



NNJ.5453.22.2024.MRO.3

**DECYZJA NR 24/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, 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. wycofuje z obrotu na terenie całego kraju produkty lecznicze:**

**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. zakazuje wprowadzania do obrotu wskazanych powyżej serii produktów leczniczych;**

**3. 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 listopadzie 2023 r. oraz serie wytworzone w ramach tej samej kampanii tj.: od 31 października 2023 r. do 14 listopada 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 listopada 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 substancji czynnych i wszystkich 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.

Wytwórca zidentyfikował najbardziej prawdopodobną przyczynę powstania problemu w postaci:

- niezastosowania wstępnego zagęszczania podczas procesu kapsułkowania, co spowodowało niekontrolowane zasysanie suchego proszku przez system próżniowy;
- użycia sortownika, wykrywającego jedynie puste kapsułki w przeciwieństwie do kapsułek z nadwagą i niedowagą, zamiast wagi kontrolnej do kapsułek;
- zmiany PSD API wpływającej na jakość produktu.

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 obciążona 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, w którym podmiot odpowiedzialny przedstawił ocenę ryzyka opartą na aktualnych danych. Dla serii numer E01580 wytworzonej z serii bulk 1202870 empiryczna wartość ryzyka została obniżona, zaklasyfikowano je 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 pozostałe serie wprowadzone do obrotu na rynku polskim. Poza dwoma przedmiotowymi seriami, żadne inne serie nie były dystrybuowane na rynek polski.

Wobec uzasadnionego podejrzenia, że wskazane przez podmiot odpowiedzialny serie produktów leczniczych Atofab, kapsułki twarde, 25 mg oraz Atofab, kapsułki twarde, 40 mg, nie spełniają ustalonych dla nich wymagań jakościowych, 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.), w dniu 9 sierpnia 2024 r., decyzją Nr 13/WS/2024, Główny Inspektor Farmaceutyczny wstrzymał obrót produktem leczniczym: Atofab (Atomoxetine), kapsułki twarde, 25 mg, seria numer: E01580, termin ważności 30.04.2025 r. oraz produktem leczniczym Atofab (Atomoxetine), kapsułki twarde, 40 mg, seria numer: F06874, termin ważności 30.04.2025 r.

W dniu 16 sierpnia 2024 r. Główny Inspektor Farmaceutyczny wszczął postępowanie administracyjne w przedmiocie wycofania i zakazu wprowadzenia do obrotu przedmiotowych serii produktów leczniczych Atofab, kapsułki twarde 25 mg i Atofab, kapsułki 40 mg. W zawiadomieniu, pismo znak NNJ.5453.22.2024.MRO.1, Główny Inspektor Farmaceutyczny działając na podstawie **art. 10 § 1 K.p.a** poinformował stronę o możliwości wypowiedzenia się co do zgromadzonych w postępowaniu dowodów i materiałów oraz zgłoszonych żądań.

Strona nie wniosła do postępowania dodatkowych dowodów oraz nie skorzystała z prawa do wypowiedzenia się w sprawie.

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

Zgodnie z art. 122 ust. 1 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 wyniki badań prób referencyjnych przedstawione przez stronę wykazały, że serie objęte niniejszą decyzją nie spełniają ustalonych dla nich wymagań w parametrze zawartość atomoksetyny.

W wyniku działań wyjaśniających, wytwórca zidentyfikował przyczynę powstania niezgodności w postaci niewystarczającej oceny i walidacji procesu po wprowadzeniu nowego urządzenia do napełniania kapsułek bez użycia wagi kontrolnej, w którą urządzenie zostało wyposażone oraz niedostatecznej wstępnej walidacji dotyczącej wielkości cząstek API. Ponadto w trakcie wytwarzania zastosowano nieodpowiednie ustawienie maszyny do napełniania kapsułek oraz przypadkowo pominięto pełną kontrolę ich masy. Dodatkowo wytwórca zidentyfikował niedociągnięcia proceduralne w pobieraniu prób do badań i przygotowaniu prób do analiz, a także zwiększoną zmienność metody analitycznej „in-house”, zatwierdzonej w dokumentacji rejestracyjnej, w stosunku do alternatywnej metody farmakopealnej USP dla kapsułek zawierających atomoksetynę.

