



GŁÓWNY INSPEKTOR FARMACEUTYCZNY

POWI.5455.3.2024.AFR.4

DECYZJA

Na podstawie art. 112 ust. 1 pkt 1, art. 108 ust. 4 pkt 2 oraz art. 121 ust. 1 i 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. - Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2024 r. poz. 686, dalej jako u.p.f.) oraz art. 138 § 1 pkt 1 w zw. z art. 127 § 3 ustawy z dnia 14 czerwca 1960 r. - Kodeks postępowania administracyjnego (Dz. U. z 2024 r. poz. 572, dalej jako k.p.a.),

GŁÓWNY INSPEKTOR FARMACEUTYCZNY

po rozpoznaniu wniosku Aflofarm Farmacja Polska sp. z o.o. zs. w Pabianicach (nr KRS 0000014115) o ponowne rozpatrzenie sprawy zakończonej decyzją Głównego Inspektora Farmaceutycznego nr 3/WS/2024 z dnia 6 marca 2024 r., znak: NNJ.5452.3.2024.ES.2, którą:

1) wstrzymano na terenie całego kraju obrót produktem leczniczym o nazwie Paracetamol Aflofarm (*Paracetamolum*) zawiesina doustna, 120 mg/5 ml, 1 butelka 100 ml, GTIN 05909991076115, w zakresie następujących serii:

numer serii: 04AF0622, data ważności: 30.06.2025;

numer serii: 01AF1122, data ważności: 30.11.2025;

numer serii: 01AF1022, data ważności: 31.10.2025;

numer serii: 02AF1022, data ważności: 31.10.2025;

numer serii: 01AF0222, data ważności: 28.02.2025;

podmiot odpowiedzialny: Aflofarm Farmacja Polska Sp. z o.o. z siedzibą w Pabianicach,

2) decyzji nadano rygor natychmiastowej wykonalności,

utrzymuje zaskarżoną decyzję w mocy.

UZASADNIENIE

Główny Inspektor Farmaceutyczny (dalej jako GIF) wydał w dniu 6 marca 2024 r. decyzję nr 3/WS/2024 o znaku: NNJ.5452.3.2024.ES.2, którą:

1) wstrzymał na terenie całego kraju obrót produktem leczniczym o nazwie Paracetamol Aflofarm (*Paracetamolum*) zawiesina doustna, 120 mg/5 ml, 1 butelka 100 ml, GTIN 05909991076115 (dalej również jako Paracetamol Aflofarm), w zakresie następujących serii:

numer serii: 04AF0622, data ważności: 30.06.2025;

numer serii: 01AF1122, data ważności: 30.11.2025;

numer serii: 01AF1022, data ważności: 31.10.2025;

numer serii: 02AF1022, data ważności: 31.10.2025;

numer serii: 01AF0222, data ważności: 28.02.2025;

podmiot odpowiedzialny: Aflofarm Farmacja Polska Sp. z o.o. z siedzibą w Pabianicach (dalej jako Aflofarm Farmacja),

2) decyzji nadał rygor natychmiastowej wykonalności.

Wnioskiem z dnia 19 marca 2024 r. Aflofarm Farmacja wystąpiła do GIF o ponowne rozpatrzenie sprawy zakończonej ww. decyzją. We wniosku wyjaśniono m.in.: „(...) W toku rozszerzonego postępowania wyjaśniającego Aflofarm Farmacja Polska Sp. z o.o. potwierdził spełnienie wymagań jakościowych serii objętych decyzją tj.: 04AF0622, 01AF1122, 01AF1022, 02AF1022, 01AF0222. Jednocześnie zwracamy uwagę na fakt, że produkt leczniczy Paracetamol Aflofarm, występuje w postaci zawiesiny doustnej, co oznacza układ dwufazowy mieszaniny trudno rozpuszczalnej substancji czynnej stałej w cieczy. Charakterystyczną cechą zawiesin jest sedymentacja cząstek substancji czynnej w czasie, dlatego przed użyciem wymagają one ujednorodnienia przez wstrząsanie. Proces ten zależy od kilku czynników: siły i sposobu wstrząsania opakowaniem czy warunków przechowywania. Na każdym elemencie opakowania produktu tj. etykiecie, kartoniku oraz ulotce dla pacjenta zostały zamieszczone informacje o konieczności wstrząśnięcia produktu przed użyciem. Wysokie znaczenie tej czynności zapewniające przyjęcie przez pacjenta odpowiedniej, potrzebnej do leczenia dawki leku poprzez uzyskanie homogennej zawiesiny, zostało podkreślone we wszystkich treściach oznakowania pogrubioną czcionką: *Wstrząsnąć przed użyciem*. Dokonując oceny, czy istnieje rzeczywiste ryzyko wynikające z nieodpowiedniego dawkowania leku, należy mieć na względzie przyjęty w orzecznictwie Trybunału Sprawiedliwości Unii Europejskiej model przeciętnego pacjenta/konsumenta – a więc świadomego, samodzielnego, będącego podmiotem dobrze poinformowanym, wyposażonym w wiedzę i umiejętności, który powinien wykazać się pewnym poziomem uwagi i rozeznania i od którego oczekuje się chęci świadomego korzystania z udostępnionych informacji i racjonalności postępowania. Tak więc pacjent dokonujący zakupu produktu leczniczego w postaci zawiesiny, stwierdzając obecność osadu na dnie butelki, przed jego użyciem zapozna się z informacjami na opakowaniu i w ulotce o konieczności wstrząsania produktu do uzyskania jednorodnej zawiesiny. Podmiot Odpowiedzialny Aflofarm Farmacja Polska w trosce

