



**GŁÓWNY INSPEKTOR FARMACEUTYCZNY**

NNJ.5452.13.2024.MRO.2

**DECYZJA NR 11/WS/2024**

Na podstawie art. 121 ust. 1 i 2 oraz art. 108 ust. 4 pkt 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. - Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2024 r. poz. 686, z późn. zm.) oraz art. 104 § 1 i 2 i art. 108 § 1 ustawy z dnia 14 czerwca 1960 r. - Kodeks postępowania administracyjnego (Dz.U. z 2024 r. poz. 572, z późn. zm.)

**GŁÓWNY INSPEKTOR FARMACEUTYCZNY**

**1) wstrzymuje na terenie całego kraju obrót produktami leczniczymi o nazwie:**

**Konaten (Atomoxetine), kapsułki twarde, 10 mg, opakowanie 28 kapsułek, GTIN 05909991390938**  
**w zakresie następujących serii:**

**seria numer 1304011, termin ważności 28.02.2026 r.;**

**seria numer 1300825, termin ważności 30.11.2025 r.;**

**Konaten (Atomoxetine), kapsułki twarde, 18 mg, opakowanie 28 kapsułek, GTIN 05909991390952**  
**w zakresie następujących serii:**

**seria numer 1300867, termin ważności 30.11.2025 r.;**

**seria numer 1300868, termin ważności 31.12.2025 r.;**

**Konaten (Atomoxetine), kapsułki twarde, 40 mg, opakowanie 28 kapsułek, GTIN 05909991390990**  
**w zakresie następujących serii:**

**seria numer 1300918, termin ważności 31.12.2025 r.;**

**seria numer 1300563, termin ważności 30.11.2025 r.**

**podmiot odpowiedzialny: neuraxpharm Arzneimittel GmbH z siedzibą w Niemczech**

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

## UZASADNIENIE

Główny Inspektor Farmaceutyczny decyzją nr 9/WS/2024 z dnia 28 maja 2024r. wstrzymał obrót na terenie całego kraju produktem leczniczym Konaten (Atomoxetine), kapsułki twarde, 10 mg, opakowanie 28 kapsułek, GTIN 05909991390938, w zakresie serii 1304010, o terminie ważności 28.02.2026, serii 1311190 o terminie ważności 31.10.2026, serii 1311191, o terminie ważności 31.10.2026, produktem leczniczym Konaten (Atomoxetine), kapsułki twarde, 18 mg, opakowanie 28 kapsułek, GTIN 05909991390952, w zakresie serii 1400775 o terminie ważności 30.11.2026, serii 1400776 o terminie ważności 30.11.2026, a także produktem leczniczym Konaten (Atomoxetine), kapsułki twarde, 25 mg, opakowanie 28 kapsułek, GTIN 05909991390976 w zakresie serii 1211303 o terminie ważności 30.06.2025 oraz produktem leczniczym Konaten (Atomoxetine), kapsułki twarde, 40 mg, opakowanie 28 kapsułek, GTIN 05909991390990 w serii 1310715 o terminie ważności 31.10.2026. Decyzja została podjęta w związku z informacją od przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego o uzyskaniu wyniku poza specyfikacją jakościową (OOS) w próbach referencyjnych dla parametru zawartość atomoksetyny.

W dniu 18 czerwca 2024 r. do GIF wpłynęła informacja od przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego o uzyskaniu wyniku OOS w próbach referencyjnych dla parametru zawartość atomoksetyny dla kolejnych serii produktów leczniczych Konaten (Atomoxetine), kapsułki twarde. Zgłoszenie wynikało z prowadzonego przez Głównego Inspektora Farmaceutycznego postępowania wyjaśniającego po wstrzymaniu w obrocie decyzją Nr 9/WS/2024, siedmiu serii produktów leczniczych Konaten, kapsułki twarde.

W zgłoszeniu przekazano dodatkowe wyjaśnienia wytwórcy Pharmathen International S.A., Grecja, w których zawarto m.in., że:

- wszystkie serie objęte dochodzeniem tj. wytworzone w tej samej kampanii (od 31.10.2023 r. do 14.11.2023 r.) co serie reklamowane na rynku rosyjskim oraz serie wytworzone po tym czasie, spełniły wymagania specyfikacji w parametrze zawartość i uwalnianie w chwili zwolnienia serii do obrotu, a reprezentujące je w badaniach stabilności serie nie wykazały wyników OOS w warunkach przechowywania 25°C/60%, 30°C/75%, 40°C/75% od czasu rozpoczęcia badań;
- Pharmathen przetestował ponownie 192 serie prób referencyjnych obejmujące wszystkie zarejestrowane dawki 56 serii tj. 29 % wszystkich badanych serii wykazało wynik OOS;
- sprawdzono zapisy dotyczące kwalifikacji i kalibracji urządzeń użytych do produkcji, zapisy były prawidłowe;

