



NNJ.5453.19.2024.MRO.1

**DECYZJA NR 17/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 produkt leczniczy**

**Konaten (Atomoxetine), kapsułki twarde, 10 mg, opakowanie 28 kapsułek, GTIN 05909991390938 w zakresie następujących serii:**

**numer serii: 1111121, termin ważności: 31.08.2024;**

**numer serii 1111836, termin ważności 31.08.2024;**

**numer serii 1202424, termin ważności 31.01.2025;**

**numer serii 1300825, termin ważności 30.11.2025;**

**numer serii: 1304010, termin ważności: 28.02.2026;**

**numer serii 1304011, termin ważności 28.02.2026;**

**numer serii: 1311190, termin ważności: 31.10.2026;**

**numer serii: 1311191, termin ważności: 31.10.2026;**

**Konaten (Atomoxetine), kapsułki twarde, 18 mg, opakowanie 28 kapsułek, GTIN 05909991390952 w zakresie następujących serii:**

**numer serii 1202428, termin ważności 31.01.2025;**

**numer serii 1202429, termin ważności 31.01.2025;**

**numer serii 1207052; termin ważności 30.06.2025**

**numer serii 1300867, termin ważności 30.11.2025;**

**numer serii 1300868, termin ważności 31.12.2025;**

**numer serii: 1400775, termin ważności 30.11.2026;**

numer serii: 1400776, termin ważności 30.11.2026;

Konaten (Atomoxetine), kapsułki twarde, 25 mg, opakowanie 28 kapsułek, GTIN 05909991390976  
w zakresie następujących serii:

numer serii: 1211303, termin ważności 30.06.2025;

Konaten (Atomoxetine), kapsułki twarde, 40 mg, opakowanie 28 kapsułek, GTIN 05909991390990  
w zakresie następujących serii:

numer serii 1110197, termin ważności 31.08.2024;

numer serii 1110198, termin ważności 31.08.2024.

numer serii 1207108, termin ważności 30.06.2025;

numer serii 1300563, termin ważności 30.11.2025;

numer serii 1300918, termin ważności 31.12.2025;

numer seria: 1310715, termin ważności 31.10.2026.

podmiot odpowiedzialny: neuraxpharm Arzneimittel GmbH z siedzibą w Niemczech

2. **zakazuje wprowadzania do obrotu wskazanych powyżej serii produktu;**
3. **niniejszej decyzji nadaje rygor natychmiastowej wykonalności.**

#### UZASADNIENIE

W dniu 07 maja 2024 r. do Głównego Inspektora Farmaceutycznego wpłynęła informacja od przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego dla produktu leczniczego Konaten (*Atomoxetine*), kapsułki twarde, o uzyskaniu wyniku poza specyfikacją jakościową (OOS) w próbach referencyjnych dla parametru zawartość atomoksetyny.

W zgłoszeniu przekazano wstępne wyjaśnienia wytwórcy Pharmathen International S.A., Grecja, w których zawarto m.in., że:

- w wyniku zgłoszenia reklamacyjnego z rynku rosyjskiego, kontroli poddano próby referencyjne serii wytworzonych w ramach jednej kampanii. Badaniami objęto dawki 10 mg, 18 mg, 25 mg, 40 mg, 60 mg oraz 100 mg;
- dla 4 z 8 badanych serii stwierdzono wynik OOS w parametrze zawartość atomoksetyny, poniżej dolnego limitu specyfikacji obejmującej zakres 95,0 % - 105,0%, w tym serii numer 1311190, wytworzonej na rynek polski (pozostałe 3 serie wytworzono na rynek niemiecki);

- dodatkowo dla jednej z serii wytworzonych na rynek niemiecki, uzyskano wynik niespełniający wymagań jakościowych w parametrze „średnia masa kapsułki” (otrzymano wynik powyżej górnego limitu specyfikacji jakościowej, obejmującej zakres 33,3 mg – 36,8 mg);
- w oparciu o przyjętą hipotezę, wytworzono partię próbną w celu sprawdzenia założonych parametrów. Testom został poddany etap granulacji, który zakończono pomyślnie;
- produkt luzem podlega dalszej ocenie analitycznej;
- nie stwierdzono niezgodności dla serii objętych programem stabilności;
- do czasu zakończenia dochodzenia wytwarzanie produktów zawierających atomoksetynę zostało wstrzymane.

