



NNJ.5452.10.2024.ES.2

DECYZJA NR 10/WS/2024

Na podstawie art. 121 ust. 1 i 2 oraz art. 108 ust. 4 pkt 5 ustawy z dnia 6 września 2001 r. - Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2024 r. poz. 686) 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)

GŁÓWNY INSPEKTOR FARMACEUTYCZNY

1) wstrzymuje na terenie całego kraju obrót produktem leczniczym o nazwie

Paracetamol Aflofarm (Paracetamolum) zawiesina doustna, 120 mg/5 ml, 1 butelka 100 ml

GTIN 05909991076115

w zakresie wszystkich serii

podmiot odpowiedzialny: Aflofarm Farmacja Polska sp. z o.o. z siedzibą w Pabianicach

2) niniejszej decyzji nadaje rygor natychmiastowej wykonalności.

UZASADNIENIE

Główny Inspektor Farmaceutyczny (dalej jako GIF) decyzją nr 3/WS/2024 z dnia 6 marca 2024r. wstrzymał obrót na terenie całego kraju produktem leczniczym Paracetamol Aflofarm (*Paracetamolum*) zawiesina doustna, 120 mg/5 ml, 1 butelka 100 ml GTIN 05909991076115 w zakresie następujących serii: 04AF0622, 01AF1122, 01AF1022, 02AF1022, 01AF0222. Decyzja została podjęta w związku ze zgłoszeniami jakie wpłynęły do organów Państwowej Inspekcji Farmaceutycznej (wojewódzkich inspektorów farmaceutycznych i GIF) dotyczącymi problemu z uzyskaniem jednorodnej zawiesiny i pozostałością osadu na dnie butelki pomimo wielokrotnego wstrząsania.

Pismem z dnia 11 marca 2024, znak: NNJ.540.34.2024.ES.2, GIF wezwał spółkę Aflofarm Farmacja Polska sp. z o.o. (dalej Aflofarm Farmacja) do przedstawienia dalszych wyjaśnień w sprawie, w tym w szczególności: dowodów na potwierdzenie lub wykluczenie wady jakościowej przedmiotowego produktu, dowodów wskazujących na przyczynę zaistnienia ww. nieprawidłowości,

a także zasięgu jej występowania, tj. wpływu na serie produktu znajdujące się w obrocie oraz dowodów na potwierdzenie braku wpływu ww. nieprawidłowości na jakość i bezpieczeństwo stosowania przedmiotowego produktu.

W dniach 12 – 13 marca 2024 r. GIF przeprowadził inspekcję w miejscu wytwarzania przedmiotowego produktu leczniczego. Podczas inspekcji wykonano testy rozproszenia się osadów dla produktu leczniczego Paracetamol Aflofarm, zawiesina 120 mg/5ml, 100ml, dla serii, których obrót został wstrzymany decyzją nr 3/WS/2024 oraz innych dostępnych w archiwum wytwórcy.

Testy potwierdziły, że w przypadku badanych serii będących w terminie ważności, czas potrzebny na rozproszenie się osadu wynosił od 20 sekund do 1 minuty 40 sekund. Kontrolowany przedstawił wyjaśnienia do tych ustaleń, zgodnie z którymi osad występujący na dnie butelki jest cechą charakterystyczną dla zawiesin.

Ponadto, ustalono, że w ramach postępowania wyjaśniającego Aflofarm Farmacja wytypowała serie produktu leczniczego Paracetamol Aflofarm, zawiesina 120 mg/5ml, 100ml, posiadające na dnie butelek największą ilość osadu, w tym m.in. niżej wymienione serie walidacyjne, które zostały wytworzone po wprowadzeniu zmiany polegającej na dodatkowej homogenizacji zawiesiny i przeprowadziła analizy w zakresie zawartości paracetamolu.

Dla serii walidacyjnej 04AF0622 po 15 sekundach wytrząsania, przeprowadzono symulację dawkowania tj. odmierzono produkt do 20 kolejnych miarek po 5 ml i zbadano zawartość paracetamolu, otrzymując dla miarki nr 20 wynik poza specyfikacją w zakresie średniej zawartości paracetamolu: 141,2 mg/ml (limit: 114,0 – 126,0 mg/ml) oraz stwierdzono obecność osadu na dnie butelki.

Dodatkowe badanie przeprowadzone po 15 sekundach wytrząsania w pobranej pipetą próbce z dna butelki, wykazało wynik poza specyfikacją w zakresie średniej zawartości paracetamolu, tj. 140,3 mg/ml oraz obecność osadu.

W następnym badaniu przeprowadzonym dla serii walidacyjnej 03AF0622 po 30 sekundach wytrząsania i symulacji dawkowania, tj. rozlaniu produktu do 20 kolejnych miarek po 5 ml, otrzymano dla miarki nr 20 wynik zgodny z limitem tj. 122,3 mg/ml w zakresie średniej zawartości paracetamolu oraz pozostałość osadu na dnie butelki.

