



NNJ.5453.21.2024.RPY.3

DECYZJA NR 23/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 2024 r. poz. 686) oraz art. 104 § 1-2 i art. 108 § 1 ustawy z dnia 14 czerwca 1960 r. - Kodeks postępowania administracyjnego (Dz. U. z 2024 r. poz. 572)

GŁÓWNY INSPEKTOR FARMACEUTYCZNY

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

Corhydron 25 (*Hydrocortisonum*), proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub do infuzji, 25mg, opakowanie 5 fiol. 25 mg proszku + 5 amp. 2 ml wody do wstrzykiwań, GTIN 05909991047610, w zakresie następujących serii:

numer serii: 110021, termin ważności: 09.2024;

podmiot odpowiedzialny: Bausch Health Ireland Limited z siedzibą w Dublinie, Irlandia;

nr pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 10476;

2) zakazuje wprowadzania do obrotu wskazanej powyżej serii produktu;

3) niniejszej decyzji nadaje rygor natychmiastowej wykonalności.

UZASADNIENIE

Pełnomocnik podmiotu odpowiedzialnego dla produktu leczniczego Corhydron 25 (*Hydrocortisonum*), proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub do infuzji, 25mg, opakowanie 5 fiol. 25 mg proszku + 5 amp. 2 ml wody do wstrzykiwań przekazał Głównemu Inspektorowi Farmaceutycznemu informację o uzyskanym wyniku poza specyfikacją jakościową (OOS) w badaniu stabilności dla parametru *zawartość wolnego hydrokortyzonu*.

W zgłoszeniu wskazano m.in., że:

- otrzymane przekroczenie jest nieznaczne, jednak przewidywany jest jego wzrost do końca terminu ważności przedmiotowego produktu;
- wynik *zawartość wolnego hydrokortyzonu* w próbie referencyjnej przedmiotowej serii odpowiada wymaganiom specyfikacji;
- wynik badania dla parametru *czas rekonstytucji (rozpuszczania)* odpowiada wymaganiom specyfikacji, w badaniu stabilności czas rekonstytucji przyjmuje trend bez szczególnego wzrostu i można go uznać za względnie stałą funkcję czasu.;
- wyniki badań dla pozostałych, kluczowych parametrów nie budzą zastrzeżeń;
- limity dla *zawartości wolnego hydrokortyzonu* w farmakopeach USP i BP dla monografii *Hydrocortisone sodium succinate* są wyższe niż zarejestrowany limit dla tego parametru dla produktu leczniczego Corhydron 25 (*Hydrocortisonum*), proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub do infuzji i *zawartość wolnego hydrokortyzonu* w przedmiotowej serii mieści się w ww. limitach farmakopealnych;
- specyfikacja produktu leczniczego Corhydron 25 (*Hydrocortisonum*), proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub do infuzji, obniżająca limit dla parametru *zawartość wolnego hydrokortyzonu* została zmieniona na żądanie władz polskich z racji powiązania szybkości rozpuszczania produktu z poziomem *wolnego hydrokortyzonu*;
- zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 29 września 2020, produkt jest na wykazie produktów leczniczych wchodzących w skład zestawów przeciwwstrząsowych, ratujących życie;
- bezpośrednią przyczyną prowadzącą do powstania *wolnego hydrokortyzonu* jest reakcja wody z substancją aktywną; jako podstawową przyczynę wzrostu *zawartości wolnego hydrokortyzonu* wskazano poziom zawartości wody przy zwolnieniu produktu i podkreślono, że przedmiotowa seria stanowi najgorszy przypadek pod kątem zawartości wody na etapie zwolnienia serii, spośród wszystkich wytworzonych serii przedmiotowego produktu;
- zaproponowano działania korygująco-zapobiegawcze (wprowadzenie limitu alarmowego zawartości wody w specyfikacji wewnętrznej oraz docelowe złożenie wniosku do organów rejestracyjnych o skrócenie terminu ważności produktu).

W związku z potwierdzonym przez stronę uzasadnionym podejrzeniem wystąpienia wady jakościowej, Główny Inspektor Farmaceutyczny dnia 21 maja 2024 r. wydał decyzję nr 8/WS/2024, którą wstrzymał obrót produktem leczniczym Corhydron 25 (*Hydrocortisonum*), proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub do infuzji, 25mg, opakowanie 5 fiol. 25

mg proszku + 5 amp. 2 ml wody do wstrzykiwań, GTIN 05909991047610, w zakresie serii: 110021, termin ważności: 09.2024, na terytorium całego kraju.

