego produktu. Podmiot odpowiedzialny, który wprowadza po raz pierwszy do obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej kilka serii produktu leczniczego, czyni to na własne ryzyko, że w przypadku negatywnego wyniku badań jakościowych chociażby jednej z tych serii, produkt leczniczy (w całości) może zostać objęty działaniami nadzorczymi Głównego Inspektora Farmaceutycznego.

W kontekście sprawy zakończonej niniejszą decyzją należy ponadto podkreślić, że strona nie odniosła się do negatywnego wyniku badań parametrów jakościowych produktu leczniczego, a w szczególności nie wypowiedziała się co do przyczyny powstania stwierdzonych nieprawidłowości oraz w zakresie ewentualnego ograniczenia ich występowania w ramach analizowanego produktu leczniczego. Strona nie wskazała zatem jakichkolwiek okoliczności, które mogłyby wskazywać na to, że inne niż przebadana serie produktu leczniczego są wolne od stwierdzonej wady jakościowej. Mając na względzie fakt, że wymagania jakościowe dla danego produktu leczniczego są niezmiennie (wyłączając przypadki zmian porejestacyjnych, które wymagają jednak zgody właściwego organu), jak również fakt, że proces wytwarzania produktu leczniczego oparty o Dobrą Praktykę Wytwarzania musi zapewnić powtarzalne wytwarzanie tego produktu w zgodzie tymi wymaganiami, Główny Inspektor Farmaceutyczny nie miał podstaw do ograniczenia swoich działań nadzorczych.

Opierając się na powyższym produkt leczniczy został objęty działaniami nadzorczymi Głównego Inspektora Farmaceutycznego w całości, a nie tylko dla przebadanej serii.

Odnosząc się do pkt 2 sentencji niniejszej decyzji, Główny Inspektor Farmaceutyczny wskazuje, że zgodnie z art. 108 § K.p.a., decyzji, od której służy odwołanie, może być nadany rygor natychmiastowej wykonalności, gdy jest to niezbędne ze względu na ochronę zdrowia lub życia ludzkiego albo dla zabezpieczenia gospodarstwa narodowego przed ciężkimi stratami bądź też ze względu na inny interes społeczny lub wyjątkowo ważny interes strony.

W przedmiotowej sprawie wada jakościowa produktu leczniczego Mebelin (*Mebeverini hydrochloridum*), kapsułki o zmodyfikowanym uwalnianiu, twarde, 200 mg polegała na niespełnieniu wymagań jakościowych zawartych w specyfikacji produktu dla parametru *uwalnianie mebeweryny chlorowodorku*. W związku ze stwierdzoną w badaniach niższą wartością uwalniania mebeweryny chlorowodorku, tj. substancji czynnej, po czasie 2 godzin, 8 godzin oraz 12 godzin, Główny Inspektor Farmaceutyczny stwierdził realne zagrożenie dla zdrowia pacjentów wynikające z braku skuteczności analizowanego produktu leczniczego. Podkreślenia wymaga również fakt, że kryteria akceptacji

parametrów specyfikacji jakościowej wskazywane w dokumentacji rejestracyjnej produktu leczniczego są ustalane w oparciu o szeroko zakrojone badania dotyczące bezpieczeństwa stosowania tego produktu. Dlatego też jakakolwiek niezgodność produktu leczniczego z tymi kryteriami musi być uznane za okoliczność stanowiącą realne i bezpośrednie zagrożenie dla zdrowia lub życia pacjentów – aż do momentu jednoznacznego zidentyfikowania powodu powstania odchylenia i udowodnienia, że nie stanowi ono takiego zagrożenia. Strona nie przekazała informacji, które mogły zostać uznane przez organ za wystarczający dowód na okoliczność braku zagrożenia wystąpienia wpływu na skuteczność i bezpieczeństwo stosowania przedmiotowego produktu leczniczego.

Zgodnie z art. 67 ust. 1 i 2 u.p.f., zakazany jest obrót, a także stosowanie produktów leczniczych nieodpowiadających ustalonym wymaganiom jakościowym, a produkty te podlegają zniszczeniu, chyba że organ dokonujący wycofania z obrotu produktu leczniczego nieodpowiadającego ustalonym dla niego wymaganiom jakościowym zezwoli na inne wykorzystanie tego produktu leczniczego. Niniejsza decyzja takiej możliwości nie przewiduje.

