



IWJP.5453.20.2023.MRO.11

DECYZJA NR 36/2023

Na podstawie art. 122 ust. 1 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:

APAP dla dzieci FORTE, (Paracetamolum), 40 mg/ml, zawiesina doustna, op. 1 butelka 150 ml, nr GTIN 05903031289497, w zakresie serii:

- seria J1546, termin ważności: 12.2024 r.;
- seria J1547, termin ważności: 12.2024 r.;
- seria J1548, termin ważności: 12.2024 r.;
- seria J1549, termin ważności: 12.2024 r.;
- seria L0968, termin ważności: 06.2025 r.;
- seria L0969, termin ważności: 06.2025 r.;
- seria L0970, termin ważności: 06.2025 r.;
- seria L0971, termin ważności: 06.2025 r.;
- seria L1151, termin ważności: 07.2025 r.;
- seria L1152, termin ważności: 07.2025 r.;
- seria L1153, termin ważności: 07.2025 r.;
- seria L1154, termin ważności: 07.2025 r.;
- seria L1813, termin ważności: 11.2025 r.;

- seria L1814, termin ważności: 11.2025 r.;
- seria L1833, termin ważności: 11.2025 r.;
- seria L1834, termin ważności: 11.2025 r.;
- seria M0625, termin ważności 03.2026 r.;
- seria M0626, termin ważności 03.2026 r.;
- seria M0627, termin ważności 03.2026 r.;
- seria M0628, termin ważności 03.2026 r..

podmiot odpowiedzialny: US Pharmacia sp. z o.o. z siedzibą we Wrocławiu

- 2) zakazuje wprowadzania do obrotu na terenie całego kraju wskazanego powyżej produktu leczniczego w zakresie wymienionych serii;
- 3) niniejszej decyzji nadaje rygor natychmiastowej wykonalności.

UZASADNIENIE

W maju 2023 r. do Głównego Inspektoratu Farmaceutycznego wpłynęły zgłoszenia z wojewódzkich inspektoratów farmaceutycznych w Bydgoszczy, Gorzowie Wielkopolskim, Krakowie i Gdańsku o licznych zgłoszeniach z aptek ogólnodostępnych o niewłaściwym w porównaniu z charakterystyką produktu leczniczego wyglądzie produktu leczniczego APAP dla dzieci FORTE 40 mg/ml, zawiesina doustna, op. 1 butelka 150 ml. Zgłoszenia zawierały wzajemnie spójne informacje, zgodnie z którymi zawiesina znajdująca się w butelce zawierała pęcherzyki gazu, a ze względu na spienienie miała zwiększoną objętość wypełniającą całe opakowanie. W kilku przypadkach zawiesina była niejednorodna i rozwarstwiona.

W związku z uzasadnionym podejrzeniem wystąpienia wady jakościowej, o której mowa powyżej, Główny Inspektor Farmaceutyczny 26 maja 2023 r. wydał decyzję Nr 2/2023 w przedmiocie wstrzymania obrotu przedmiotowym produktem na terenie całego kraju w zakresie serii, które zostały w dacie wydania decyzji wprowadzone do obrotu.

Pismem z dnia 2 czerwca 2023 r., znak IWJP.5453.20.2023.MRO.1, Główny Inspektor Farmaceutyczny zawiadomił podmiot odpowiedzialny o wszczęciu postępowania administracyjnego w przedmiocie wycofania 16 serii wskazanych w decyzji z 26 maja 2023 r.

W dniu 13 czerwca 2023 r. podmiot odpowiedzialny przekazał do Głównego Inspektora Farmaceutycznego raport z postępowania wyjaśniającego prowadzonego przez wytwórcę leku tj.: firmę Laboratórios Basi – Indústria Farmacêutica, S.A. z siedzibą w Portugalii. W trakcie postępowania wyjaśniającego u wytwórcy przeglądowi poddano próby referencyjne, dokumentację wytwarzania,

dokumentację kontroli produktu leczniczego w tym badania stabilności on-going. Ponownie przebadano wygląd oraz czystość mikrobiologiczną prób referencyjnych siedmiu z szesnastu wstrzymanych serii oraz wykonano dodatkowe badania pozostałych parametrów wymienionych w specyfikacji „end of shelf life” dla serii L1814 pozyskanej z rynku polskiego a także dla najstarszej serii J1549 wytworzonej w styczniu 2022 r. Wyniki wszystkich dodatkowych przeprowadzonych badań odpowiadały wymaganiom specyfikacji. Zgodnie z przedstawionym raportem wytwórca nie zarejestrował niezgodności podczas procesu wytwarzania reklamowanych serii, które miałyby wpływ na jakość produktu.