W toku dalszego postępowania, pismami z dnia 27 maja 2024 r. i 24 czerwca 2024 r., Główny Inspektor Farmaceutyczny wezwał stronę do udzielenia dalszych wyjaśnień w sprawie, w tym w szczególności do oceny wpływu przedmiotowej wady na inne serie produktu leczniczego Corhydron 25 (*Hydrocortisonum*), proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub do infuzji, 25mg, opakowanie 5 fiol. 25 mg proszku + 5 amp. 2 ml wody do wstrzykiwań, GTIN 05909991047610, będących w obrocie na rynku polskim, a także potwierdzenia, popartego dowodami, że zaproponowane działania korygująco-zapobiegawcze zostały wdrożone. W ramach tego postępowania strona potwierdziła, że podstawową przyczyną wzrostu zawartości wolnego hydrokortyzonu jest poziom zawartości wody przy zwolnieniu produktu, co jest związane z warunkami procesu liofilizacji oraz że wpływ na to ma też poziom zawartości wolnego hydrokortyzonu na etapie zwolnienia produktu. Bazując na tych danych strona wykazała, że seria o numerze 110021, termin ważności: 09.2024, miała znacząco najwyższy poziom zawartości wody na etapie zwolnienia i stanowi najgorszy przypadek spośród wszystkich serii dostępnych w obrocie na rynku polskim. Analiza wyników badań dla pozostałych serii przedmiotowego produktu leczniczego wykluczyła na obecnym etapie wpływ przedmiotowej wady na inne serie produktu leczniczego Corhydron 25 (*Hydrocortisonum*), proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub do infuzji, 25mg, opakowanie 5 fiol. 25 mg proszku + 5 amp. 2 ml wody do wstrzykiwań, GTIN 05909991047610 znajdujące się w obrocie na rynku polskim. Strona przedstawiła dowody na wprowadzenie działań korygująco-zapobiegawczych, w tym na złożenie do Prezesa Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (dalej „Prezesa Urzędu”), wniosku o zmianę okresu ważności produktu z 3 lat do 2 lat i poinformowała organ o podjęciu decyzji o wstrzymaniu zwalniania do obrotu kolejnych serii produktu leczniczego Corhydron 25 do czasu zarejestrowania tej zmiany.

Pismem z dnia 2 sierpnia 2024 r. Główny Inspektor Farmaceutyczny poinformował stronę o wszczęciu postępowania w przedmiocie wycofania z obrotu i zakazu wprowadzenia do obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej produktu leczniczego Corhydron 25 (*Hydrocortisonum*), proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub do infuzji, 25mg, opakowanie 5 fiol. 25 mg proszku + 5 amp. 2 ml wody do wstrzykiwań, GTIN 05909991047610, w zakresie następujących serii: numer serii: 110021, termin ważności: 09.2024; podmiot odpowiedzialny: Bausch Health Ireland Limited z siedzibą w Dublinie, Irlandia. 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.

Strona nie skorzystała z możliwości wypowiedzenia się w sprawie na tym etapie.

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

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 jest bezsporny, został stwierdzony przez stronę. Niespełnienie wymagań jakościowych polega na przekroczeniu górnego limitu specyfikacji jakościowej dla parametru *zawartość wolnego hydrokortyzonu* w badaniu stabilności, w zarejestrowanych warunkach przechowywania.

Wobec powyższego Główny Inspektor Farmaceutyczny uznał, że opisana powyżej wada jakościowa produktu leczniczego Corhydron 25 (*Hydrocortisonum*), proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub do infuzji, 25mg, opakowanie 5 fiol. 25 mg proszku + 5 amp. 2 ml wody do wstrzykiwań, GTIN 05909991047610, pozwolenie na dopuszczenie do obrotu: 10476, została potwierdzona dla serii o numerze: 110021, termin ważności 09.2024. Brak jest natomiast podstaw do przyjęcia, że wystąpiła ona w pozostałych seriach produktu. Wystąpiła zatem przesłanka wycofania produktu leczniczego z obrotu, o której mowa w art. 122 ust. 1 u.p.f., w zakresie wskazanej serii.

Weryfikacja danych dotyczących obrotu wskazanym powyżej produktem leczniczym (prowadzonym przed jego wycofaniem 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.

Odnosząc się do pkt 3 sentencji niniejszej decyzji, Główny Inspektor Farmaceutyczny wskazuje, że zgodnie z art. 108 § 1 kodeksu 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 stabilności przedstawione przez stronę wykazały, że seria objęta niniejszą decyzją nie spełnia ustalonych dla niej wymagań jakościowych (wynik powyżej limitu dla parametru *zawartość wolnego hydrokortyzonu*) w badaniu stabilności, w zarejestrowanych warunkach przechowywania. Należy zauważyć, że specyfikacja produktu leczniczego Corhydron 25

(*Hydrocortisonum*), proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub do infuzji, obniżająca limit dla parametru *zawartość wolnego hydrokortyzonu* została zmieniona na żądanie władz polskich na podstawie dostępnych im danych i jest cały czas dokumentem obowiązującym. Strona nie deklaruje zamiaru złożenia wniosku do Prezesa Urzędu, mającego na celu zmianę specyfikacji jakościowej przedmiotowego produktu leczniczego w zakresie zwiększenia poziomu *zawartości wolnego hydrokortyzonu*, a jedynie poinformowała o złożeniu wniosku do Prezesa Urzędu w zakresie skrócenia terminu ważności przedmiotowego produktu leczniczego. 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.

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. 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
Łukasz Pietrzak
/podpisano elektronicznie/

OTRZYMUJĄ:

1. **Strona:** Strona/podmiot odpowiedzialny: Bausch Health Ireland Limited, 3013 Lake Drive, City West Business Campus, Dublin 24, D24PPT3, Irlandia

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;
- ad acta.