o zdrowie i bezpieczeństwo pacjentów stosujących produkt leczniczy stanowiący przedmiot decyzji, przeprowadził szczegółową Analizę Ryzyka, w której wykazano brak ryzyka stosowania przedmiotowego produktu leczniczego dla zdrowia i życia pacjentów. (...) Wobec powyższego, mając na uwadze wyniki przeprowadzonego postępowania wyjaśniającego, brak jest podstaw do przyjęcia, że wymienione w decyzji serie produktu leczniczego Paracetamol Aflofarm (*Paracetamolum*) zawiesina doustna, 120 mg/5 ml, butelka 100 ml, nie odpowiadają ustalonym dla niego wymaganiom jakościowym. W konsekwencji brak jest uzasadnionych podstaw do dalszego utrzymywania rzeczonyj decyzji nr 3/WS/2024 w obrocie (...)"

W toku postępowania drugiej instancji GIF poinformował spółkę Aflofarm Farmacja o uprawnieniach procesowych wynikających z art. 10 § 1 k.p.a.

*

Po analizie zgromadzonego w sprawie materiału dowodowego GIF stwierdza, że wydanie w dniu 6 marca 2024 r. decyzji wstrzymującej (z rygorem natychmiastowej wykonalności) na terenie całego kraju obrót produktu leczniczego Paracetamol Aflofarm w zakresie serii: 04AF0622, 01AF1122, 01AF1022, 02AF1022, 01AF0222, stanowiło działanie prawidłowe. Również aktualny stan faktyczny sprawy nie daje podstaw do uchylecia ww. rozstrzygnięcia.

Zgodnie z art. 108 ust. 4 pkt 2 u.p.f. organy Państwowej Inspekcji Farmaceutycznej wydają decyzje w zakresie wstrzymania, zakazu wprowadzania, wycofania z obrotu lub stosowania produktów leczniczych w przypadku podejrzenia lub stwierdzenia, że dany produkt nie odpowiada ustalonym wymaganiom jakościowym lub został sfałszowany.

Na podstawie art. 121 ust. 1 u.p.f., w razie uzasadnionego podejrzenia, że produkt leczniczy nie odpowiada ustalonym dla niego wymaganiom, lub wobec podejrzenia, że produkt leczniczy został sfałszowany, wojewódzki inspektor farmaceutyczny wydaje decyzję o wstrzymaniu na terenie swojego działania obrotu określonych serii produktu leczniczego. Natomiast stosownie do art. 121 ust. 2 u.p.f. decyzję o wstrzymaniu obrotu produktem na obszarze całego kraju podejmuje GIF. Decyzje, o których mowa w art. 121 ust. 1 i 2 u.p.f., mogą być opatrzone klauzulą natychmiastowej wykonalności, o czym stanowi art. 121 ust. 4 u.p.f.

Z powyższych regulacji wynika, że do podstawowych zadań GIF należy czuwanie nad jakością produktów leczniczych i ich obrotem, tak by pacjenci otrzymali właściwy oraz pełnowartościowy produkt leczniczy. Podstawowym zadaniem organów Inspekcji Farmaceutycznej jest przede wszystkim działanie prewencyjne, a więc niedopuszczenie do potencjalnej możliwości, w której dojdzie do pozostawienia w obrocie produktów leczniczych niespełniających wymagań jakościowych.

