



NNJ.5453.15.2024.MRO.5

DECYZJA NR 22/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:

Faringan, (Chlorhexidini dihydrochloridum + Benzocainum), tabletki do ssania, 5 mg + 1,5 mg,

opakowanie 10 tabletek, GTIN 05909991486259,

opakowanie 18 tabletek, GTIN 05909991486228,

opakowanie 20 tabletek, GTIN 05909991486242,

opakowanie 27 tabletek, GTIN 05909991486235

w zakresie wszystkich serii.

podmiot odpowiedzialny: Solinea sp. z o.o. z siedzibą w Elizówce;

- 2) zakazuje wprowadzania do obrotu na terenie całego kraju wskazanego powyżej produktu leczniczego w zakresie wszystkich serii.**
- 3) niniejszej decyzji nadaje rygor natychmiastowej wykonalności.**

UZASADNIENIE

Pismem z dnia 25 stycznia 2023 r. (data wpływu) podmiot odpowiedzialny dla produktu leczniczego Faringan, (Chlorhexidini dihydrochloridum + Benzocainum), tabletki do ssania, 5 mg + 1,5 mg, tj. Solinea sp. z o.o. z siedzibą w Elizówce, poinformował Głównego Inspektora Farmaceutycznego

o pierwszym wprowadzeniu przedmiotowego produktu leczniczego do obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej po uzyskaniu pozwolenia nr 27142 na dopuszczenie do obrotu zgodnie z Decyzją nr UR/RD/0311/22 z dnia 29 czerwca 2022 r. Pierwsze wprowadzenie przedmiotowego produktu leczniczego miało miejsce 19 stycznia 2023 r.

Decyzją z dnia 1 marca 2023 r. znak: IWJP.5451.85.2023.MST.2, Główny Inspektor Farmaceutyczny, działając na podstawie art. 119a ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. – Prawo farmaceutyczne (dalej również jako: „u.p.f.”), nakazał podmiotowi odpowiedzialnemu przekazanie produktu leczniczego do badań jakościowych do Narodowego Instytutu Leków (dalej jako NIL).

W dniu 7 sierpnia 2023 r. (data wpływu) do Głównego Inspektora Farmaceutycznego wpłynął protokół z badania przeprowadzonego przez Narodowy Instytut Leków (NIL) na przekazanej przez podmiot odpowiedzialny próbie produktu leczniczego (pochodzącej z serii numer 0471222, termin ważności 12.2024 r.), w którym wskazane zostało, że produkt ten nie spełnia przewidzianych dla niego wymagań jakościowych z uwagi na negatywny wynik badania w zakresie parametrów „zawartość benzokainy”, „substancje pokrewne benzokainy: pojedyncze nieznanne zanieczyszczenie i suma zanieczyszczeń” oraz w zakresie parametru „odporność tabletek na ścieranie”. NIL oceniając przedmiotowy produkt leczniczy stwierdził niezgodność polegającą na przekroczeniu dolnego limitu zawartości substancji aktywnej benzokainy, przekroczeniu dopuszczalnego limitu zawartości substancji pokrewnych benzokainy dla pojedynczego nieznanego zanieczyszczenia i dopuszczalnego limitu dla sumy zanieczyszczeń oraz na pokruszeniu tabletek po przeprowadzeniu badania określającego „odporność tabletek na ścieranie”.

Wobec uzasadnionego podejrzenia, że produkt leczniczy Faringan, (Chlorhexidini dihydrochloridum + Benzocainum), tabletki do ssania, 5 mg + 1,5 mg nie spełnia ustalonych dla niego wymagań Główny Inspektor Farmaceutyczny, decyzją z dnia 10 października 2023 r. nr 9/2023, wstrzymał obrót ww. produktem leczniczym na obszarze całego kraju.

Wskazana powyżej decyzja została zaskarżona w całości przez stronę wnioskiem o ponowne rozpatrzenie sprawy, który wpłynął do Głównego Inspektora Farmaceutycznego 26 października 2023 r. Decyzją z dnia 10 stycznia 2024 r., znak: POWI.5455.38.2023, organ utrzymał w mocy rozstrzygnięcie w zakresie wstrzymania obrotu produktem leczniczym na obszarze całego kraju.

W toku przeprowadzonego przez organ postępowania wyjaśniającego Główny Inspektor Farmaceutyczny w dniu 11 października 2023 r. pismem znak IWJP.540.154.2023.MRO.10 wezwał podmiot odpowiedzialny do przedstawienia ewentualnych dalszych wyjaśnień w sprawie, w tym w szczególności do przedstawienia dowodów potwierdzających brak wpływu stwierdzonych naruszeń na skuteczność i bezpieczeństwo stosowania produktu leczniczego przez pacjentów.

