



## GŁÓWNY INSPEKTOR FARMACEUTYCZNY

NNJ.5452.15.2024.MRO.2

### DECYZJA NR 13/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 produktem leczniczym o nazwie:**

**Atofab (Atomoxetine), kapsułki twarde, 25 mg, opakowanie 28 kapsułek, GTIN 09008732012224**

**w zakresie następujących serii:**

**seria numer: E01580, termin ważności 30.04.2025 r.**

**Atofab (Atomoxetine), kapsułki twarde, 40 mg, opakowanie 28 kapsułek, GTIN 09008732012231**

**w zakresie następujących serii:**

**seria numer: F06874, termin ważności 30.04.2025 r.**

**podmiot odpowiedzialny: G.L. Pharma GmbH z siedzibą w Austrii**

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

### UZASADNIENIE

Do Głównego Inspektora Farmaceutycznego wpłynęła informacja od pełnomocnika podmiotu odpowiedzialnego dla produktu leczniczego Atofab (*Atomoxetine*), kapsułki twarde, o uzyskaniu wyniku poza specyfikacją jakościową (OOS) w próbach referencyjnych dla parametru zawartość atomoksetyny.

W zgłoszeniu przekazano raport z postępowania wyjaśniającego wytwórcy Pharmathen International S.A., Grecja, w których zawarto m.in., że:

- postępowaniem wyjaśniającym objęto serie wytworzone po 11/2023 oraz serie wytworzone w ramach tej samej kampanii tj.: od 31.10.2023 r. do 14.11.2023 r.;
- firma Pharmathen przetestowała ponownie 192 serie prób referencyjnych obejmujące wszystkie zarejestrowane dawki. 56 serii tj. 29 % wszystkich badanych serii wykazało wynik OOS;
- w dniu 15.11.2023 r. wykonano nieplanowaną naprawę serwisową związaną z wymianą pokrywy zbiornika dozującego w której wykryto pęknięcia. 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;
- zaobserwowano, że w procedurze analitycznej brak wymagań dla sposobu przygotowania próby z próby uśrednionej. Zmianę w przygotowaniu próby do badań z próby uśrednionej: początek, środek, koniec, zaproponowano jako CAPA;
- sprawdzono certyfikaty analiz wszystkich użytych materiałów, w szczególności wszystkich substancji czynnych i substancji pomocniczych, które zostały używane w wadliwych partiach;
- dochodzenie rozszerzono na wytwórców API i wykazano, że od września 2023 r. jeden z dostawców substancji czynnej dostarczał do Pharmathen substancję o innym stopniu rozdrobnienia, bez wcześniejszego powiadomienia firmy (zmieniono proces wytwarzania API z mielenia na mikronizację). Ogólny wpływ API został objęty dalszym dochodzeniem.

Ponadto do zgłoszenia dołączono ocenę ryzyka medycznego, w której stwierdzono niski wpływ niezgodności na bezpieczeństwo stosowania, odnosząc się głównie do ewentualnej niskiej skuteczności leku oraz dołączono opis alternatywnej metody farmakopealnej USP, oznaczania zawartości atomoksetyny w kapsułkach, którą zostały przebadane dodatkowo serie wytworzone dla G.L. Pharma.

Aby ocenić wagę odchylenia G.L. Pharma zaproponowała podejście oparte na ryzyku. Ocenie poddano próby archiwalne przebadane dwoma metodami oznaczania zawartości atomoksetyny w kapsułkach (parametr uznany jako krytyczny): zarejestrowaną metodą in-house o zakresie specyfikacji 95,0 %-105,0% oraz metodą farmakopealną USP o szerszym dopuszczalnym zakresie specyfikacji tj.: 95,0 % -110,0 %. Pod uwagę wzięto zarówno wyniki jednostkowe, średnią wartość zawartości oraz dostępne wyniki w obrębie serii bulk. W wyniku przeprowadzonej oceny ryzyka, żadna seria nie została sklasyfikowana przez G.L. Pharma jako seria obarczona wysokim ryzykiem i w związku z tym nie zarekomendowano wycofania serii. Jednocześnie po przeprowadzonej analizie ryzyka

podmiot odpowiedzialny sklasyfikował serię numer F06874, jako serię obciążoną średnim ryzykiem, zarekomendowano wstrzymanie dalszych dostaw, ale bez konieczności wycofania serii z rynku.