Ponadto do zgłoszenia dołączono ocenę ryzyka medycznego, w której stwierdzono niski wpływ niezgodności na bezpieczeństwo stosowania, odnosząc się głównie do ewentualnej niskiej skuteczności leku.

W dniu 9 maja 2024 r. Główny Inspektor Farmaceutyczny skierował do przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego pismo znak NNJ.540.69.2024.MRO.1, w którym poprosił o uzupełnienie przekazanych w zgłoszeniu informacji.

W dniu 22 maja 2024 r. przedstawiciel podmiotu odpowiedzialnego w odpowiedzi na ww. pismo poinformował, że:

- wytwórca Pharmathen International S.A., Grecja ponownie przebadał 100 objętych dochodzeniem serii, uwzględniając wszystkie dawki produktu leczniczego;
- dla 7 na 41 wprowadzonych do obrotu na terytorium Polski serii, stwierdzono w próbach referencyjnych wynik OOS w parametrze zawartość atomoksetyny, w tym dla serii numer: 1304010, 1311190, 1311191, 1400775, 1400776, 1211303, 1310715;
- dla ww. przebadanych prób referencyjnych, nie stwierdzono wyników niezgodnych ze specyfikacją jakościową w parametrze średnia masa kapsułki;
- dla 6 z ww. przebadanych prób referencyjnych, nie stwierdzono wyników niezgodnych ze specyfikacją jakościową w parametrze jednolitość masy;
- dla serii numer 1311190 otrzymano wynik niespełniający wymagań w parametrze jednolitość masy, dla pozostałych przebadanych serii w tym parametrze nie odnotowano niezgodności;

Jako najbardziej prawdopodobną przyczynę niezgodności wytwórca podał:

- utratę API przez próżniowe zasysanie mieszanki podczas napełniania kapsulek;
- utrudnienia w kontrolowanym wypełnianiu kapsulek, zwłaszcza dla niższych dawek;

- brak 100 % kontroli masy kapsułek.

Wobec uzasadnionego podejrzenia, że wskazane przez podmiot odpowiedzialny serie produktu leczniczego Konaten (Atomoxetine), kapsułki twarde 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 28 maja 2024 r., Decyzją Nr 9/WS/2024 Główny Inspektor Farmaceutyczny wstrzymał obrót na terenie całego kraju produktem leczniczym Konaten (Atomoxetine), kapsułki twarde, 10 mg, opakowanie 28 kapsułek, GTIN 05909991390938, w zakresie serii 1304010, o terminie ważności 28.02.2026, serii 1311190 o terminie ważności 31.10.2026, serii 1311191, o terminie ważności 31.10.2026, produktem leczniczym Konaten (Atomoxetine), kapsułki twarde, 18 mg, opakowanie 28 kapsułek, GTIN 05909991390952, w zakresie serii 1400775 o terminie ważności 30.11.2026, serii 1400776 o terminie ważności 30.11.2026, a także produktem leczniczym Konaten (Atomoxetine), kapsułki twarde, 25 mg, opakowanie 28 kapsułek, GTIN 05909991390976 w zakresie serii 1211303 o terminie ważności 30.06.2025 oraz produktem leczniczym Konaten (Atomoxetine), kapsułki twarde, 40 mg, opakowanie 28 kapsułek, GTIN 05909991390990 w serii 1310715 o terminie ważności 31.10.2026.