W toku działań inspekcyjnych, w tym na podstawie wyników analiz ustalono, że dopiero po 30 sekundach wytrząsania badana próbka produktu wykazuje odpowiednią zawartość paracetamolu, spełniającą wymagania jakościowe, mimo obecnego osadu na dnie butelki, natomiast czas wytrząsania około 2 minut pozwala na uzyskanie jednolitego produktu, w którym nie obserwowano osadu.

W toku inspekcji kontrolowany oznajmił, iż wystąpi do Prezesa Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych dalej jako „Prezesa Urzędu”, o zmianę druków informacyjnych, w zakresie czasów wytrząsania zawiesiny minimum 2 minut.

Równoległe do prowadzonego przez GIF postępowania wyjaśniającego strona, pismem z dnia 19 marca 2024 r. znak: KW/039465/JZ wystąpiła do GIF o ponowne rozpatrzenie sprawy zakończonej decyzją nr 3/WS/2024 z dnia 6 marca 2024 r. W uzasadnieniu wniosku strona argumentowała, że mając na uwadze wyniki przeprowadzonego postępowania wyjaśniającego brak jest podstaw do przyjęcia, że wymienione w ww. decyzji serie produktu leczniczego Paracetamol Aflofarm zawiesina doustna, 120 mg/5 ml, butelka 100 ml nie odpowiadają ustalonym dla tego produktu wymaganiom jakościowym.

W trakcie prowadzonego przez GIF postępowania wyjaśniającego, do tut. organu wpłynęły również dalsze zgłoszenia podejrzenia wystąpienia wady jakościowej produktu leczniczego Paracetamol Aflofarm, zawiesina doustna, 120 mg/5 ml, butelka 100 ml. Analogiczny problem z uzyskaniem jednorodnej zawiesiny i pozostałością osadu na dnie butelki pomimo wielokrotnego wstrząsania, zgłosili do organów inspekcji farmaceutycznej kolejni odbiorcy tego leku (apteki ogólnodostępne), z województw kujawsko-pomorskiego, wielkopolskiego i śląskiego. Zgłoszenia dotyczyły innych serii niż wskazane w decyzji GIF nr 3/WS/2024 z dnia 6 marca 2024r., tj. serii 03AF0622 o dacie ważności 06.2025 oraz serii 01AF0123 o dacie ważności 01.2026.

W toku postępowania wyjaśniającego, w tym prowadzonego przy udziale Kujawsko-Pomorskiego Wojewódzkiego Inspektora Farmaceutycznego i Wielkopolskiego Wojewódzkiego Inspektora Farmaceutycznego, potwierdzono wystąpienie opisanych powyżej nieprawidłowości jakościowych w opakowaniach produktów znajdujących się na stanach magazynowych aptek dokonujących zgłoszeń.

Pismem z dnia 28 marca 2024 r. znak KW/039514/JZ Aflofarm Farmacja odpowiedziała na wezwanie GIF znak NNJ.540.34.2024.ES.2, w którym przedstawiła wyniki podjętych działań wyjaśniających. Z przedstawionych wyjaśnień wynikało, że:

- nie stwierdzono niezgodności w zakresie wytwarzania, pakowania, czy badania produktu;
- w wyniku weryfikacji dokumentacji wytwarzania potwierdzono zgodność wykorzystanych do wytwarzania i pakowania substancji czynnej, substancji pomocniczych, materiałów opakowaniowych;
- nie zarejestrowano reklamacji dotyczących produktu leczniczego Paracetamol Aflofarm 120 mg/5 ml, zawiesina doustna 100 ml w okresie od stycznia 2022 r. do lutego-2024 r.;

- nie stwierdzono zmian w zakresie wytwórców czy dostawców surowców oraz materiałów wykorzystywanych do wytwarzania produktu;
- zweryfikowano zapisy przeprowadzonych analiz kontroli jakości serii przedmiotowego produktu objętych wstrzymaniem i potwierdzono zgodność ze specyfikacją oraz dokumentacją rejestracyjną;
- przeanalizowano wyniki badań stabilności i nie stwierdzono odchyień;

Aflofarm Farmacja przeprowadziła szereg analiz prób archiwalnych, pod kątem zawartości paracetamolu. Z przekazanych przez podmiot odpowiedzialny informacji i materiałów odnoszących się do przeprowadzonych badań, w tym tabelarycznego zestawienia wyników postępowania wynikają następujące fakty:

- wyniki analiz zawartości paracetamolu dla 3 wybranych serii produktu: 01AF0222, 04AF0622, 01AF1022, w próbach pobranych pipetą z trzech poziomów butelki (górze, środek, dół), po wytrząsaniu przez 1, 2, 3 minuty, potwierdziły wyniki zgodne ze specyfikacją, mimo iż po pierwszej minucie wytrząsania, w serii 04AF0622 i 01AF0222 widoczny był jeszcze osad, a dodatkowo po drugiej i trzeciej minucie wytrząsania, w próbach nie zaobserwowano osadu;
- wyniki analiz zawartości paracetamolu dla serii 04AF0622, w próbach pobranych z trzech poziomów butelki (górze, środek, dół), bez wytrząsania, po wytrząsaniu przez 15 i 30 sekund potwierdziły, że dopiero po 30 sekundach mieszania, mimo obecnego w butelce osadu otrzymano produkt zgodny z wymaganiami specyfikacji:
 - w próbie serii 04AF0622, pobranej z dołu, po 15 sekundach wytrząsania otrzymano wynik poza specyfikacją w zakresie średniej zawartości paracetamolu (140,3 mg/ml, przy limicie 114,0 – 126,0 mg/ml) i obecny osad;
 - w próbach serii 04AF0622, pobranych z dołu i góry, bez wytrząsania również otrzymano wyniki poza specyfikacją w zakresie średniej zawartości paracetamolu;
- dodatkowo w zestawieniu przedstawiono wyniki analiz przeprowadzonych dla serii 04AF0622, po 15 sekundach wytrząsania i rozlaniu zawartości do 20 miarek, symulując dawkowanie produktu po 5 ml, które potwierdziły wynik poza specyfikacją, w zakresie średniej zawartości paracetamolu (141,2 mg/ml) i obecność osadu dla miarki o numerze 20;
- wyniki analiz dla serii 03AF0622, po 30 sekundach wytrząsania i rozlaniu do 20 miarek potwierdziły zgodność ze specyfikacją, w zakresie średniej zawartości paracetamolu we wszystkich miarkach i obecność osadu w 20 miarce.

We wnioskach zestawienia wyników postępowania załączonych do Analizy Ryzyka dostarczonej przez podmiot odpowiedzialny stwierdzono, że „(...) Uzyskane niezgodne wyniki prób bez wytrząsania potwierdziły, że wytrząsanie jest niezbędne aby uzyskać jednolitą zawiesinę o deklarowanej zawartości. Z uzyskanych danych po 15 sekundach wytrząsania wyciągnięto wioseki, że jest to czas za krótki, aby uzyskać jednorodną zawiesinę. Próbką z dołu miała za wysoką zawartość paracetamolu, zbyt wysoki wynik pojawił się również w miarce o numerze 20; dodatkowo w butelce obserwowany był osad. W badaniach po 30 sekundach uzyskano wyniki zgodne niezależnie od poziomu z którego pobierano produkt, jak również niezależnie od miarki z której wykonano badanie, mimo obecnego w butelce osadu.

Wykonane doświadczenia potwierdziły, że już po 30 sekundach mieszania mimo obecnego w butelce osadu otrzymujemy produkt zgodny z wymaganiami jakościowymi. Czas wytrząsania 2 minuty pozwala na uzyskanie jednolitego produktu o zgodnej z wymaganiami zawartości paracetamolu, w którym nie obserwujemy osadu.”

Na podstawie przedstawionych argumentów oraz przeprowadzonej analizy ryzyka Aflofarm Farmacja uznała, że nie ma podstaw do przyjęcia stanowiska, że wymienione serie znajdujące się w obrocie są obarczone wadą jakościową i nie stwierdzono ryzyka dla zdrowia i życia pacjentów wynikającego ze stosowania przedmiotowego produktu leczniczego.

Pismami z dnia 28 marca 2024 r. oraz z dnia 26 kwietnia 2024 r. GIF wystąpił do Prezesa Urzędu z prośbą o zajęcie stanowiska w zakresie oceny bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Paracetamol Aflofarm, zawiesina doustna, 120 mg/5 ml, 1 butelka 100 ml, a także ryzyka dla zdrowia publicznego, wynikającego z problemu z uzyskaniem jednorodnej zawiesiny, w świetle przedstawionych materiałów, biorąc pod uwagę zatwierdzone zapisy w drukach informacyjnych produktu.

25 kwietnia 2024 r. do GIF wpłynęło pismo znak DOL.460.26.2024 skierowane przez Prezesa Urzędu do Aflofarm Farmacja, w którym stwierdzono, że należy rozważyć wprowadzenie do dokumentacji rejestracyjnej odpowiednich warunków w zakresie sposobu przygotowania produktu leczniczego przed podaniem pacjentowi. Obecnie w drukach informacyjnych przedmiotowego produktu leczniczego znajduje się jedynie informacja „WSTRZĄSNAĆ PRZED UŻYCIEM”, natomiast w świetle uzyskanych wyników należałoby uwzględnić minimalny czas wytrząsania, temperaturę wody czy inne istotne warunki mogące wpłynąć na krytyczne atrybuty jakościowe produktu leczniczego.