Kluczowe znaczenie dla stosowania art. 121 ust. 1 i 2 u.p.f. ma przy tym wykładnia użytych przez ustawodawcę terminów „wymagania” oraz „uzasadnione podejrzenie”. Nie budzi wątpliwości, że wymagania, o których mowa w art. 121 ust. 1 u.p.f. obejmują ustalone dla produktu leczniczego wymagania jakościowe. Z kolei istnienie „uzasadnionego podejrzenia” stanowi warunek materialny sprowadzający się do istnienia podstawy faktycznej do wstrzymania obrotu. Nie chodzi tu o ustalenie, że określony produkt leczniczy nie spełnia wymagań, lecz o to, że zebrane dowody muszą wskazywać na prawdopodobieństwo niespełnienia wymagań (zob. P. Ślęzak [w:] L. Ogiegło (red.), „Prawo farmaceutyczne. Komentarz”, SIP Legalis 2018).

Należy również pamiętać, że decyzja mająca za przedmiot wstrzymanie w obrocie produktu leczniczego ma charakter zabezpieczający i służy wstrzymaniu obrotu produktem leczniczym, co do jakości którego istnieje uzasadnione podejrzenie, na czas przeprowadzenia dalszego postępowania wyjaśniającego.

Jak wynika z akt sprawy, do GIF w dniu 16 lutego 2024 r. wpłynęło zgłoszenie kierownika hurtowni farmaceutycznej Centrum Dystrybucji Leków zs. w Gdańsku dotyczące podejrzenia braku spełnienia wymagań jakościowych dla produktu leczniczego Paracetamol Aflofarm (*Paracetamolum*) zawiesina doustna, 120 mg/5 ml, butelka 100 ml, o numerze serii 04AF0622 i dacie ważności 30.06.2025, numerze serii 01AF1122 i dacie ważności 30.11.2025, numerze serii 01AF1022 i dacie ważności 31.10.2025, numerze serii 02AF1022 i dacie ważności 31.10.2025. Powodem zgłoszenia był zidentyfikowany w znajdujących się na stanie magazynowym hurtowni opakowaniach ww. produktu osad na dnie butelek, który mimo energicznego wytrząsania nie ulegał ujednocnieniu tak, aby powstała jednorodna zawiesina.

W toku postępowania wyjaśniającego spółka Aflofarm Farmacja przesała do GIF wyniki podjętych działań wyjaśniających, które nie potwierdziły zgłoszonych nieprawidłowości w przedmiotowym produkcie leczniczym.

Analogiczny problem z uzyskaniem jednorodnej zawiesiny i pozostałością osadu na dnie butelki pomimo wielokrotnego wstrząsania, zgłosili do organów Państwowej Inspekcji Farmaceutycznej kolejni odbiorcy tego leku (apteki ogólnodostępne) z województw kujawsko-pomorskiego i małopolskiego. Zgłoszenia dotyczyły podejrzenia wady jakościowej produktu leczniczego Paracetamol Aflofarm zawiesina doustna 120mg/5ml, butelka 100 ml o numerach serii: 01AF0222 z datą ważności 28.02.2025; 01AF1122 z datą ważności 30.11.2025; 04AF0622 z datą ważności 30.06.2025.

W toku postępowania wyjaśniającego, w tym prowadzonego przy udziale Kujawsko-Pomorskiego Wojewódzkiego Inspektora Farmaceutycznego i Małopolskiego Wojewódzkiego Inspektora

Farmaceutycznego, potwierdzono wystąpienie opisanych powyżej nieprawidłowości jakościowych w opakowaniach produktów znajdujących się na stanach magazynowych aptek dokonujących zgłoszeń.

Podmiot odpowiedzialny podtrzymał swoje stanowisko, że nie zidentyfikował problemu jakościowego z przedmiotowym produktem leczniczym. Jednocześnie nie odniósł się do wątpliwości organu w zakresie ryzyka jakie może stanowić problem z uzyskaniem jednorodnej zawiesiny i nie przedstawił dowodów braku wpływu osadu pozostającego na dnie butelki na zawartość substancji czynnej i właściwe dawkowanie przedmiotowego produktu.