Zgodnie z art. 40 rozporządzenia delegowanego Komisji (UE) 2016/161 z dnia 2 października 2015 r. uzupełniającej dyrektywę 2001/83/WE Parlamentu Europejskiego i Rady przez określenie szczegółowych zasad dotyczących zabezpieczeń umieszczanych na opakowaniach produktów leczniczych stosowanych u ludzi, posiadacz pozwolenia na dopuszczenie do obrotu lub - w przypadku importu równoległego lub dystrybucji równoległej produktów leczniczych opatrzonych równoważnym niepowtarzalnym identyfikatorem do celów zgodności z art. 47a dyrektywy 2001/83/WE - osoba odpowiedzialna za wprowadzenie tych produktów leczniczych do obrotu podejmuje niezwłocznie następujące działania:

- a) zapewnia wycofanie niepowtarzalnego identyfikatora produktu leczniczego, który ma być wycofany, z każdego krajowego lub ponadnarodowego systemu obsługującego terytorium państwa członkowskiego lub państw członkowskich, w których ma miejsce wycofanie;
- b) jeżeli niepowtarzalny identyfikator produktu leczniczego, który został skradziony, jest znany, zapewnia wycofanie go z każdego krajowego lub ponadnarodowego systemu, w którym informacja o tym produkcie jest przechowywana;
- c) w systemach, o których mowa w lit. a) i b), oznacza dany produkt odpowiednio jako wycofany lub skradziony.

Strona po otrzymaniu powyższej decyzji, zobowiązana jest do natychmiastowego podjęcia działań określonych w przepisach rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 12 marca 2008 r. w sprawie określenia szczegółowych zasad i trybu wstrzymywania i wycofywania z obrotu produktów leczniczych i wyrobów medycznych (Dz. U. z 2022 r. poz. 969).

Mając powyższe na uwadze, Główny Inspektor Farmaceutyczny orzekł jak w sentencji.

POUCZENIE

Zgodnie z art. 127 § 3 k.p.a. od decyzji nie służy odwołanie, jednakże strona w terminie 14 dni od doręczenia niniejszej decyzji może zwrócić się do Głównego Inspektora Farmaceutycznego z wnioskiem o ponowne rozpatrzenie sprawy.

Stosownie do treści art. 130 § 3 pkt 1 k.p.a. niniejsza decyzja podlega wykonaniu z chwilą doręczenia stronie. Zgodnie z art. 130 § 3 pkt 1 k.p.a. w zw. z art. 130 § 2 k.p.a. wniesienie wniosku o ponowne rozpatrzenie sprawy nie wstrzymuje wykonania niniejszej decyzji.

Ponadto na podstawie art. 52 § 3 ustawy z dnia 30 sierpnia 2002 r. - Prawo o postępowaniu przed sądami administracyjnymi (Dz. U. z 2023 r. poz. 259), jeżeli stronie przysługuje prawo do zwrócenia się do Głównego Inspektora Farmaceutycznego z wnioskiem o ponowne rozpatrzenie sprawy, strona może wnieść skargę na tę decyzję bez skorzystania z tego prawa. Skargę należy wnieść do Wojewódzkiego Sądu Administracyjnego w Warszawie w terminie 30 dni od dnia doręczenia decyzji, za pośrednictwem Głównego Inspektora Farmaceutycznego. Wysokość wpisu od skargi wynosi 200 złotych. Strona może ubiegać się o zwolnienie od kosztów sądowych oraz przyznanie prawa pomocy na zasadach określonych w ustawie Prawo o postępowaniu przed sądami administracyjnymi (art. 239-262 ww. ustawy).

Zgodnie z art. 127a § 1 k.p.a. strona przed upływem terminu do wniesienia wniosku o ponowne rozpatrzenie sprawy może zrzec się prawa do jego wniesienia wobec organu, który wydał decyzję. Z dniem doręczenia organowi administracji publicznej oświadczenia o zrzeczeniu się prawa do wniesienia wniosku o ponowne rozpatrzenie sprawy przez ostatnią ze stron postępowania, decyzja staje się ostateczna i prawomocna.

Główny Inspektor Farmaceutyczny
Ewa Krajewska
/podpisano elektronicznie/

OTRZYMUJA:

1. **Strona:** Aristo Pharma Sp. z o.o., ul. Baletowa 30, 02-867 Warszawa;

Do wiadomości:

1. Minister Zdrowia;
2. Prezes Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych;
3. Główny Lekarz Weterynarii;
4. Główny Inspektor Farmaceutyczny Wojska Polskiego;
5. WIF – wszyscy;
6. Narodowy Instytut Leków;
7. ad acta.