W dniu 18 czerwca 2024 r. do GIF wpłynęła informacja od przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego o uzyskaniu wyniku OOS w próbach referencyjnych dla parametru zawartość atomoksetyny dla kolejnych serii produktów leczniczych Konaten (Atomoxetine), kapsułki twarde. Zgłoszenie wynikało z prowadzonego przez Głównego Inspektora Farmaceutycznego postępowania wyjaśniającego po wstrzymaniu w obrocie decyzją Nr 9/WS/2024, siedmiu serii produktów leczniczych Konaten, kapsułki twarde.

W zgłoszeniu przekazano dodatkowe wyjaśnienia wytwórcy Pharmathen International S.A., Grecja, w których zawarto m.in., że:

- wszystkie serie objęte dochodzeniem tj. wytworzone w tej samej kampanii (od 31.10.2023 r. do 14.11.2023 r.) co serie reklamowane na rynku rosyjskim oraz serie wytworzone po tym czasie, spełniły wymagania specyfikacji w parametrze zawartość i uwalnianie w chwili zwolnienia serii do obrotu, a reprezentujące je w badaniach stabilności serie nie wykazały wyników OOS w warunkach przechowywania 25°C/60%, 30°C/75%, 40°C/75% od czasu rozpoczęcia badań;
- Pharmathen przetestował ponownie 192 serie prób referencyjnych obejmujące wszystkie zarejestrowane dawki 56 serii tj. 29 % wszystkich badanych serii wykazało wynik OOS;
- sprawdzono zapisy dotyczące kwalifikacji i kalibracji urządzeń użytych do produkcji, zapisy były prawidłowe;
- stwierdzono, że w dniu 15.11.2023 r. wykonano nieplanowaną naprawę serwisową związaną z wymianą pokrywy zbiornika dozującego, w której wykryto pęknięcia. Dwie serie

reklamowane na rynku rosyjskim zostały wytworzone przed wymianą pokrywy. 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. Użyto zwalidowanych metod analitycznych z wykorzystaniem skalibrowanego sprzętu zgodnie z dokumentacją rejestracyjną;
- sprawdzono karty szkoleń, personel został odpowiednio przeszkolony, a wprowadzone procedury były przestrzegane;
- sprawdzono certyfikaty analizy wszystkich użytych materiałów, w szczególności wszystkich API i substancji pomocniczych, które zostały używane w wadliwych partiach;
- dostawcy API i dostawcy substancji pomocniczych zostali prawidłowo skwalifikowani;
- Pharmathen rozszerzył dochodzenie na wytwórców API i stwierdził, że od września 2023 r. jeden z dostawców zaczął dostarczać do Pharmathen API mikronizowane bez wcześniejszego powiadomienia Pharmathen (zmieniono proces wytwarzania API z mielenia na mikronizację);
- dokonano analizy serii wprowadzonych do obrotu pod względem użytego API w zależności od PSD. We wnioskach z dochodzenia, najbardziej prawdopodobne przyczyny problemu zostały zidentyfikowane jako:
  - system próżniowy zasysający suchy zmieszany proszek podczas procesu kapsułkowania;
  - niezastosowanie ustawienia wstępnego zagęszczania podczas procesu kapsułkowania;
  - użycie sortownika do kapsułek, wykrywającego tylko puste kapsułki, a nie wykrywającego kapsułek z nadwagą i niedowagą, zamiast wagi kontrolnej;
  - zmiana PSD API wpływająca na jakość produktu;
- wskazano kolejne serie wytworzone na rynek polski, dla których w próbach referencyjnych uzyskano wynik OOS w parametrze zawartość atomoksetyny oraz dodatkowo dla serii numer 1304011 w parametrze jednolitość masy.