- stwierdzono, że w dniu 15.11.2023 r. wykonano nieplanowaną naprawę serwisową związaną z wymianą pokrywy zbiornika dozującego, w której wykryto pęknięcia. Dwie serie reklamowane na rynku rosyjskim zostały wytworzone przed wymianą pokrywy. Wpływ awarii urządzenia na niezgodność została objęta dalszym dochodzeniem;
- sprawdzono dokumentację związaną z etapem wytwarzania, kontroli jakości, próbkowania, pakowania, walidacji procesowej, zwolnienia serii do obrotu oraz warunkami przechowywania. Wszystkie etapy zostały przeprowadzone prawidłowo, nie stwierdzono odchyień od wymagań. Użyto zwalidowanych metod analitycznych z wykorzystaniem skalibrowanego sprzętu zgodnie z dokumentacją rejestracyjną;
- sprawdzono karty szkoleń, personel został odpowiednio przeszkolony a wprowadzone procedury były przestrzegane;
- sprawdzono CoA (certyfikaty analizy) wszystkich użytych materiałów, w szczególności wszystkich (API i substancji pomocniczych), które zostały używane w wadliwych partiach;
- dostawcy API (Mylan i ZCL) i dostawcy substancji pomocniczych zostali prawidłowo skwalifikowani;
- Pharmathen rozszerzył dochodzenie na wytwórców API i stwierdził, że od września 2023 r. Mylan zaczął dostarczać do Pharmathen API mikronizowane bez wcześniejszego powiadomienia Pharmathen (zmieniono proces wytwarzania API z mielenia na mikronizację);
- dokonano analizy serii wprowadzonych do obrotu pod względem użytego API w zależności od PSD. We wnioskach z dochodzenia, że najbardziej prawdopodobne przyczyny problemu zostały zidentyfikowane jako:
  - system próżniowy zasysający suchy zmieszany proszek podczas procesu kapsułkowania;
  - niezastosowanie ustawienia wstępnego zagęszczania podczas procesu kapsułkowania;
  - użycie sortownika do kapsułek, wykrywającego tylko puste kapsułki a nie wykrywającego kapsułek z nadwagą i niedowagą, zamiast wagi kontrolnej;
  - zmiana PSD API wpływająca na jakość produktu;
- wskazano kolejne serie wytworzone na rynek polski, dla których w próbach referencyjnych uzyskano wynik OOS w parametrze zawartość atomoksetyny oraz dodatkowo dla serii numer 1304011 w parametrze jednolitość masy;

Ponadto do zgłoszenia dołączono ocenę ryzyka medycznego przeprowadzoną przez eksperta z dziedziny Biofarmacji i Farmakokinetyki Uniwersytetu Narodowego im. Kapodistriasa w Atenach. W opinii eksperta zmniejszenie zawartości atomoksetyny w kapsułkach nie wpływa na jej bezwzględną biodostępność, a tym samym na jej skuteczność i bezpieczeństwo. Bezwzględna biodostępność

atomoksetyny jest związana według eksperta wyłącznie ze stopniem metabolizmu. W świetle złożonego i zmiennego charakteru farmakokinetyki i farmakodynamiki atomoksetyny, nie można określić wpływu użycia kapsułek z atomoksetyną obarczonych analizowaną niezgodnością na skuteczność i bezpieczeństwo stosowania w przypadkach, gdy oznaczenie zawartości atomoksetyny w kapsułkach twardych jest inna niż deklarowana.

W dniu 21 czerwca 2024 r. Główny Inspektor Farmaceutyczny skierował do konsultanta krajowego w dziedzinie neurologii pismo, w którym poprosił o opinię na temat wpływu na przebieg terapii, w przypadku zastosowania przez pacjenta, kapsułek produktu Konaten o zawartości atomoksetyny odbiegającej, nawet w znacznym stopniu, od wartości deklarowanej.

W tym samym dniu skierowano do Prezesa Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych pismo z prośbą o potwierdzenie lub wykluczenie prawidłowości przekazanej przez podmiot odpowiedzialny oceny eksperta.

W dniu 21 czerwca 2024 r. Główny Inspektor Farmaceutyczny poprzez system RAS został poinformowany przez organ niemiecki BfArM o wycofaniu z obrotu dwóch serii produktu leczniczego Atomoxetine (atomoxetine chydrochloride), kapsułki twarde, wytwarzanego przez tego samego wytwórcę, ze względu na wynik OOS w parametrze zawartość i średnia masa kapsułki, w próbach referencyjnych oraz o proponowanym wycofaniu pozostałych serii dla których stwierdzono wyniki OOS.

W dniu 28 czerwca 2024 r., Główny Inspektor Farmaceutyczny uzyskał opinię konsultanta krajowego w dziedzinie neurologii, z której wynika, że ze względu na różnorodność pacjentów leczonych produktem leczniczym Konaten, każde odstępstwo od deklarowanej dawki może wpływać na zmianę stosunku korzyści i ryzyka stosowanej farmakoterapii. W ocenie konsultanta krajowego z tego powodu deklarowana zawartość substancji czynnej w produkcie leczniczym powinna być nominalna.

W dniu 28 czerwca 2024 r. Główny Inspektor Farmaceutyczny uzyskał opinię Prezesa URPL częściowo kwestionującą przedłożoną przez stronę ekspertyzę o klinicznej nieistotności stwierdzonych odstępstw oraz wskazującą na możliwość wystąpienia różnic w zakresie efektu terapeutycznego oraz bezpieczeństwa stosowania analizowanego produktu.

