



NNJ.5453.33.2024.RPY.3

DECYZJA NR 2/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 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:

Osporil (*Acidum zoledronicum*), 4mg/100ml, roztwór do infuzji, opakowanie 1 fiol. 100 ml, GTIN 05909991228392, w zakresie następującej serii:

numer serii: ZD033, termin ważności: 03.2026;

podmiot odpowiedzialny: Egis Pharmaceuticals PLC z siedzibą w Budapeszcie, Węgry;

numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 22579,

2) zakazuje wprowadzania do obrotu wskazanej powyżej serii produktu;

3) niniejszej decyzji nadaje rygor natychmiastowej wykonalności

UZASADNIENIE

Decyzją z dnia 4 kwietnia 2024 r. znak: NBJ.5450.220.2024.MST.2, Główny Inspektor Farmaceutyczny, działając na podstawie art. 108 ust. 4 pkt 5 w związku z art. 115 ust. 1 pkt 5a ustawy z dnia 6 września 2001 r. - Prawo farmaceutyczne (dalej „u.p.f”) oraz art. 104 § 1 ustawy z dnia 14 czerwca 1960 r. - Kodeks postępowania administracyjnego (dalej „k.p.a.”) skierował produkt leczniczy Osporil (*Acidum zoledronicum*), 4mg/100ml, roztwór do infuzji, opakowanie 1 fiol. 100 ml, do badań jakościowych do Narodowego Instytutu Leków.

W dniu 31 lipca 2024 r. do Głównego Inspektoratu Farmaceutycznego wpłynął z Narodowego Instytutu Leków protokół cząstkowy nr NI- 0344- 24 z dnia 30 lipca 2024 r. z badania

przeprowadzonego przez Narodowy Instytut Leków dla produktu leczniczego Osporil (*Acidum zoledronicum*), 4mg/100ml, roztwór do infuzji, opakowanie 1 fiol. 100 ml, numer serii: ZD033, termin ważności: 03.2026, podmiot odpowiedzialny: Egis Pharmaceuticals PLC z siedzibą w Budapeszcie, Węgry, w którym wskazane zostało, że produkt ten nie spełnia przewidzianych dla niego wymagań jakościowych z uwagi na negatywny wynik badania w zakresie parametru *wygląd roztworu*. Narodowy Instytut Leków stwierdził w przedmiotowej serii produktu leczniczego obecność cząstek widocznych okiem nieuzbrojonym w dwóch na dwadzieścia przebadanych fiolek.

W związku z potwierdzoną ekspertyzą Narodowego Instytutu Leków z dnia 30 lipca 2024 r., uzasadnionym podejrzeniem wystąpienia wady jakościowej, Główny Inspektor Farmaceutyczny wydał decyzję nr 12/WS/2024 z dnia 5 sierpnia 2024 r., którą wstrzymał obrót produktem leczniczym o nazwie Osporil (*Acidum zoledronicum*), 4mg/100ml, roztwór do infuzji, opakowanie 1 fiol. 100 ml, GTIN 05909991228392, w zakresie następujących serii:

numer serii: ZD033, termin ważności: 03.2026;

podmiot odpowiedzialny: Egis Pharmaceuticals PLC z siedzibą w Budapeszcie, Węgry;

na terytorium całego kraju.

W toku dalszego postępowania, pismem z dnia 7 sierpnia 2024 r., Główny Inspektor Farmaceutyczny poinformował stronę, że konieczne jest przeprowadzenie dalszego postępowania wyjaśniającego w sprawie.

Pismem z dnia 9 sierpnia 2024 r. strona wystąpiła do Głównego Inspektora Farmaceutycznego z prośbą o udostępnienie przez Narodowy Instytut Leków informacji, jakie dokładnie cząstki zostały wykryte i jaki był proces ich wizualnej kontroli oraz o zdjęcie cząstek wykrytych w przedmiotowym produkcie. Pismo to zostało przekazane przez Głównego Inspektora Farmaceutycznego do Narodowego Instytutu Leków w dniu 14 sierpnia 2024 r.

Pismem z dnia 3 września 2024 r., z załączonym raportem z postępowania wyjaśniającego u wytwórcy, strona poinformowała Głównego Inspektora Farmaceutycznego, że wytwórca przeprowadził kompleksowe postępowanie wyjaśniające obejmujące: produkcję, postępowanie z materiałami, zapewnienie jakości, przeanalizowano procesy produkcyjne i podprocesy dla serii ZD033 i ustalił, że:

- próby referencyjne dla wszystkich serii dystrybuowanych na rynek polski zostały przetestowane i spełniają kryteria akceptacji, łącznie z przedmiotową serią. Nie wykryto żadnych zanieczyszczeń, nie stwierdzono żadnych defektów kosmetycznych, w żadnej fiołce nie stwierdzono widocznych cząstek. Wszystkie próbki miały przejrzysty i bezbarwny roztwór;
- każdy krok wytwarzania został właściwie skontrolowany;

- zanieczyszczenie podczas produkcji zostało wykluczone;
- wszystkie operacje czyszczenia zostały prawidłowo przeprowadzone i skontrolowane podczas produkcji;
- wszystkie komponenty zostały przetestowane i spełniają wymagania specyfikacji;
- wszystkie użyte maszyny i urządzenia mają ważny status kwalifikacji;
- nie otrzymano żadnej podobnej reklamacji ani dla przedmiotowej serii ani dla żadnej innej serii produktu Zolendronic Acid wyprodukowanej od 2020 roku;
- nie otrzymano próbek, dla których stwierdzono niezgodność ani ich zdjęć, w związku z czym przedstawiono jedynie potencjalną, najbardziej prawdopodobną przyczynę źródłową powstałej niezgodności, którą ustalono jako obecność cząstki w stożkowej części gumowego korka przed kontrolą, co uniemożliwiło jej wykrycie podczas kontroli za pomocą automatycznej maszyny inspekcyjnej, która jest w stanie wykryć obecność cząstek gdy znajdują się one w roztworze i stwierdzono, że jest to nieprzewidywalne zdarzenie ograniczone do pojedynczej fiolki.