Przedstawiona przez podmiotu odpowiedzialny analiza ryzyka medycznego wskazuje, że bezwzględna biodostępność atomoksetyny jest związana wyłącznie ze stopniem metabolizmu, a w świetle złożonego i zmiennego charakteru farmakokinetyki i farmakodynamiki atomoksetyny, nie można określić wpływu na skuteczność i bezpieczeństwo użycia wadliwych kapsułek twardych

chlorowodoru atomoksetyny w przypadkach, gdy oznaczenie zawartości atomoksetyny w kapsułkach twardej jest inna niż deklarowana.

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 wymienionych w sentencji serii wprowadzonych do obrotu. W świetle powyższych informacji w ocenie Głównego Inspektora Farmaceutycznego przyjęcie przez pacjentów leku zawierającego inną niż zalecana dawka produktu leczniczego, mogłoby spowodować trudne do przewidzenia skutki medyczne.

Mając powyższe na względzie oraz biorąc pod uwagę dostępność na rynku polskim produktów leczniczych zawierających atomoksetynę oraz inne substancje stosowane w farmakoterapii ADHD, o podobnej postaci farmaceutycznej i drodze podania, Główny Inspektor Farmaceutyczny ocenił stosunek korzyści do ryzyka i uznał, że stwierdzona nieprawidłowość jakościowa stanowi odstępstwo od ustalonych dla produktu leczniczego wymagań o istotnym znaczeniu (wadę jakościową) i uznał za uzasadnione i konieczne wyeliminowanie przedmiotowych serii z obrotu krajowego.

Odnosząc się do punktu 3 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, ze względu na brak wykluczenia możliwości podania leku, którego właściwości mogły ulec zmianie pod wpływem wystąpienia przedmiotowej wady, wystąpienie realnego ryzyka dla zdrowia, a potencjalnie również życia pacjentów jest w ocenie organu oczywiste.

Główny Inspektor Farmaceutyczny uznał zatem za konieczne i uzasadnione wycofanie produktu leczniczego z obrotu na terenie całego kraju w odniesieniu do wskazanych w sentencji niniejszej decyzji serii produktu leczniczego oraz zakazu wprowadzania tego produktu do obrotu w przyszłości, zgodnie z art. 122 ust. 1 u.p.f.

Z powyższych względów Główny Inspektor Farmaceutyczny uznał, że dla ochrony zdrowia i życia pacjentów, którzy mogliby przyjąć lek obciążony wadą jakościową, 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 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), 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:** G.L. Pharma GmbH, Schlossplatz 1, 8502 Lannach, Austria.

Do wiadomości:

1. Osoba dokonująca zgłoszenia: [REDACTED]
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

Potwierdzam zgodność wydruku z dokumentem wydanym w postaci elektronicznej:

Identyfikator dokumentu	376121.1388890.1865985
Nazwa dokumentu	Decyzja 24_WC_ZW_2024_.pdf
Tytuł dokumentu	Decyzja 24_WC_ZW_2024_
Sygnatura dokumentu	NNJ.5453.22.2024
Data dokumentu	2024-09-20 09:57:33
Skrót dokumentu	DF13BC0BF55B9ED80C0DC73A982ACFCCE18F9B 92
Wersja dokumentu	1.25
Data podpisu	2024-09-20
Sygnatariusz	Łukasz Pietrzak
Stanowisko	Główny Inspektor Farmaceutyczny
Rodzaj certyfikatu	Certyfikat kwalifikowany podpisu elektronicznego
	EZD 3.124.8.8.
Data wydruku:	2024-09-20 09:59:30
Autor wydruku:	Rowicka Marta