W oparciu o ww. ustalenia GIF wydał zaskarżoną decyzję. W aktualnym stanie faktycznym sprawy brak jest podstaw do jej uchylenia, albowiem nadal nie wykluczono uzasadnionego podejrzenia, że określone w sentencji serie produktu leczniczego Paracetamol Aflofarm nie odpowiadają ustalonym wymaganiom jakościowym, z uwagi na brak możliwości uzyskania jednorodnej zawiesiny i pozostawanie osadu na dnie butelki, pomimo wielokrotnego wstrząsania jej zawartości. GIF ma przy tym na uwadze, że w drukach informacyjnych przedmiotowego produktu leczniczego znajduje się jedynie informacja „Wstrząsnąć przed użyciem”.

W związku ze stwierdzeniem nieprawidłowości związanych z brakiem możliwości uzyskania jednorodnej zawiesiny przedmiotowego produktu pomimo wielokrotnego jej wytrząsania, w dalszym ciągu nie można wykluczyć ryzyka wynikającego z nieodpowiedniego dawkowania leku, który m.in. może być podawany dzieciom już od trzeciego miesiąca życia. Brak możliwości prawidłowego użytkowania leku stwarza realne i bezpośrednie zagrożenie dla pacjentów stosujących ten produkt leczniczy.

Zawarte w rozpatrywanym wniosku wyjaśnienia Aflofarm Farmacja nie mogą zostać uznane przez GIF za wystarczający dowód na okoliczność braku wpływu zidentyfikowanej nieprawidłowości na skuteczność i bezpieczeństwo stosowania produktu leczniczego Paracetamol Aflofarm (serie objęte niniejszym postępowaniem).

We wniosku Aflofarm Farmacja przedstawiła wyniki działań wyjaśniających podjętych w przedmiotowej sprawie:

- nie stwierdzono niezgodności w zakresie wytwarzania, pakowania, czy badania produktu;
- nie stwierdzono zmian w zakresie wytwórców czy dostawców surowców oraz materiałów wykorzystywanych do wytwarzania produktu;
- zweryfikowano zapisy przeprowadzonych analiz kontroli jakości serii przedmiotowego produktu objętych wstrzymaniem i potwierdzono zgodność ze specyfikacją oraz dokumentacją rejestracyjną;
- przeanalizowano wyniki badań stabilności i nie stwierdzono odchyień.

Z wyjaśnień Aflofarm Farmacja wynika, że przeprowadzono analizy prób archiwalnych, w tym przeanalizowano zawartość paracetamolu badanego w próbkach pobranych z trzech różnych poziomów butelki (góra, środek, dół) dla wybranych serii produktu, po wytrząsaniu zawartości butelki przez 15 sekund, 30 sekund, 1 min., 2 min., 3 min., a także bez wytrząsania.

Wykonane badania wykazały, że po 1, 2, 3 minutach wytrząsania, próbki pobrane z dołu, środka i góry butelki spełniały wymagania specyfikacji w zakresie zawartości paracetamolu. Dodatkowo badania przeprowadzone po 2 i 3 minutach wytrząsania potwierdziły, że nie zaobserwowano już osadu na dnie butelki. Natomiast po 15 sekundach wytrząsania próbka pobrana z dołu butelki, na której dnie pozostawał nieujednolicony osad wykazywał zawartość paracetamolu poza specyfikacją, tj. 140,3 mg/ml, przy limicie 114-126 mg/ml. Wyższe wyniki otrzymano badając próbkę pobraną z butelki bez wytrząsania jej zawartości. Dodatkowo, po czasie 15 sekund i 30 sekund wytrząsania rozlano całość zawiesiny do 20 miarek, w każdej po 5 ml produktu, symulując krytyczną opcję, tj. wstrząsanie i rozlanie całości butelki do urządzenia dozującego i sprawdzono zawartość paracetamolu.

Uzyskane niezgodne wyniki prób pobranych bez wytrząsania potwierdziły, że wytrząsanie jest niezbędne aby uzyskać jednolitą zawiesinę o deklarowanej zawartości. Z uzyskanych danych, tj. wyniku badania przeprowadzonego na próbce pobranej z butelki po 15 sekundach wytrząsania wyciągnięto wniosek, że jest to czas za krótki aby uzyskać jednorodną zawiesinę - próbka z dołu miała za wysoką zawartość paracetamolu, zbyt wysoki wynik pojawił się również w miarce o numerze 20.

W badaniach po 30 sekundach wytrząsania uzyskano wyniki zgodne z każdego poziomu, z którego pobierano próbę, jak również niezależnie od miarki, z której wykonywano badanie, mimo obecnego w butelce osadu.

