



GŁÓWNY INSPEKTOR FARMACEUTYCZNY

NNJ.5453.36.2025.ES.3

DECYZJA NR 33/WC/ZW/2025

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 2025 r. poz. 750) 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:

Signopam (*Temazepamum*), tabletki, 10 mg, opakowanie 20 tabletek, GTIN: 05909990136216, numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 01362,

w zakresie następującej serii:

numer: 11122, termin ważności: 31.10.2025;

podmiot odpowiedzialny: Tarchomińskie Zakłady Farmaceutyczne "Polfa" S.A., z siedzibą w Warszawie;

2) zakazuje wprowadzania do obrotu wskazanej powyżej serii produktu;

3) niniejszej decyzji nadaje rygor natychmiastowej wykonalności.

UZASADNIENIE

Do Głównego Inspektoratu Farmaceutycznego wpłynęło zgłoszenie od podmiotu odpowiedzialnego Tarchomińskie Zakłady Farmaceutyczne "Polfa" S.A. z siedzibą w Warszawie, o otrzymaniu w badaniach stabilności w warunkach długoterminowych (25°C; 60% RH) wyniku poza specyfikacją (dalej również jako „OOS”), w parametrze *stopień uwalniania substancji czynnej*, dla produktu leczniczego Signopam, tabletki, 10 mg, o numerze serii 20722, która w chwili zgłoszenia była po terminie ważności (07.2025). Otrzymana wartość stopnia uwalniania substancji czynnej była niższa niż wymagania zawarte w specyfikacji jakościowej przedmiotowego produktu.

W toku dalszego postępowania, strona uzupełniła wyjaśnienia oraz materiał dowodowy, w którym wyraziła poniższe stanowisko:

- seria 20722 stanowi reprezentatywną serię dla serii wytworzonych w 2022 roku, w tym serii 11122, pozostającej w terminie ważności (10.2025), przeznaczonej na rynek polski;
- nie stwierdzono zmian ani odchyłeń na żadnym etapie wytwarzania, w tym podczas przechowywania materiałów w magazynie;
- badanie próby archiwalnej serii 20722 w parametrze stopień uwalniania substancji czynnej wykazało wynik zgodny ze specyfikacją;
- analogiczne badanie prób archiwalnych serii, w tym serii 11122, dla których seria 20722 była reprezentatywna, w parametrze stopień uwalniania substancji czynnej, wykazały wyniki zgodne ze specyfikacją;
- prawdopodobna przyczyna niezgodności została wskazana;
- zaproponowane zostały działania naprawcze.

Ponadto, strona przedstawiała opinię niezależnego eksperta (*ANALIZA RYZYKA DLA ZAOBSERWOWANEGO WYNIKU TESTU NIEZGODNEGO ZE SPECYFIKACJĄ*), w której ostatecznie stwierdzono, że nie ma poważnych obaw dotyczących bezpieczeństwa ani znaczącego zagrożenia dla zdrowia i życia pacjentów w związku z zaobserwowanymi wynikami niezgodnymi ze specyfikacją.

W ww. opinii wskazano m.in., że opóźnienie wystąpienia efektu terapeutycznego lub słabszy efekt terapeutyczny w przypadku wskazania w leczeniu zaburzeń snu może powodować krótszy czas snu u pacjentów stosujących lek z obniżonym uwalnianiem, ale obniżona skuteczność leku w tym wskazaniu nie wiąże się jednak z zagrożeniem życia i zdrowia pacjenta, a może jedynie spowodować pogorszenie jakości życia i konieczność ponownego dobrania alternatywnej terapii zaburzeń snu. Ponadto, wskazano, że potencjalne, istotne klinicznie ograniczenia skuteczności dotyczą stosowania produktu w premedykacji, która w związku z obniżonym lub opóźnionym uwalnianiem substancji czynnej może w zakładanym czasie przed procedurami medycznymi nie wystąpić. Hipotetyczne konsekwencje ograniczonej skuteczności u tych pacjentów nie stanowią jednak zagrożenia dla zdrowia i życia.

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 niespełnienia przewidzianych dla produktu leczniczego wymagań jakościowych został zgłoszony i potwierdzony z ramienia podmiotu odpowiedzialnego.