W dniu 4 grudnia 2023 r. (data wpływu) podmiot odpowiedzialny złożył dodatkowe wyjaśnienia, w których powołał się na raport eksperta z dziedziny toksykologii, w którym na podstawie dostępnych danych literaturowych oraz wymagań określonych w wytycznych ICH Topic Q 3 B (R2) „Impurities in New Drug Products”, stwierdzono możliwość zastosowania wyższych limitów dla parametru „każde pojedyncze nieznanne zanieczyszczenie” a także stwierdzono brak ryzyka dla zdrowia i bezpieczeństwa pacjenta. Ponadto ocena wyników badań przyspieszonej degradacji w warunkach podwyższonej temperatury, pozwoliła na zidentyfikowanie dodatkowego zanieczyszczenia N-formyl-benzokaine. Zaproponowano wprowadzenie dodatkowego limitu na poziomie $\leq 1\%$ dla oznaczania zawartości zanieczyszczenia N-formyl-benzokaine, wyznaczonego na podstawie maksymalnej dawki dobowej. Ponadto we wskazanym powyżej piśmie strona złożyła deklarację złożenia zmiany po rejestracyjnej w terminie do 31 stycznia 2024 r.

Mając na uwadze zebrane w toku postępowania wyjaśniającego materiały, Główny Inspektor Farmaceutyczny pismem z dnia 5 kwietnia 2024 r., znak NNJ.5453.15.2024.MRO.1, zawiadomił stronę o wszczęciu postępowania w przedmiocie wycofania z obrotu i zakazu wprowadzenia do obrotu na terenie Rzeczypospolitej Polskiej produktu leczniczego Faringan, (Chlorhexidini dihydrochloridum + Benzocainum), tabletki do ssania, 5 mg + 1,5 mg, opakowanie 10 tabletek, GTIN 05909991486259, opakowanie 18 tabletek, GTIN 05909991486228, opakowanie 20 tabletek, GTIN 05909991486242, opakowanie 27 tabletek, GTIN 05909991486235, podmiot odpowiedzialny: Solinea sp. z o.o. z siedzibą w Elizówce, w zakresie wszystkich serii, z uwagi na niespełnianie przez ten produkt ustalonych wymagań jakościowych, w zakresie parametrów „zawartość benzokainy”, „substancje pokrewne benzokainy: pojedyncze nieznanne zanieczyszczenie i suma zanieczyszczeń” oraz w zakresie parametru „odporność tabletek na ścieranie”.

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 w terminie 7 dni od dnia doręczenia pisma.

W dniu 19 kwietnia 2024 r. (data wpływu) strona poinformowała o zamiarze złożenia zmiany po rejestracyjnej do maja 2024 r. Termin ten wynikał z konieczności przygotowania pełnej, szerszej dokumentacji z tytułu planowanego wprowadzenia zmiany po rejestracyjnej, zaklasyfikowanej przez podmiot odpowiedzialny jako zmiana typu II. Ponadto strona złożyła wniosek o zawieszenie postępowania do czasu decyzji Prezesa URPL dotyczącej proponowanej zmiany.

W dniu 7 czerwca 2024 postanowieniem znak NNJ.5453.15.2024.MRO.3, na podstawie art. 97 § 1 pkt 4 K.p.a., Główny Inspektor Farmaceutyczny odmówił zawieszenia postępowania.

W dniu 1 lipca 2024 r. pismem znak NNJ.5453.15.2024.MRO.4 Główny Inspektor Farmaceutyczny ponownie poinformował stronę o zakończeniu postępowania oraz o zamiarze

wydania rozstrzygnięcia w przedmiocie wycofania z obrotu oraz zakazu wprowadzania do obrotu serii objętych postępowaniem oraz pouczył stronę 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 w terminie 7 dni od dnia doręczenia pisma.

W dniu 18 lipca 2024 r. (data wpływu) do Głównego Inspektoratu Farmaceutycznego wpłynął wniosek strony o wydłużenie terminu na złożenie zmiany po rejestracyjnej typu II do **końca czwartego kwartału 2025 r.** i zawieszenie postępowania. Jako uzasadnienie strona podała konieczność przeprowadzenia dodatkowych badań, wymaganych do złożenia przedmiotowej zmiany.

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

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 został stwierdzony w toku badania przeprowadzonego przez NIL, tj. jednostkę posiadającą status Oficjalnego Laboratorium Kontroli Leków (OMCL) certyfikowanego przez Europejski Dyrektoriat ds. Jakości Produktów Leczniczych przy Radzie Europy (EDQM), w następstwie skierowania produktu leczniczego do badań po jego pierwszym wprowadzeniu do obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej w trybie art. 119 a u.p.f. Badanie przeprowadzone na podstawie zatwierdzonej dokumentacji rejestracyjnej wykazało, że przedmiotowy produkt nie odpowiada wymaganiom specyfikacji jakościowej w zakresie parametrów „zawartość benzokainy”, „substancje pokrewne benzokainy: pojedyncze nieznanne zanieczyszczenie i suma zanieczyszczeń” oraz w zakresie parametru „odporność tabletek na ścieranie”.