GIF podkreśla, że drukach informacyjnych przedmiotowego produktu leczniczego znajduje się jedynie informacja „Wstrząsnąć przed użyciem”, natomiast nie ma tam informacji o konieczności wstrząsania produktu do uzyskania jednorodnej zawiesiny przed podaniem jej pacjentowi, jak również nie jest określony minimalny czas wytrząsania.

Czasownik „wstrząsnąć” zakłada działanie chwilowe, najwyżej kilkusekundowe. Tymczasem wyniki dochodzenia przeprowadzonego przez podmiot odpowiedzialny, w tym badania na próbce pobranej z butelki po 15 sekundach wytrząsania dowiodły, że jest to czas za krótki, aby uzyskać jednorodną zawiesinę, i badana próbka pobrana z dołu opakowania wykazała niezgodność w zakresie zawartości substancji czynnej, tj. za wysoką zawartość paracetamolu. Dopiero po 30 sekundach wytrząsania uzyskano wyniki zgodne z każdego poziomu, z którego pobierano próbę, jak również niezależnie od miarki, z której wykonywano badanie, mimo obecnego w butelce osadu.

Końcowo wyjaśnić należy, że sprawowany przez GIF nadzór nad jakością produktów leczniczych, ma na celu ochronę życia i zdrowia pacjentów. Zatem w przypadku gdy zaistnieją okoliczności wskazane w art. 121 ust. 1 u.p.f., GIF podejmuje działania prewencyjne, mające na celu wyeliminowanie ryzyka związanego z użyciem obciążonego wadą jakościową produktu leczniczego. Taka sytuacja w rozpoznawanej sprawie nastąpiła.

Jednocześnie należy zastrzec, że przedmiotowa decyzja ma charakter zabezpieczający na czas przeprowadzenia dalszego postępowania wyjaśniającego przez GIF, które prowadzone jest aktualnie pod znakiem NNJ.540.34.2024, i obejmuje m.in. ustalenia co do konieczności wprowadzenia do dokumentacji rejestracyjnej odpowiednich warunków w zakresie sposobu przygotowania produktu leczniczego Paracetamol Aflofarm przed podaniem pacjentowi.

Mając powyższe na uwadze orzeczono jak w osnowie.

Pouczenie

1. Niniejsza decyzja jest ostateczna w administracyjnym toku postępowania. Stronie przysługuje prawo wniesienia skargi na powyższą decyzję.
2. Skargę należy złożyć do Wojewódzkiego Sądu Administracyjnego w Warszawie, za pośrednictwem Głównego Inspektora Farmaceutycznego, w terminie 30 dni od dnia doręczenia niniejszej decyzji, zgodnie z art. 53 § 1 oraz art. 54 § 1 ustawy z dnia 30 sierpnia 2002 r. - Prawo o postępowaniu przed sądami administracyjnymi (Dz. U. z 2023 r. poz. 1634, z późn. zm., dalej jako p.p.s.a.).
3. Zgodnie z art. 230 § 1 i 2 p.p.s.a. w zw. z § 2 ust. 6 rozporządzenia Rady Ministrów z dnia 16 grudnia 2003 r. w sprawie wysokości oraz szczegółowych zasad pobierania wpisu w postępowaniu przed sądami administracyjnymi (Dz. U. z 2021 r. poz. 535), wnosząc skargę na niniejszą decyzję, należy uiścić wpis stały w wysokości 200 zł. Wpis należy uiścić na rachunek bankowy Wojewódzkiego Sądu Administracyjnego w Warszawie, albo bezpośrednio w kasie Sądu.
4. Strona może ubiegać się o przyznanie jej prawa pomocy (zwolnienie od kosztów sądowych oraz ustanowienie adwokata, radcy prawnego, doradcy podatkowego lub rzecznika patentowego) na zasadach określonych w art. 243 § 1 i następnym p.p.s.a.

z up. Głównego Inspektora Farmaceutycznego
Wojciech Krajewski
Dyrektor Departamentu Prawnego
/podpisano elektronicznie/

Otrzymują:

1. **Strona: Aflofarm Farmacja Polska sp. z o.o.**, ul. Partyzancka 133/151, 95-200 Pabianice
2. **Minister Zdrowia** (e-PUAP)
3. **Prezes Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych** (e-PUAP)
4. **Główny Lekarz Weterynarii** (e-PUAP)

5. **Naczelny Inspektor Farmaceutyczny Wojska Polskiego** (e-PUAP)
6. **WIF – wszyscy** (e-PUAP)
7. **Narodowy Instytut Leków** (e-PUAP)
8. **aa.**