



NNJ.5452.29.2024.RPY.2

### DECYZJA NR 22/WS/2024

Na podstawie art. 121 ust. 1 i 2 oraz art. 108 ust. 4 pkt 5 w zw. z art. 119a ust. 4 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:**

**RISPERIDONE TEVA (*Risperidonum*), 37,5 mg, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu,**

**opakowanie 1 fiol. proszku + 1 strzyk. + 2 igły + 1 adapter nr GTIN 05909991457921;**

**opakowanie 2 fiol. proszku + 2 strzyk. + 4 igły + 2 adaptory nr GTIN 05909991457945;**

**opakowanie 5 fiol. proszku + 5 strzyk. + 10 igieł + 5 adapterów nr GTIN 05909991457938;**

**podmiot odpowiedzialny: Teva B.V. z siedzibą w Haarlem, Holandia;**

**nr pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 26488;**

**w zakresie wszystkich serii;**

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

### UZASADNIENIE

Pismem z dnia 17 stycznia 2023 r. pełnomocnik podmiotu odpowiedzialnego dla produktu leczniczego RISPERIDONE TEVA (*Risperidonum*), 37,5 mg, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu, tj. Teva B.V.. z siedzibą w Haarlem, Holandia, poinformował Głównego Inspektora Farmaceutycznego o pierwszym wprowadzeniu przedmiotowego produktu leczniczego do obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej po uzyskaniu pozwolenia nr 26488 na dopuszczenie do obrotu zgodnie z decyzją nr UR/RD/0304/21 z dnia 2 lipca 2021 r. Pierwsze wprowadzenie do obrotu przedmiotowego produktu leczniczego miało miejsce 20 grudnia 2022 r.

Decyzją z dnia 17 lutego 2023 r. znak: IWJP.5451.66.2023.MST.2, Główny Inspektor Farmaceutyczny, działając na podstawie art. 119a ust. 1-3 ustawy z dnia 6 września 2001 r. – Prawo farmaceutyczne (dalej również jako: „u.p.f.”), skierował do badań w jednostce wymienionej w art. 22 u.p.f. ww. produkt leczniczy.

W dniu 30 października 2024 r. do Głównego Inspektora Farmaceutycznego wpłynęła informacja z Narodowego Instytutu Leków dotycząca otrzymania wyniku poza specyfikacją dla parametru *uwalnianie, w określonych punktach czasowych i temperaturze*, natomiast dniu 7 listopada 2024 r. do Głównego Inspektora Farmaceutycznego wpłynął protokół z badania przeprowadzonego przez Narodowy Instytut Leków na przekazanej przez podmiot odpowiedzialny próbie produktu leczniczego (pochodzącej z serii numer 4201479, termin ważności 02.2025), w którym wskazane zostało, że produkt ten nie spełnia przewidzianych dla niego wymagań jakościowych z uwagi na negatywny wynik badania w zakresie parametru *uwalnianie, w określonym punkcie czasowym i temperaturze*.

Główny Inspektor Farmaceutyczny, pismem z dnia 4 listopada 2024 r., wystąpił do podmiotu odpowiedzialnego o ustosunkowanie się do wyników badań przeprowadzonych przez Narodowy Instytut Leków.

Wyjaśnienia w sprawie złożone do Głównego Inspektora Farmaceutycznego z ramienia przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego zostały zawarte w pismach z dnia 13 listopada 2024 r. (data wpływu: 18 listopada 2024 r.) i 11 grudnia 2024 r. (data wpływu: 13 grudnia 2024 r.). W przesłanych wyjaśnieniach poinformowano, że wytwórca przeprowadził działania wyjaśniające, z których wynika, że po przeglądzie wszystkich danych dla przetestowanej serii, dokumentacji produkcyjnej oraz zapisów wynikających z systemu jakości, nie zidentyfikowano żadnych dowodów lub wskazówek, że wystąpiły jakiegokolwiek problemy z jakością serii numer 4201479, termin ważności 02.2025:

- nie wystąpiły żadne odchylenia podczas wytwarzania i testowania ww. serii;
- seria została skontrolowana i przetestowana zgodnie z wymaganiami i potwierdzono jej zgodność na każdym etapie produkcji, wyniki analityczne przy zwolnieniu serii są prawidłowe;
- dostępne dane dotyczące stabilności potwierdzają, że produkt jest stabilny, wszystkie parametry są zgodne i potwierdzają okres ważności produktu;
- wskazano na rozbieżność, w ocenie strony, wyników uwalniania przeprowadzonych w Narodowym Instytucie Leków z dwóch analiz odzwierciedlających fazę wczesnego uwalniania;
- wskazano krytyczne punkty metody uwalniania i ich potencjalny wpływ na otrzymane wyniki;

- na obecnym etapie wytwórca nie zidentyfikował przyczyny źródłowej, postępowanie wyjaśniające jest w toku.

Ponadto do pisma z dnia 11 grudnia 2024 r. załączono analizę ryzyka dla zdrowia, z której wynika że ogólne ryzyko szkody dla pacjenta zostało sklasyfikowane jako niskie.