Opierając się na przekazanym raporcie podmiot odpowiedzialny przedstawił stanowisko, zgodnie z którym produkt leczniczy APAP dla dzieci FORTE jest bezpieczny dla pacjentów, nie stanowi zagrożenia dla ich życia i zdrowia oraz zawniósł o uchylenie decyzji Nr 2/2023 z dnia 26 maja 2023 r. a także o przywrócenie do obrotu wszystkich wstrzymanych serii produktu leczniczego APAP dla dzieci FORTE (Paracetamolium) 40 mg/ml, zawiesina doustna.

Główny Inspektor Farmaceutyczny, dwoma decyzjami z dnia 28 czerwca 2023 r., znak: IWJP.5450.431.2023.MKAC.2 oraz znak: IWJP.5450.431.2023.MKAC.4, skierował wskazany powyżej produkt leczniczy do badań jakościowych, które miały być wykonane przez Narodowy Instytut Leków na próbach pobranych przez inspektorów ds. obrotu hurtowego Głównego Inspektoratu Farmaceutycznego, pochodzących z serii numer L1814, termin ważności: 11.2025 r. oraz z serii L1833, termin ważności 11.2025 r., które zostały wytypowane jako serie reprezentatywne spośród serii produktu leczniczego dostępnych w dacie wydania decyzji (i zabezpieczonych w hurtowniach farmaceutycznych).

Narodowy Instytut Leków w dniu 29 września 2023 r. przekazał wyniki ekspertyz badawczych dotyczących prób skierowanych do badań jakościowych przez Głównego Inspektora Farmaceutycznego. W protokole badań uzyskano negatywne wyniki dla parametrów „wygląd” oraz „średnia zawartości zawiesiny w opakowaniu”. W zakresie pozostałych parametrów ustalonych dla tego produktu leczniczego i podlegających weryfikacji, z uwagi na właściwości przekazanych prób, niemożliwe było uzyskanie reprezentatywnych wyników. Badanie wykazało ponadto zbyt małą objętość butelki w stosunku do deklarowanej zawartości zawiesiny w butelce, tj. całkowite lub prawie całkowite wypełnienie butelki, co uniemożliwiło wstrząśnięcie i zhomogenizowanie zawiesiny. Narodowy Instytut Leków wskazał również na brak możliwości odpowiedniego dawkowania produktu leczniczego. Na podstawie tych wyników Narodowy Instytut Leków stwierdził, że badany produkt leczniczy nie odpowiada ustalonym dla niego wymaganiom jakościowym.

Główny Inspektor Farmaceutyczny, pismem z dnia 10 października 2023 r., poinformował stronę o zakończeniu postępowania dowodowego w sprawie oraz pouczył o możliwości wypowiedzenia się co do zgromadzonych materiałów i dowodów oraz zgłoszonych żądań.

Podmiot odpowiedzialny, pismem z dnia 18 października 2023 r., odniósł się do rozbieżności pomiędzy wynikami uzyskanymi przez Narodowy Instytut Leków a wynikami uzyskanymi przez wytwórcę produktu leczniczego - Laboratorios Basi - Industria Farmaceutica S.A. na etapie certyfikacji serii oraz na etapie podjętych działań wyjaśniających oraz zakwestionował wyniki uzyskane przez Narodowy Instytut Leków.

Z uwagi na podniesione przez podmiot odpowiedzialny nowe okoliczności istotne w sprawie, Główny Inspektor Farmaceutyczny kontynuował postępowanie dowodowe, w ramach którego dokonał analizy przedstawionych argumentów, a następnie, pismem z dnia 26 października 2023 r., skierował do Narodowego Instytutu Leków pismo z wnioskiem o ustosunkowanie się do podnoszonych przez podmiot odpowiedzialny zastrzeżeń.