Ponadto do zgłoszenia dołączono ocenę ryzyka medycznego przeprowadzoną przez eksperta z dziedziny Biofarmacji i Farmakokinezyki Uniwersytetu Narodowego im. Kapodistriasa w Atenach. W opinii eksperta zmniejszenie zawartości atomoksetyny w kapsułkach nie wpływa na jej bezwzględną biodostępność, a tym samym na jej skuteczność i bezpieczeństwo. Bezwzględna biodostępność atomoksetyny jest związana według eksperta wyłącznie ze stopniem metabolizmu. W świetle złożonego i zmiennego charakteru farmakokinezyki i farmakodynamiki atomoksetyny, nie można określić wpływu użycia kapsułek z atomoksetyną obarczonych analizowaną niezgodnością na skuteczność i bezpieczeństwo stosowania w przypadkach, gdy oznaczenie zawartości atomoksetyny w kapsułkach twardych jest inna niż deklarowana.

W dniu 21 czerwca 2024 r. Główny Inspektor Farmaceutyczny skierował do konsultanta krajowego w dziedzinie neurologii pismo, w którym poprosił o opinię na temat wpływu na przebieg terapii, w przypadku zastosowania przez pacjenta, kapsułek produktu Konaten o zawartości atomoksetyny odbiegającej, nawet w znacznym stopniu, od wartości deklarowanej.

W tym samym dniu skierowano do Prezesa Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych pismo z prośbą o potwierdzenie lub wykluczenie prawidłowości przekazanej przez podmiot odpowiedzialny oceny eksperta.

W dniu 21 czerwca 2024 r. Główny Inspektor Farmaceutyczny poprzez system RAS został poinformowany przez organ niemiecki BfArM o wycofaniu z obrotu dwóch serii produktu leczniczego Atomoxetine (atomoxetine chydrochloride), kapsułki twarde, wytwarzanego przez tego samego wytwórcę, ze względu na wynik OOS w parametrze zawartość i średnia masa kapsułki, w próbach referencyjnych oraz o proponowanym wycofaniu pozostałych serii dla których stwierdzono wyniki OOS.

W dniu 28 czerwca 2024 r., Główny Inspektor Farmaceutyczny uzyskał opinię konsultanta krajowego w dziedzinie neurologii, z której wynika, że ze względu na różnorodność pacjentów leczonych produktem leczniczym Konaten, każde odstępstwo od deklarowanej dawki może wpływać na zmianę stosunku korzyści i ryzyka stosowanej farmakoterapii. W ocenie konsultanta krajowego z tego powodu deklarowana zawartość substancji czynnej w produkcie leczniczym powinna być nominalna.

W dniu 28 czerwca 2024 r. Główny Inspektor Farmaceutyczny uzyskał opinię Prezesa URPL częściowo kwestionującą przedłożoną przez stronę ekspertyzę o klinicznej nieistotności stwierdzonych odstępstw oraz wskazującą na możliwość wystąpienia różnic w zakresie efektu terapeutycznego oraz bezpieczeństwa stosowania analizowanego produktu.

W dniu 16 lipca 2024 r. w systemie RAS do Głównego Inspektoratu Farmaceutycznego wpłynęła informacja o wycofaniu z rynku niemieckiego kolejnych pięciu serii obarczonych niezgodnością (były to serie wprowadzone do obrotu wyłącznie na rynek niemiecki). W próbach archiwalnych stwierdzono wynik OOS w parametrze zawartość, średnia masa kapsułki i jednolitość masy wykryte dla produktu Atomoxe - 1 A Pharma 10 mg Hartkapseln w dawkach 10mg, 18mg, 40 mg. Działanie organu niemieckiego było kontynuacją postępowania, w trakcie którego w dniu 20 czerwca 2024 r. organ niemiecki wycofał dwie serie produktu zawierającego atomoksetynę. W ocenie organu niemieckiego przyczyną powstania niezgodności była awaria w zakładzie wytwórczym Pharmathen w Grecji, do której doszło podczas procesu produkcyjnego na etapie enkapsulacji. Zdarzenia mogło mieć wpływ na wiele serii.

16 lipca 2024 r. w systemie RAS do Głównego Inspektoratu Farmaceutycznego wpłynęły informacje od innych organów EU w tym od organu szwedzkiego, duńskiego, finlandzkiego o wycofaniu na ich terytorium produktów wytworzonych przez firmę Pharmathen International S.A. Organ islandzki poinformował o wstrzymaniu w obrocie podejrzanych serii.