W dniu 16 lipca 2024 r. w systemie RAS do Głównego Inspektoratu Farmaceutycznego wpłynęła informacja o wycofaniu z rynku niemieckiego kolejnych pięciu serii obarczonych niezgodnością (były to serie wprowadzone do obrotu wyłącznie na rynek niemiecki). W próbach archiwalnych stwierdzono wynik OOS w parametrze zawartość, średnia masa kapsułki i jednolitość masy wykryte dla produktu Atomoxe - 1 A Pharma 10 mg Hartkapseln w dawkach 10mg, 18mg, 40 mg.

Działanie organu niemieckiego było kontynuacją postępowania w trakcie którego w dniu 20 czerwca 2024 r. organ niemiecki wycofał dwie serie produktu zawierającego atomoksetynę. W ocenie organu niemieckiego do awarii w zakładzie produkcyjnym Pharmathen w Grecji doszło podczas procesu produkcyjnego na etapie enkapsulacji. W związku z tym wada może dotyczyć pozostałych serii Atomoxetine wytworzonych przez Pharmathen.

16 lipca 2024 r. w systemie RAS do Głównego Inspektoratu Farmaceutycznego wpłynęły informacje od innych organów EU w tym od organu szwedzkiego, duńskiego, finlandzkiego o wycofaniu na ich terytorium produktów wytworzonych przez firmę Pharmathen International S.A. Organ islandzki poinformował o wstrzymaniu w obrocie podejrzanych serii.

W dniu 17 lipca 2024 r. organ czeski i organ szwajcarski poinformował o wycofaniu podejrzanych serii na swoim obszarze.

**W powyższym stanie faktycznym Główny Inspektor Farmaceutyczny postanowił rozszerzyć zakres wstrzymania w obrocie produktów leczniczych Konaten o kolejne serie oraz wydał rozstrzygnięcie wskazane w sentencji niniejszej decyzji z uwagi na następujące okoliczności.**

Zgodnie z 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. Ustęp drugi przywołanego przepisu stanowi natomiast, że decyzję o wstrzymaniu obrotu produktem na obszarze całego kraju podejmuje Główny Inspektor Farmaceutyczny.

Przesłanką wstrzymania obrotu ww. serii produktów leczniczych jest zatem uzasadnione podejrzenie, że serie te nie odpowiadają ustalonym dla niego wymaganiom jakościowym. Informacje przekazane przez przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego Głównemu Inspektorowi Farmaceutycznemu wskazują natomiast, że istnieją uzasadnione wątpliwości co do jakości określonych serii wskazanych powyżej produktów leczniczych – analogicznie jak w przypadku serii wskazanych w poprzedniej decyzji organu z dnia 28 maja 2024 r.

Z uwagi na powyższe względy, wobec uzasadnionego podejrzenia Głównego Inspektora Farmaceutycznego, że wskazane w osnowie decyzji serie produktów leczniczych Konaten (Atomoxetine), kapsułki twarde nie spełniają ustalonych dla nich wymagań jakościowych, konieczne i uzasadnione stało się wstrzymanie ich obrotu.

Weryfikacja danych dotyczących obrotu wskazanych powyżej serii produktów leczniczych dokonana z wykorzystaniem Zintegrowanego Systemu Monitorowania Obrotu Produktami

Lecznictwymi wykazała, że obrót ten prowadzony jest na obszarze całego kraju. Decyzja o wstrzymaniu obrotu tymi produktami powinna zatem odnosić się do obszaru całego kraju.

Odnosząc się do punktu 2 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 wyniki badań prób referencyjnych przedstawione przez stronę wykazały, że serie objęte niniejszą decyzją nie spełniają ustalonych dla nich wymagań w parametrze zawartość atomoksetyny. Dodatkowo dla serii numer 1304011 otrzymano wynik niespełniający wymagań w parametrze jednolitość masy.

Podkreślenia wymaga też 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 jakiegokolwiek ich przekroczenie 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. Przekazane przez stronę informacje nie mogą zostać uznane przez organ za wystarczający dowód na okoliczność braku zagrożenia wystąpienia wpływu na skuteczność i bezpieczeństwo stosowania produktu leczniczego w przypadku wymienionej w sentencji serii wprowadzonej do obrotu.

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.

Przedmiotowa decyzja ma charakter zabezpieczający i służy wstrzymaniu obrotu produktem leczniczym, co do jakości którego istnieje uzasadnione podejrzenie, na czas przeprowadzenia dalszego postępowania wyjaśniającego przez Głównego Inspektora Farmaceutycznego.

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 z późn. zm.), 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.

Marcin Wójtowicz  
Dyrektor Generalny p.o. Główny Inspektor  
Farmaceutyczny  
/podpisano elektronicznie/

### OTRZYMUJĄ:

1. **Strona:** neuraxpharm Arzneimittel GmbH, Elisabeth-Selbert Str. 23, 40764 Langenfeld, Niemcy

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. a/a