Należy podkreślić, iż badanie o którym mowa powyżej, jest przeprowadzane na próbie dostarczanej przez podmiot odpowiedzialny zobowiązany do tego na podstawie decyzji Głównego Inspektora Farmaceutycznego (art. 119a ust. 2 u.p.f.). Przedmiotowa próba obejmuje opakowania jednostkowe pochodzące z pojedynczej serii badanego produktu leczniczego, której jakość rzutuje jednak na ocenę zasadności pozostawienia w obrocie całego produktu leczniczego. Podkreślenia wymaga bowiem, że art. 119 a u.p.f. konstytuuje instytucję obligatoryjnego badania jakościowego każdego produktu leczniczego wprowadzanego do obrotu na terytorium kraju po raz pierwszy i umożliwia on organom sprawującym nadzór nad jakością produktów leczniczych pozostających w obrocie (tj. organom Państwowej Inspekcji Farmaceutycznej) ocenę jakości produktu dotychczas niezwyfikowanej w warunkach prowadzonego nim obrotu już w momencie jego pojawienia

się na rynku. Ma on zatem w istocie charakter prewencyjny, zmierzający do zabezpieczenia pacjentów przed wprowadzeniem po raz pierwszy do obrotu niepełnowartościowego produktu.

Przepisy art. 119a u.p.f., odnoszą się bowiem do „produktu leczniczego” w ogóle, nie zaś do produktu leczniczego w zakresie serii, w ramach której przekazane zostały opakowania jednostkowe wykorzystane do przeprowadzenia badania przez właściwą jednostkę. Art. 119a u.p.f. wskazuje zatem na konieczność skierowania do badań produktu leczniczego, które to badania są przeprowadzane na próbie tego produktu, która ma obrazować stan produktu wprowadzonego do obrotu, a nie tylko stan jednej z serii tego produktu. Podmiot odpowiedzialny, który wprowadza po raz pierwszy do obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej kilka serii produktu leczniczego, czyni to na własne ryzyko, że w przypadku negatywnego wyniku badań jakościowych chociażby jednej z tych serii, produkt leczniczy (w całości) może zostać objęty działaniami nadzorczymi Głównego Inspektora Farmaceutycznego.

W toku postępowania strona nie przedstawiła wystarczających dowodów pozwalających na wykluczenie niezgodności stwierdzonej przez NIL w zakresie „zawartość benzokainy”, „substancje pokrewne benzokainy: pojedyncze nieznanne zanieczyszczenie i suma zanieczyszczeń” oraz w zakresie „odporność tabletek na ścieranie” a również dowodów wykazujących, że stwierdzona wada jakościowa występuje w ramach niektórych tylko serii produktu leczniczego Faringan, (Chlorhexidini dihydrochloridum + Benzocainum), tabletki do ssania, 5 mg + 1,5 mg.

Strona w toku postępowania wyjaśniającego prowadzonego zarówno bezpośrednio po badaniu NIL, a przed wydaniem decyzji o wstrzymaniu obrotu produktem leczniczym, po wydaniu tej decyzji, jak również w toku postępowania w przedmiocie wycofania produktu leczniczego z obrotu i zakazu wprowadzania go do obrotu, nie kwestionowała ustaleń dokonanych przez NIL w ramach przeprowadzonego przez instytut badania. Ograniczyła się ona de facto do deklaracji dokonania zmian po rejestracyjnych, które zmieniły by wymagania w zakresie negatywnie ocenionych parametrów. Jednak pomimo upływu znacznego okresu czasu między stwierdzeniem nieprawidłowości a wydaniem niniejszej decyzji strona nie poczyniła stosownych działań w tym kierunku. Dopiero natomiast zmiana wymagań w zakresie ocenionych negatywnie parametrów zatwierdzona przez właściwy ku temu organ (Prezesa URPL) mogłaby stanowić podstawę do ewentualnego rozważenia przez organ, że negatywna ocena tych parametrów nie jest już aktualna.

Główny Inspektor Farmaceutyczny uznał zatem za konieczne i uzasadnione wycofanie produktu leczniczego z obrotu w odniesieniu do wszystkich jego serii oraz zakazu wprowadzania tego produktu do obrotu w przyszłości, zgodnie z art. 122 ust. 1 u.p.f.

Opierając się na powyższym produkt leczniczy został objęty działaniami nadzorczymi Głównego Inspektora Farmaceutycznego w całości, a nie tylko dla przebadanej serii.

Odnosząc się do pkt 3 sentencji niniejszej decyzji, Główny Inspektor Farmaceutyczny wskazuje, że zgodnie z art. 108 § 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 wynik badania przeprowadzonego przez NIL wykazał nieprawidłowości w zakresie parametrów „zawartość benzokainy”, „substancje pokrewne benzokainy: pojedyncze nieznanne zanieczyszczenie i suma zanieczyszczeń” oraz w zakresie „odporność tabletek na ścieranie”, co stanowi przesłankę do stwierdzenia, iż przedmiotowy produkt nie spełnia wymagań jakościowych.

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.

Tym samym, zagrożenie dla zdrowia ludzkiego wynikające z występowania w obrocie przedmiotowego produktu leczniczego jest realne i prawdopodobne.

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.

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 osnowie.

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), 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: Solinea sp. z o.o., Elizówka, ul. Szafranowa 6, 21-003 Ciecierzyn

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;
- 6) Narodowy Instytut Leków;
- a/a