**W powyższym stanie faktycznym Główny Inspektor Farmaceutyczny wydał rozstrzygnięcie wskazane w sentencji niniejszej decyzji z uwagi na następujące okoliczności.**

Zgodnie z art. 119a ust. 2 u.p.f., Główny Inspektor Farmaceutyczny, w drodze decyzji, nakazuje przekazanie produktu leczniczego, który został po raz pierwszy wprowadzony do obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, do badań jakościowych prowadzonych przez jednostki, o których mowa w przepisach wydanych na podstawie art. 22 ust. 2 ustawy.

Produkt leczniczy RISPERIDONE TEVA (*Risperidonum*), 37,5 mg, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu, w związku z wydaną przez Głównego Inspektora Farmaceutycznego decyzją z dnia 17 lutego 2023 r., znak: IWJP.5451.66.2023.MST.2, został przekazany przez podmiot odpowiedzialny Teva B.V.. z siedzibą w Haarlem, Holandia, do badań jakościowych wykonywanych 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). Badanie dało wynik negatywny w zakresie parametru *uwalnianie, w określonym punkcie czasowym i temperaturze*, czego konsekwencją było orzeczenie o niespełnianiu przez przedmiotowy produkt leczniczy przewidzianych dla niego wymagań jakościowych.

W toku postępowania wyjaśniającego strona wskazała, że wszystkie wyniki parametrów jakościowych dla przedmiotowego produktu uzyskane w laboratorium wytwórcy odpowiadają wymaganiom specyfikacji, przy czym nie wykazała ona jednoznacznie przyczyn rozbieżności pomiędzy wynikami Narodowego Instytutu Leków a wynikami wytwórcy dla parametru *uwalnianie*. Przedstawione zostały jedynie potencjalne możliwości takiej sytuacji, które wymagają dalszych wyjaśnień i na obecnym etapie nie mogą stanowić podstawy do skutecznego zakwestionowania wyników badań wykonanych w Narodowym Instytucie Leków. Strona potwierdziła ponadto, że postępowanie wyjaśniające nie zostało zakończone.

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 produktem leczniczym jest zatem uzasadnione podejrzenie tego, że produkt nie odpowiada ustalonym dla niego wymaganiom. Nie budzi natomiast żadnych wątpliwości to, że negatywny wynik badania przeprowadzonego przez OMCL na próbie produktu leczniczego dostarczonej przez podmiot odpowiedzialny uzasadnia podejrzenie wystąpienia nieprawidłowości w zakresie jakości tego produktu. Wyjaśnienia przekazane przez stronę w odpowiedzi na wezwanie Głównego Inspektora Farmaceutycznego nie podważyły wyników badań przeprowadzonych przez Narodowy Instytut Leków w sposób, który pozwalałby organowi na przyjęcie, że przesłanka uzasadnionego podejrzenia niespełniania wymagań jakościowych nie zachodzi w odniesieniu do badanego produktu. Ponadto, mając na względzie krytyczny charakter analizowanego parametru (uwalnianie substancji czynnej) dla skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego, Główny Inspektor Farmaceutyczny uznał, że dokonana przez stronę analiza ryzyka dla pacjenta (określająca te ryzyko jako niskie) jest niewystarczająca dla odstąpienia od zastosowania przez organ rozstrzygnięcia zabezpieczającego w postaci wstrzymania obrotu przedmiotowym produktem leczniczym.

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 wstrzymaniu obrotu tym produktem powinna zatem odnosić się do obszaru całego kraju.

Niniejsza decyzja została wydana w następstwie negatywnego wyniku badań jakościowych przeprowadzonych w trybie art. 119a ust. 4 u.p.f., tj. badań dotyczących produktu leczniczego wprowadzanego po raz pierwszy do obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej. Badanie to 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 wszystkich serii tego produktu. Podkreślenia wymaga bowiem, że art. 119a u.p.f. konstytuuje instytucję obowiązkowego 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 niezweryfikowanej 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.

Powyższe znajduje potwierdzenie w brzmieniu relewantnych w sprawie przepisów ustawy. 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.

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 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 wynik badania przeprowadzone przez Narodowy Instytut Leków wykazał nieprawidłowości w zakresie parametru *uwalnianie, w określonym punkcie czasowym i temperaturze*, wykazując, że w jednym punkcie czasowym i temperaturze wyniki uwalniania były wyższe niż ustalone dla nich limity zawarte w specyfikacji jakościowej przedmiotowego produktu. Należy zauważyć, że parametry wymagań jakościowych zawarte w specyfikacji jakościowej dokumentacji rejestracyjnej produktu leczniczego są zaproponowane i uzasadnione przez podmiot odpowiedzialny, a następnie ocenione oraz zatwierdzone przez odpowiedni organ regulacyjny. 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 przedmiotowego produktu leczniczego.

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:** Teva B.V., Swensweg 5, 2031GA Haarlem, Holandia

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