Pismem z dnia 14 listopada 2023 r. Narodowy Instytut Leków odniósł się do argumentów podmiotu odpowiedzialnego i podtrzymał swoje dotychczasowe stanowisko, co do niespełniania przez produkt leczniczy APAP dla dzieci FORTE (Paracetamolum), 40 mg/ml, zawiesina doustna ustalonych dla niego wymagań jakościowych.

Pismem z dnia 13 grudnia 2023 r., złożonym w odrębnym postępowaniu administracyjnym, podmiot odpowiedzialny poinformował Głównego Inspektora Farmaceutycznego o zidentyfikowaniu przyczyny powstania niezgodności oraz zarekomendował wycofanie wstrzymanych serii produktu leczniczego Apap dla dzieci FORTE oraz dodatkowo serii pochodzących z dostaw, które miały miejsce po wydaniu decyzji Nr 2/2023 z dnia 26 maja 2023 r. tj.: serii numer M0625, termin ważności 03.2026 r.; serii numer M0626, termin ważności 03.2026 r.; serii numer M0627, termin ważności 03.2026 r.; serii numer M0628, termin ważności 03.2026 r.

Główny Inspektor Farmaceutyczny wydał postanowienie uzupełniające materiał dowodowy o wskazane powyżej wystąpienie podmiotu odpowiedzialnego, a następnie pismem z dnia 15 grudnia 2023 r. ponownie poinformował stronę o zakończeniu postępowania dowodowego oraz o możliwości wypowiedzenia się co do zgromadzonych w postępowaniu dowodów i materiałów oraz zgłoszonych żądań.

Strona wypowiedziała się w sprawie pismem z 28 grudnia 2023 r., nie kwestionując zakomunikowanego jej kierunku rozstrzygnięcia sprawy zakończonej niniejszą decyzją.

Główny Inspektor Farmaceutyczny zważył co następuje.

W opisanych powyżej okolicznościach faktycznych Główny Inspektor Farmaceutyczny uznał za uzasadnione i konieczne wycofanie z obrotu ww. serii produktu leczniczego APAP dla dzieci FORTE, (Paracetamolum), 40 mg/ml, zawiesina doustna, op. 1 butelka 150 ml, które zostały wprowadzone do obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej jak również zakazanie wprowadzania do obrotu

wszystkich serii, wobec których potwierdzono niespełnianie ustalonych dla produktu wymagań jakościowych.

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 bezsporne jest wystąpienie wady jakościowej wskazanego powyżej produktu leczniczego, polegającej na rozwarstwieniu, spienieniu oraz silnym napowietrzeniu zawiesiny. Główny Inspektor Farmaceutyczny ustalił i potwierdził badaniami przeprowadzonymi przez Narodowy Instytut Leków, że przedmiotowy produkt leczniczy nie spełnia wymagań jakościowych w parametrze wygląd oraz średnia zawartość zawiesiny. Ponadto, nieprawidłowości jakościowe produktu leczniczego uniemożliwiły potwierdzenie spełnienia przez ten produkt wymogów w zakresie pozostałych parametrów. Badania potwierdziły również, że nie jest możliwe prawidłowe przygotowanie homogennej zawiesiny oraz podanie pacjentowi odpowiedniej, potrzebnej do leczenia dawki leku.

Na podstawie postępowania wyjaśniającego przeprowadzonego przez podmiot odpowiedzialny z wytwórcą ustalono, iż przyczyną niewłaściwego wyglądu leku w porównaniu z jego charakterystyką jest zbyt mała pojemność butelki do zastosowanej objętości zawiesiny produktu leczniczego tj. pojemność butelki 150 ml, objętość zawiesiny 150 ml. Obserwowane spienienie produktu wynika z braku możliwości odpowietrzenia zawiesiny po procesie napełniania butelek ze względu na brak wolnej przestrzeni pomiędzy górnym poziomem zawiesiny a szyjką butelki. Istnieje więc ryzyko niewłaściwej homogenizacji zawiesiny przez pacjenta a co za tym idzie istnieje ryzyko nieodpowiedniego dawkowania.

