



## GŁÓWNY INSPEKTOR FARMACEUTYCZNY

NNJ.5453.6.2024.ES.3

### DECYZJA NR 6/WC/ZW/2024

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:**

**Levosimendan Kabi (Levosimendanum) koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji 2,5 mg/ml,**

**1 fiolka po 5 ml GTIN 05909991485894**

**4 fiolki po 5 ml GTIN 05909991485917**

**10 fiolek po 5 ml GTIN 05909991485900**

**w zakresie wszystkich serii.**

**podmiot odpowiedzialny: Fresenius Kabi Polska sp. z o.o. z siedzibą w Warszawie**

**2) zakazuje wprowadzania do obrotu na terenie całego kraju wskazanego powyżej produktu leczniczego w zakresie wszystkich serii.**

**3) niniejszej decyzji nadaje rygor natychmiastowej wykonalności.**

### UZASADNIENIE

Pismem z dnia 15 maja 2023 r. pełnomocnik podmiotu odpowiedzialnego zawiadomił Głównego Inspektora Farmaceutycznego o pierwszym wprowadzeniu do obrotu na terenie Rzeczypospolitej Polskiej produktu leczniczego Levosimendan Kabi (Levosimendanum), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2,5 mg/ml, 1 fiolka po 5 ml, podmiot odpowiedzialny: Fresenius Kabi Polska sp. z o.o., z siedzibą w Warszawie, po uzyskaniu pozwolenia nr 27118 na dopuszczenie do obrotu zgodnie z Decyzją nr UR/RD/0288/22 z dnia 10.06.2022r. Pierwsze wprowadzenie przedmiotowego produktu leczniczego miało miejsce 26 kwietnia 2023 r.

Decyzją z dnia 21 czerwca 2023 r. znak: IWJP.5451.266.2023.MST.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 (dalej również jako: „NIL”).

W dniu 9 października 2023 r. do Głównego Inspektora Farmaceutycznego wpłynął protokół cząstkowy z badania przeprowadzonego przez NIL na przekazanej przez podmiot odpowiedzialny próbie produktu leczniczego Levosimendan Kabi (Levosimendanum), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2,5 mg/ml (pochodzącej z serii numer 20842750, termin ważności: 02.2025), w którym wskazane zostało, że badana próbka przedmiotowego produktu, w zakresie przebadanych parametrów nie spełnia wymagań określonych w dokumentacji produktu leczniczego dla parametru zanieczyszczenia cząstkami widocznymi okiem nieuzbrojonym.

Wobec uzasadnionego podejrzenia, że produkt leczniczy Levosimendan Kabi (Levosimendanum) koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2,5 mg/ml, nie spełnia ustalonych dla niego wymagań, Główny Inspektor Farmaceutyczny decyzją z dnia 12 października 2023 r. nr 10/2023, wstrzymał na terenie całego kraju obrót ww. produktem leczniczym.

NIL oceniając przedmiotowy produkt leczniczy, którego specyfikacja i metodyka odnosi się w punkcie dotyczącym badania obecności cząstek okiem nieuzbrojonym wyłącznie do Ph. Eur. 2.9.20 i nie określa żadnych dodatkowych wymagań oraz limitów, w związku ze stwierdzeniem w 9 na 20 badanych fiolek cząstek widocznych okiem nieuzbrojonym stwierdził, że produkt nie spełnia wymagań specyfikacji w tym parametrze.

W toku przeprowadzonego przez organ postępowania wyjaśniającego strona nie zakwestionowała obecności cząstek w ww. produkcie leczniczym. Z dostarczonych materiałów wynika, iż w niektórych fiolkach badanych przez wytwórcę serii przedmiotowego produktu zidentyfikowano również cząstki widoczne okiem nieuzbrojonym. Według wyjaśnień strony są to cząstki levosimendanu i pojawiają się ze względu na charakter produktu. Ponadto wyjaśnienia strony wskazują na fakt, iż na podstawie limitu oraz sposobu oceny określonego w metodzie, która jest stosowana przez wytwórcę, a która nie znajduje się w dokumentacji rejestracyjnej produktu, wytwórca uznał, że przedmiotowy produkt leczniczy jest praktycznie wolny od cząstek.

NIL stoi na stanowisku, że informacja, dotycząca dopuszczalnej liczby cząstek widocznych okiem nieuzbrojonym i metodyka ich obliczania, powinna znaleźć się w dokumentacji rejestracyjnej produktu i powinna być zatwierdzona przez organ oceniający, natomiast w dokumentacji produktu Levosimendan Kabi koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji 2,5 mg/ml, mimo rzeczywistego

posługiwania się w ocenie obecności cząstek metodą DAC Probe 5, informacji tej nie zamieszczono. Tym samym metoda ta oraz limit dopuszczalnej liczby cząstek nie jest zatwierdzony przez organ oceniający dokumentację rejestracyjną.