W dniu 22 lipca 2024 r. Główny Inspektor Farmaceutyczny skierował pismo znak NNJ.540.124.2024.MRO.1 do pełnomocnika podmiotu odpowiedzialnego, w którym zawarł prośbę o uzupełnienie przekazanych w zgłoszeniu informacji.

W dniu 24 lipca 2024 r. za pośrednictwem systemu RAS wpłynęła do Urzędu informacja od organu austriackiego (BASG) o wycofaniu produktu Atofab 10 mg i 40 mg, kapsułki twarde z rynku austriackiego. Powodem wycofania były wyniki OOS w parametrze zawartość atomoksetyny oraz jednolitości masy kapsułek. Wadliwe serie wytworzone z tych samych serii bulk zostały również rozdystrybuowane do Bułgarii, Rumunii, Słowacji, Czech i Polski.

W dniu 24 lipca 2024 r. za pośrednictwem systemu RAS wpłynęła do Urzędu informacja od organu czeskiego (SUKL) o wycofaniu produktu Atofab 10 mg, 18 mg, 25 mg, 40 mg, kapsułki twarde z rynku czeskiego. Powodem wycofania były również wyniki OOS w parametrze zawartość atomoksetyny w próbach referencyjnych.

W dniu 30 lipca 2024 r. do GIF wpłynęło pismo podmiotu odpowiedzialnego będące odpowiedzią na pismo znak NNJ.540124.2024.MRO.1. W piśmie przedstawiono aktualną ocenę ryzyka opartą na aktualnych danych. Dla serii numer E01580 wytworzonej z serii bulk 1202870 ryzyko zostało obniżone, ale wciąż klasyfikowane jako niskie, natomiast dla serii numer F06874 wytworzonej z serii bulk 1202873 ocena pozostała niezmienną. Ryzyko zaklasyfikowano jako średnie a podmiot nie zmienił swojej wcześniejszej rekomendacji.

Ponadto podmiot odpowiedzialny odniósł się do wpływu zdarzenia na inne serie wprowadzone do obrotu na rynku polskim. Poza dwoma przedmiotowymi seriami, żadne inne serie nie były dystrybuowane na rynek polski.

**W powyższym stanie faktycznym Główny Inspektor Farmaceutyczny 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 produktu leczniczego jest zatem uzasadnione podejrzenie tego, że nie odpowiada ona 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 wskazanego powyżej produktu leczniczego.

Z uwagi na powyższe względy, wobec uzasadnionego podejrzenia Głównego Inspektora Farmaceutycznego, że wskazane w osnowie decyzji serie produktu leczniczego Atofab (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 produktu leczniczego dokonana z wykorzystaniem Zintegrowanego Systemu Monitorowania Obrotu Produktami Leczniczymi wykazała, że obrót ten prowadzony jest na obszarze całego kraju. Decyzja o wstrzymaniu obrotu tym produktem 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.

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.

Główny Inspektor Farmaceutyczny  
Łukasz Pietrzak  
/podpisano elektronicznie/

**OTRZYMUJĄ:**

1. **Strona:** G.L. Pharma GmbH, Schlossplatz 1, 8502 Lannach, Austria.

Do wiadomości:

1. Osoba dokonująca zgłoszenia: Tomasz Koczorowski, TAK Pharma sp. z o.o., Al. Wojska Polskiego 27/14, 01-515 Warszawa
2. Minister Zdrowia, EPUAP;
3. Prezes Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, EPUAP;
4. Główny Lekarz Weterynarii, EPUAP;
5. Główny Inspektor Farmaceutyczny Wojska Polskiego, EPUAP;
6. WIF – wszyscy, EPUAP;
7. a/a