Główny Inspektor Farmaceutyczny nie znalazł podstaw do zakwestionowania przedstawionych przez podmiot odpowiedzialny wyjaśnień. Są one również zgodne z ustaleniami zawartymi w protokołach badań przeprowadzonych przez Narodowy Instytut Leków i wiarygodne w kontekście zaobserwowanych w zgłoszeniach dokonywanych z rynku nieprawidłowości dotyczących produktu leczniczego.

Zidentyfikowana przez podmiot odpowiedzialny przyczyna obejmuje wszystkie serie produktu leczniczego APAP dla dzieci FORTE 40 mg/ml, zawiesina doustna, op. 1 butelka 150 ml objętych decyzją o wstrzymaniu obrotu, jak również kolejnych czterech serii wprowadzonych do obrotu po jej wydaniu. Zatem działania nadzorcze organu powinny dotyczyć wszystkich wymienionych w osnowie niniejszej decyzji serii tego produktu.

Z powyższych względów Główny Inspektor Farmaceutyczny uznał za uzasadnione i konieczne wycofanie z obrotu wskazanych w osnowie niniejszej decyzji serii produktu leczniczego APAP dla dzieci FORTE (Paracetamolum), 40 mg/ml, zawiesina doustna oraz zakazanie wprowadzania ich do obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej.

Odnosząc się do pkt 3 sentencji niniejszej decyzji, Główny Inspektor Farmaceutyczny wskazuje, że zgodnie z art. 108 § 1 ustawy z dnia 14 czerwca 1960 r. – Kodeks postępowania administracyjnego (dalej również jako: „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 kwestia zaistnienia przesłanek do zastosowania art. 108 § 1 K.p.a. i nadania niniejszej decyzji rygoru natychmiastowej wykonalności jest dla organu oczywista.

W wyniku prowadzonego przez Głównego Inspektora Farmaceutycznego postępowania wyjaśniającego wykazano niezbicie, że produkt leczniczy Apap dla dzieci FORTE w zakresie wskazanych w osnowie serii, stwarza wysokie ryzyko dla zdrowia i życia. Jego podanie pacjentowi w postaci niehomogennej zawiesiny może skutkować albo brakiem skuteczności leczenia, albo przedawkowaniem. Podkreślenia wymaga natomiast, że z informacji zawartych w drukach informacyjnych wynika, że w wyniku przedawkowania leku może dojść do bardzo poważnych uszkodzeń wątroby a w związku z tym nie należy przekraczać zalecanej dawki. „Należy natychmiast poradzić się lekarza w przypadku przedawkowania leku, nawet, jeśli pacjent czuje się dobrze, ponieważ występuje ryzyko opóźnionego, ciężkiego uszkodzenia wątroby”.

Brak możliwości prawidłowego użytkowania leku ponad wszelką wątpliwość stwarza realne i bezpośrednie zagrożenie dla pacjentów stosujących produkt leczniczy. Okoliczność tę potwierdził również podmiot odpowiedzialny, który zawnioskował o wycofanie z obrotu wskazanych powyżej serii leku.

Z powyższych względów Główny Inspektor Farmaceutyczny uznał, że dla ochrony zdrowia i życia pacjentów, którzy mogliby przyjąć produkt leczniczy niespełniający wymagań jakościowych, uzasadnione i konieczne było nadanie niniejszej decyzji rygoru natychmiastowej wykonalności – na podstawie art. 108 § 1 K.p.a.

Z uwagi na pilny charakter sprawy oraz zagrożenie dla zdrowia pacjentów Główny Inspektor Farmaceutyczny, działając na podstawie art. 10 § 2 K.p.a., odstąpił od zasady zapewnienia stronie czynnego udziału w postępowaniu. Adnotacja o przyczynach przedmiotowego odstąpienia została utrwalona w aktach sprawy.

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.

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. 1634), 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 w zw. z art. 127 § 3 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.

Dyrektor Generalny
Marcin Wójtowicz
/podpisano elektronicznie/

OTRZYMUJĄ:

Strona: US Pharmacia sp. z o.o., ul. Ziębicka 40, 50-507 Wrocław

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. a/a.