Podsumowując, wyniki badań NIL, przeprowadzone w oparciu o wymagania zatwierdzonej specyfikacji, które potwierdziły obecność cząstek widocznych okiem nieuzbrojonym w badanej próbie produktu leczniczego Levosimendan Kabi koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji 2,5 mg/ml stanowią przesłankę do stwierdzenia braku spełnienia wymagań jakościowych przez ten produkt.

Mając na uwadze zebrane w toku postępowania wyjaśniającego materiały, Główny Inspektor Farmaceutyczny pismem z dnia 1 lutego 2024 r. poinformował podmiot odpowiedzialny o wszczęciu z urzędu postępowania w przedmiocie wycofania z obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej oraz zakazu wprowadzania do obrotu produktu leczniczego: Levosimendan Kabi (Levosimendanum) koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji 2,5 mg/ml, 1 fiolka po 5 ml GTIN 05909991485894, 4 fiolki po 5 ml GTIN 05909991485917, 10 fiolek po 5 ml GTIN 05909991485900, podmiot odpowiedzialny: Fresenius Kabi Polska sp. z o.o. z siedzibą w Warszawie w odniesieniu do wszystkich serii, z uwagi na niespełnianie przez ten produkt ustalonych wymagań jakościowych, w zakresie parametru zanieczyszczenia cząstkami widocznymi okiem nieuzbrojonym.

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 7 dni od dnia doręczenia pisma.

Strona nie skorzystała z prawa do wypowiedzenia się w przedmiotowym 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 przeprowadzonego przez NIL, 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. 119 a u.p.f. Badanie przeprowadzone na podstawie zatwierdzonej dokumentacji rejestracyjnej wykazało, że przedmiotowy produkt nie odpowiada

wymaganiom specyfikacji jakościowej w zakresie parametru zanieczyszczenia cząstkami widocznymi okiem nieuzbrojonym.

Należy podkreślić, iż badanie o którym mowa powyżej, 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. 119 a u.p.f. konstytuuje instytucję obligatoryjnego 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 niezwyfikowanej 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. 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.

Strona nie przedstawiła wystarczających dowodów pozwalających na wykluczenie niezgodności stwierdzonej przez NIL w zakresie zanieczyszczenia cząstkami widocznymi okiem nieuzbrojonym lub dowodów wykazujących, że stwierdzona wada jakościowa występuje w ramach niektórych tylko serii produktu leczniczego Levosimendan Kabi (Levosimendanum) koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji 2,5 mg/ml.

Wyjaśnienia strony o zastosowaniu do analizy cząstek widocznych okiem nieuzbrojonym metody, która nie znajduje odzwierciedlenia w dokumentacji rejestracyjnej, a na podstawie której wytwórca stwierdził, że produkt jest praktycznie wolny od cząstek widocznych okiem nieuzbrojonych, nie zasługują na uwzględnienie.

Główny Inspektor Farmaceutyczny uznał zatem za konieczne i uzasadnione wycofanie produktu leczniczego z obrotu w odniesieniu do wszystkich jego serii oraz zakazu wprowadzania tego produktu do obrotu w przyszłości, zgodnie z art. 122 ust. 1 u.p.f.

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 3 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 wynik badania przeprowadzony przez NIL wykazał nieprawidłowości w zakresie parametru zanieczyszczenia cząstkami widocznymi okiem nieuzbrojonym. W 9 na 20 badanych fiolek stwierdzono obecność cząstek widocznych okiem nieuzbrojonym, podczas gdy zgodnie z wymaganiami zatwierdzonej specyfikacji, przedmiotowy produkt, powinien być praktycznie wolny od cząstek widocznych okiem nieuzbrojonym, co stanowi przesłankę do stwierdzenia, iż przedmiotowy produkt nie spełnia wymagań jakościowych.

W przedmiotowej sprawie wystąpienie realnego ryzyka dla zdrowia, a potencjalnie również życia, pacjentów jest w ocenie organu oczywiste. Występowanie w produkcie leczniczym podawanego w infuzji dożylniej cząstek zauważalnych gołym okiem jest sytuacją mogącą powodować bezpośrednie negatywne konsekwencje zdrowotne dla pacjentów.

Tym samym, zagrożenie dla zdrowia ludzkiego wynikające z występowania w obrocie przedmiotowego produktu leczniczego jest realne i prawdopodobne.

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.

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).

Ponadto, 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.

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 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.

Marcin Wójtowicz  
Dyrektor Generalny  
/podpisano elektronicznie/

**OTRZYMUJĄ:**

1. Strona: Fresenius Kabi Polska Sp. z o.o. Al. Jerozolimskie 134 02-305 Warszawa

**Do wiadomości:**

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

a/a