Niespełnienie wymagań jakościowych, które zostało zidentyfikowane w badaniu stabilności, prowadzonym w zarejestrowanych warunkach przechowywania, polega na przekroczeniu dolnego limitu specyfikacji jakościowej dla parametru *stopień uwalniania substancji czynnej*.

Długoterminowe badania stabilności służą monitorowaniu jakości produktu leczniczego w całym okresie ważności serii w warunkach, które zostały zarejestrowane dla danego produktu i są wskazaniem dla pacjenta, jak ten produkt leczniczy należy przechowywać, aby utrzymał on właściwą jakość, był skuteczny i bezpieczny. Warunki przechowywania produktu leczniczego są ustalane w oparciu o badania stabilności i reprezentują rzeczywiste narażenie na temperaturę i wilgotność, jakie prawdopodobnie wystąpią w warunkach otoczenia w danej strefie klimatycznej.

Seria 20722, dla której stwierdzono niezgodność w badaniach stabilności stanowi reprezentatywną serię dla serii wytworzonych w 2022 roku, w tym dla serii 11122, pozostającej w terminie ważności, przeznaczonej na rynek polski.

Przedstawione przez stronę wyniki badań prób archiwalnych serii wytworzonych w 2022 roku, nie mogą same w sobie stanowić dowodu na spełnienie wymagań jakościowych w zarejestrowanych warunkach przechowywania. Ww. seria, badana w warunkach wskazanych dla długoterminowych badań stabilności, wykazała wynik niezgodny z wymaganiami specyfikacji dla parametru stopień uwalniania substancji czynnej, a strona nie przedstawiła dowodów potwierdzających, że seria objęta programem badań stabilności różni się od pozostałych serii, dla których jest reprezentatywna.

Rozbieżność pomiędzy wynikami badań próbek stabilnościowych i archiwalnych powinna skutkować podjęciem przez podmiot odpowiedzialny działań w celu potwierdzenia przyczyny tej rozbieżności i jej wyeliminowania.

Wobec powyższego Główny Inspektor Farmaceutyczny uznał, że opisana powyżej wada jakościowa produktu leczniczego została potwierdzona i stanowi przesłankę, o której mowa w art. 122 ust. 1 u.p.f., do wycofania z obrotu oraz zakazu wprowadzenia do obrotu ww. serii 11122 produktu, pozostającej w terminie ważności.

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 mamy do czynienia, że stwierdzoną przez stronę niezgodnością w badaniach stabilności zarejestrowanych warunkach przechowywania, w zakresie parametru stopień uwalniania substancji czynnej.

Należy zauważyć, że parametry wymagań jakościowych zawarte w dokumentacji rejestracyjnej produktu leczniczego są zaproponowane i uzasadnione przez podmiot odpowiedzialny, w oparciu

o szeroko zakrojone badania dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa stosowania tego produktu, a następnie ocenione oraz zatwierdzone przez odpowiedni organ regulacyjny.

Signopam (temazepam) jest lekiem benzodiazepinowym o właściwościach nasennych, uspokajających i przeciwlękowych. Zmniejszone uwalnianie może skutkować niewystarczającą ekspozycją pacjenta i brakiem skuteczności, zwiększonym ryzykiem niewłaściwego leczenia, w tym eskalacją dawki przez pacjentów i potencjalnymi interakcjami czy zmiennością działania między dawkami, co utrudnia bezpieczne stosowanie.

W związku ze stwierdzoną w badaniach stabilności dużo niższą wartością *stopnia uwalniania substancji czynnej*, Główny Inspektor Farmaceutyczny uznał, iż nie można wykluczyć zagrożenia dla zdrowia pacjentów, wynikającego z braku zakładanej skuteczności terapeutycznej przedmiotowego produktu oraz nie znalazł uzasadnienia dla dalszego pozostawiania w obrocie leku ze stwierdzonym defektem jakościowym w zakresie parametru kluczowego dla właściwego działania leku.

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. uzupełniającego 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. 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/podmiot odpowiedzialny: Tarchomińskie Zakłady Farmaceutyczne "Polfa" S.A.,
ul. A. Fleminga 2, 03-176 Warszawa.

Do wiadomości:

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