W dniu 17 lipca 2024 r. organ czeski i organ szwajcarski poinformował o wycofaniu podejrzanych serii na swoim obszarze.

Wobec uzasadnionego podejrzenia, że wskazane przez podmiot odpowiedzialny serie produktu leczniczego Konaten (Atomoxetine), kapsułki twarde 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 17 lipca 2024 r., Decyzją Nr 11/WS/2024 Główny Inspektor Farmaceutyczny postanowił rozszerzyć zakres wstrzymania w obrocie produktów leczniczych Konaten o kolejne serie oraz wstrzymał obrót na terenie całego kraju produktem leczniczym Konaten (Atomoxetine), kapsułki twarde, 10 mg, opakowanie 28 kapsułek, GTIN 05909991390938 w zakresie następujących serii: seria numer 1304011, termin ważności 28.02.2026 r.; seria numer 1300825, termin ważności 30.11.2025 r.; Konaten (Atomoxetine), kapsułki twarde, 18 mg, opakowanie 28 kapsułek, GTIN 05909991390952 w zakresie następujących serii: seria numer 1300867, termin ważności 30.11.2025 r.; seria numer 1300868, termin ważności 31.12.2025 r.; Konaten (Atomoxetine), kapsułki twarde, 40 mg, opakowanie 28 kapsułek, GTIN 05909991390990 w zakresie następujących serii: seria numer 1300918, termin ważności 31.12.2025 r.; seria numer 1300563, termin ważności 30.11.2025 r.

W dniu 19 lipca 2024 r. pismem znak NNJ.5453.19.2024.MRO.1 Główny Inspektor Farmaceutyczny poinformował stronę o wszczęciu postępowania administracyjnego w przedmiocie wycofania z obrotu oraz zakazu wprowadzenia do obrotu produktu leczniczego Konaten, kapsułki twarde. Jednocześnie wezwano stronę postępowania do wskazania wszystkich serii objętych przedmiotową wadą jakościową oraz do przedstawienia ewentualnych dalszych wyjaśnień w sprawie oraz do uzasadnienia i przedstawienia dowodów potwierdzających spełnienie wymagań jakościowych dla pozostałych serii przedmiotowego produktu leczniczego, będących w obrocie na rynku polskim, a także do potwierdzenia, popartego dowodami że zaproponowane działania korygująco-zapobiegawcze zostały wdrożone.

W dniu 29 lipca 2024 r. strona przekazała zaktualizowany raport z postępowania wyjaśniającego prowadzonego przez wytwórcę Pharmathen International S.A. Raport został zaktualizowany m.in. o ocenę statystyczną wyników. łącznie przebadano 1479 serii przedmiotowego produktu z czego 345 serii wykazało wynik niespełniający wymagań jakościowych (OOS). Wśród 345 serii ze stwierdzonym wynikiem OOS, 179 serii wykazało wynik powyżej górnego limitu specyfikacji, a 166 serii wykazało wynik poniżej dolnego specyfikacji. W ocenie wytwórcy, 96,5 % wszystkich przebadanych serii mieściło

się w zakresie 80%-120% deklarowanej dawki, co zgodnie z przedstawioną oceną medyczną nie wnosi ryzyka dla zdrowia pacjenta.

Wytwórca główną przyczynę powstania niezgodności przypisał:

- niedostatecznej wstępnej walidacji dotyczącej wielkości cząstek API;
- niewystarczającej ocenie i walidacji procesu po wprowadzeniu nowego urządzenia do napełniania kapsułek Adapta 100, bez użycia wagi kontrolnej, w którą urządzenie zostało wyposażone;
- przypadkowemu pominięciu 100 % kontroli masy kapsułek;
- nieodpowiedniemu ustawieniu maszyny do napełniania kapsułek;
- niewystarczającemu zarządzaniu kontrolą zmian;
- niedociągnięciami proceduralnymi w pobieraniu prób do badań i przygotowaniu prób do analiz;
- zwiększonej zmienności metody analitycznej „in-house”, zatwierdzonej w dokumentacji rejestracyjnej, w stosunku do alternatywnej metody farmakopealnej USP, którą w trakcie dochodzenia zostało przebadanych 30 serii prób referencyjnych produktu leczniczego Konaten, kapsułki twarde.