W dniu 27 września 2024 r. na skrzynkę jakosc@gif.gov.pl do Głównego Inspektora Farmaceutycznego wpłynęła wiadomość z Narodowego Instytutu Leków, że tego dnia odbyło się spotkanie z przedstawicielem strony, którego celem było omówienie wyników badań i obejrzenie opakowań przedmiotowego produktu, zawierających zanieczyszczenia cząstkami. Do wiadomości załączono notatkę z tego spotkania. W notatce tej zawarto m.in. poniższe informacje:

- przedstawiciel podmiotu potwierdził obecność pojedynczych cząstek w dwóch opakowaniach przedmiotowego produktu;
- przedstawiciele Narodowego Instytutu Leków odpowiedzieli na pytania przygotowane przez podmiot odpowiedzialny. Odpowiedzi na pytania wskazują na brak ryzyka przypadkowego zanieczyszczenia próbek podczas przeprowadzania oceny. Opakowania oryginalne zamknięte, bez przebijania korka, zabezpieczone plastikową osłonką.

Notatka została podpisana przez przedstawicieli Narodowego Instytutu Leków i przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego.

W dniu 25 września 2024 r. do Głównego Inspektora Farmaceutycznego wpłynął z Narodowego Instytutu Leków uzupełniony protokół z badań nr NI-0344-24, z dnia 18 września 2024 r., w którym wskazano, że przedmiotowa seria produktu leczniczego w zakresie przebadanych parametrów nie spełnia wymagania określonego w dokumentacji produktu leczniczego dla *wyglądu roztworu (obecność cząstek widocznych okiem nieuzbrojonym)* oraz spełnia wymaganie określone w dokumentacji produktu leczniczego dla pozostałych badanych parametrów.

Pismem z dnia 29 października 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 Osporil (*Acidum zoledronicum*), 4mg/100ml, roztwór do infuzji, opakowanie 1 fiol. 100 ml, GTIN 05909991228392, w zakresie następujących serii:

numer serii: ZD033, termin ważności: 03.2026;

podmiot odpowiedzialny: Egis Pharmaceuticals PLC z siedzibą w Budapeszcie, Węgry;

numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 22579,

z uwagi na niespełnianie przez ten produkt ustalonych dla niego wymagań jakościowych w zakresie parametru *wygląd roztworu*. 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 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 przedmiotowego produktu leczniczego wymagań jakościowych w zakresie serii ZD033 został stwierdzony w toku badania przeprowadzonego przez Narodowy Instytut Leków, 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 na podstawie art. 108 ust. 1 pkt 2 i ust. 4 pkt 5, art. 108a oraz art. 115 ust. 1 pkt 5a i pkt 9 ustawy z dnia 6 września 2001 r. u.p.f. Badanie wykazało, że przedmiotowy produkt w zakresie serii numer ZD033 nie odpowiada wymaganiom specyfikacji jakościowej w zakresie parametru *wygląd roztworu - obecność cząstek widocznych okiem nieuzbrojonym*. W dwóch na dwadzieścia zbadanych fiolek Narodowy Instytut Leków stwierdził obecność pojedynczych cząstek. Wymagania jakościowe dla tego parametru są natomiast określone w taki sposób, że roztwór powinien być wolny od cząstek.

Wobec powyższego Główny Inspektor Farmaceutyczny uznał, że opisana powyżej wada jakościowa produktu leczniczego Osporil (*Acidum zoledronicum*), 4mg/100ml, roztwór do infuzji, opakowanie 1 fiol. 100 ml, GTIN 05909991228392, w zakresie następujących serii:

numer serii: ZD033, termin ważności: 03.2026;

podmiot odpowiedzialny: Egis Pharmaceuticals PLC z siedzibą w Budapeszcie, Węgry;

numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 22579,

została potwierdzona. Wystąpiła zatem przesłanka wycofania produktu leczniczego z obrotu oraz zakazu jego wprowadzania do obrotu, o której mowa w art. 122 ust. 1 u.p.f.

Weryfikacja danych dotyczących obrotu wskazanym powyżej produktem leczniczym 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 § 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 wystąpienie realnego ryzyka dla zdrowia, a potencjalnie również życia, pacjentów jest w ocenie organu oczywiste. Występowanie w produkcie leczniczym podawanego w infuzji dożylniej, cząstek zauważalnych okiem nieuzbrojonym jest sytuacją mogącą powodować bezpośrednio negatywne konsekwencje zdrowotne dla pacjentów.

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

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.

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.

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: Egis Pharmaceuticals PLC, Keresztúri út 30-38; 1106 Budapeszt; Węgry

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;
- ad acta.