Pismem z dnia 2 maja 2024 r., znak: DOL.460.26.2024, Prezes Urzędu poinformował GIF o tym, że skierował stosowne pismo do podmiotu odpowiedzialnego o zajęcie stanowiska w przeciągu 30 dni od otrzymania opinii Urzędu.

Decyzją z dnia 16 maja 2024 r., znak: POWI.5455.3.2024.AFR.4, GIF utrzymał w mocy zaskarżoną decyzję nr 3/WS/2024 z dnia 6 marca 2024 r. w całości.

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.

W przedmiotowej sprawie podstawą do powzięcia decyzji przez Głównego Inspektora Farmaceutycznego – analogicznie, jak miało to miejsce w przypadku decyzji nr 3/WS/2024 z dnia 6 marca 2024r. o wstrzymaniu obrotu pięcioma seriami produktu leczniczego Paracetamol Aflofarm (Paracetamilum) zawiesina doustna, 120 mg/5ml, 1 butelka 100 ml – jest ustalona przez organ okoliczność polegająca na tym, że stosowanie tego produktu zgodnie z instrukcją zawartą w ulotce nie daje gwarancji podania pacjentowi produktu pełnowartościowego.

GIF podkreśla, że w drukach informacyjnych przedmiotowego produktu leczniczego znajduje się jedynie informacja „Wstrząsnąć przed użyciem”, natomiast nie ma tam informacji o konieczności wstrząsania produktu do uzyskania jednorodnej zawiesiny przed podaniem jej pacjentowi, jak również nie jest określony minimalny czas wytrząsania.

Czasownik „wstrząsnąć” zakłada działanie chwilowe, najwyżej kilkusekundowe. Tymczasem, ze zgromadzonych materiałów w postępowaniu wyjaśniającym prowadzonym przez GIF, w tym wyników analiz dostarczonych przez Aflofarm Farmacja wynika, że dopiero po 30 sekundach wstrząsania zawiesiny, mimo obecnego osadu na dnie butelki, możemy otrzymać produkt zgodny z wymaganiami jakościowymi, w zakresie zawartości paracetamolu, natomiast czas wytrząsania 2 minuty pozwala na uzyskanie jednolitego produktu o zgodnej z wymaganiami zawartości paracetamolu, w którym nie obserwujemy osadu. Tym samym obecny zapis w drukach informacyjnych nie gwarantuje właściwego dawkowania leku.

Zebrany na tą chwilę materiał dowodowy świadczy, iż stwierdzona niezgodność polegająca na braku możliwości uzyskania jednorodnej zawiesiny, przy jej wstrząśnięciu, może prowadzić do pozostawania osadu na dnie opakowania oraz niezgodności w zakresie zawartości substancji czynnej w pojedynczej dawce leku, a niezgodność ta może dotyczyć wszystkich serii produktu znajdujących się w obrocie.

Z uwagi na powyższe względy, wobec uzasadnionego podejrzenia Głównego Inspektora Farmaceutycznego, że znajdujące się w obrocie serie produktu leczniczego Paracetamol Aflofarm (Paracetamolum) zawiesina doustna, 120 mg/5 ml, butelka 100 ml, nie spełniają ustalonych dla nich wymagań jakościowych, konieczne i uzasadnione stało się wstrzymanie ich obrotu.

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, w związku ze stwierdzeniem nieprawidłowości związanych z brakiem możliwości uzyskania jednorodnej zawiesiny przedmiotowego produktu, pomimo wielokrotnego jej wytrząsania, nie możemy wykluczyć ryzyka wynikającego z nieodpowiedniego dawkowania leku, który trzeba to podkreślić, może być podawany dzieciom już od trzeciego miesiąca życia. Brak możliwości prawidłowego użytkowania leku ponad wszelką wątpliwość stwarza realne i bezpośrednie zagrożenie dla pacjentów stosujących ten produkt leczniczy.

Przekazane przez Aflofarm Farmacja Polska sp. z o.o. wyjaśnienia nie mogą zostać uznane przez organ za wystarczający dowód na okoliczność braku wpływu zidentyfikowanej nieprawidłowości na skuteczność i bezpieczeństwo stosowania produktu leczniczego znajdującego się w obrocie.

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.

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.

Marcin Wójtowicz
Dyrektor Generalny p.o. Główny Inspektor
Farmaceutyczny
/podpisano elektronicznie/

OTRZYMUJĄ:

1. Strona: Aflofarm Farmacja Polska sp. z o.o. ul. Partyzancka 133/151, 95-200 Pabianice.

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. a/a