W raporcie wytwórca poinformował, że do 24 lipca 2024 r. wycofano w sumie 329 serii przedmiotowego produktu, dla których stwierdzono wynik poza specyfikacją w parametrze zawartość. Serie zostały wycofane z rynków: DK, SE, DE, UK, CZ, FI, IE, CH,UA.

W przesłanej w dniu 29 lipca 2024 r. korespondencji elektronicznej będącej odpowiedzią na pismo znak NNJ.5453.19.2024.MRO.1, podmiot odpowiedzialny przekazał listę dodatkowo przebadanych serii, prób referencyjnych, będących w obrocie na rynku polskim oraz wyniki wszystkich przebadanych przez Pharmathen prób referencyjnych wraz informacją dotyczącą serii wycofanych na rynkach EU i UK; z oznaczeniem numerów serii „in bulk”. Dla kolejnych 9 serii produktu leczniczego Konaten, kapsułki twarde, pozostających w terminie ważności, wytwórca Pharmathen stwierdził wyniki niespełniające wymagań jakościowych.

Dodatkowo strona przedstawiła opinię eksperta ds. badań klinicznych i biofarmaceutycznych Pana Marcela Stipetic’a (przedstawiona ocena datowana została na dzień 04 kwietnia 2024 r.), iż wyniki wykraczające poza dolną granicę określonego zakresu są równoznaczne z podaniem dawki w ilości mniejszej niż terapeutyczna. W takim przypadku oczekuje się, że ilość atomoksetyny docierającej do krążenia ogólnoustrojowego z tych serii będzie mniejsza niż powinna. Wszelkie dalsze skutki farmakokinetyczne, lub farmakodynamiczne tego podawania również będą miały podobny wpływ.

Według eksperta, bezpieczeństwo stosowania leku związane z wystąpieniem działań niepożądanych i tolerancją na lek jest zagrożone w przypadku zwiększonej ekspozycji na atomoksetynę. W przypadku niższego oznaczenia zawartości atomoksetyny (tj. w przypadku mniejszej ilości atomoksetyny docierającej do krążenia ogólnoustrojowego) takiego zagrożenia nie ma.



W dniu 30 lipca 2024 r. strona zapoznała się z aktami sprawy NNJ.5453.29.2024 r. siedzibie Urzędu. Po zapoznaniu się z materiałem dowodowym podmiot odpowiedzialny przychylił się do stanowiska Departamentu Oceny Dokumentacji Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych. Ponadto w ocenie podmiotu odpowiedzialnego ryzyko ujawnienia się skutków klinicznych wynikających z przekroczenia limitów specyfikacyjnych zawartości API w jednostkowej postaci farmaceutycznej jest ograniczone. Strona nie rekomendowała wycofywania serii produktu Konaten z obrotu na polskim rynku.

**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 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 zmienności 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 twardych 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 produktu leczniczego 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 obarczony 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:**

**Strona:** neuraxpharm Arzneimittel GmbH, Elisabeth-Selbert Str. 23, 40764 Langenfeld, Niemcy  
Reprezentowana przez pełnomocnika: [REDACTED]

### **Do wiadomości:**

1. Minister Zdrowia: ePUAP;
2. Prezes Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych: ePUAP;
3. Główny Lekarz Weterynarii: ePUAP;
4. Główny Inspektor Farmaceutyczny Wojska Polskiego: ePUAP;
5. WIF – wszyscy: ePUAP;
6. a/a