



GŁÓWNY INSPEKTOR FARMACEUTYCZNY

NNJ.5452.8.2024.RPY.2

DECYZJA NR 7/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, 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) **wstrzymuje na terenie całego kraju obrót produktem leczniczym o nazwie:**

Viglita (*Vildagliptinum*), 50mg, tabletki,

opakowanie 14 tabletek nr GTIN 05909991401856;

opakowanie 28 tabletek nr GTIN 05909991401863;

opakowanie 30 tabletek nr GTIN 05909991401870;

opakowanie 56 tabletek nr GTIN 05909991401887;

opakowanie 60 tabletek nr GTIN 05909991401894;

opakowanie 180 tabletek nr GTIN 05909991401900;

w zakresie wszystkich serii;

podmiot odpowiedzialny: Zentiva k.s. z siedzibą w Pradze, Republika Czeska

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

UZASADNIENIE

Pismem z dnia 12 grudnia 2022 r. pełnomocnik podmiotu odpowiedzialnego dla produktu leczniczego Viglita (*Vildagliptinum*), 50mg, tabletki, tj. Zentiva k.s. z siedzibą w Pradze, Republika Czeska, poinformował Głównego Inspektora Farmaceutycznego o pierwszym wprowadzeniu przedmiotowego produktu leczniczego do obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej po uzyskaniu pozwolenia nr 25308 na dopuszczenie do obrotu zgodnie z decyzją nr UR/RD/0262/19 z dnia 19

kwietnia 2019 r. Pierwsze wprowadzenie przedmiotowego produktu leczniczego miało miejsce 17 listopada 2022 r.

Decyzją z dnia 19 stycznia 2023 r. znak: IWJP.5451.22.2023.MST.2, Główny Inspektor Farmaceutyczny, działając na podstawie art. 119a ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. – Prawo farmaceutyczne (dalej również jako: „u.p.f.”), nakazał podmiotowi odpowiedzialnemu przekazanie produktu leczniczego do badań jakościowych do Narodowego Instytutu Leków.

W dniu 13 marca 2024 r. do Głównego Inspektora Farmaceutycznego wpłynęła informacja z Narodowego Instytutu Leków dotycząca otrzymania wyniku poza specyfikacją dla parametru *odporność tabletek niepowlekanych na ścieranie*, natomiast dniu 19 marca 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 CLB05146, termin ważności 08.2024), w którym wskazane zostało, że produkt ten nie spełnia przewidzianych dla niego wymagań jakościowych z uwagi na negatywny wynik badania w zakresie parametru *odporność tabletek niepowlekanych na ścieranie*.

Główny Inspektor Farmaceutyczny, pismem z dnia 14 marca 2024 r., wystąpił do przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego o ustosunkowanie się do wyników badań przeprowadzonych przez Narodowy Instytut Leków.

Przedstawiciel podmiotu odpowiedzialnego ustosunkował się do wezwania Głównego Inspektora Farmaceutycznego pismem z dnia 26 marca 2024 r. i poinformował, że podmiot odpowiedzialny przeprowadził działania wyjaśniające, z których wynika, że:

- przegląd zapisów w raportach serii, w tym kontroli międzyprocesowej dla parametrów: *„odporność tabletek niepowlekanych na ścieranie”* i *„twardość”* oraz danych dotyczących badań stabilności nie wykazał nieprawidłowości;
- wyniki uwalniania odpowiadały wymaganiom specyfikacji;
- nie odnotowano zgłoszeń reklamacji i działań niepożądanych;
- przeprowadzono retest (3 próby) serii CLB05146 pod kątem parametru *„odporność tabletek niepowlekanych na ścieranie”* i stwierdzono, że pomimo tego, że dla niektórych tabletek po badaniu zaobserwowano odpryski to obliczone ubytki masy nie przekraczają limitów specyfikacji i otrzymane wyniki odpowiadają wymaganiom.

Strona przedstawiła stanowisko, zgodnie z którym interpretacja wyniku badania parametru *„odporność tabletek na zgniatanie”*, wykonanego zgodnie z Ph. Eur. 2.9.7, zastosowana przez Narodowy Instytut Leków, jest nieprawidłowa. W interpretacji strony generalnie test przeprowadza się

raz i można uznać, że próbka nie przechodzi testu dla parametru „*odporność tabletek niepowlekanych na ścieranie*”, jeżeli po badaniu tabletki są wyraźnie popękane, przecięte lub połamane. Jeżeli wyniki są trudne do interpretacji lub jeżeli utrata masy po badaniu jest większa od wartości docelowej, badanie powtarza się dwukrotnie i określa się średnią z 3 testów, uznając jako wynik spełniający wymagania: NMT 1% ubytku masy tabletek. Strona wskazuje, że Narodowy Instytut Leków uznał, że lekko wyszczerbione po badaniu tabletki są „pokruszone”, a protokół Narodowego Instytutu Leków informował jedynie o oględzinach tabletek „tabletki pokruszone po badaniu”, nie zawierał dokładnej wartości ubytku masy tabletek i w związku z tym nie można uznać, że wynik jest kompletny. Strona uważa, że badanie wymaga uzupełnienia i dlatego zwróciła się do Głównego Inspektora Farmaceutycznego i Narodowego Instytutu Leków z prośbą o interpretację wyniku dla parametru „*odporność tabletek niepowlekanych na ścieranie*” uwzględniając utratę masy tabletek po badaniu.

Pismem z dnia 25 kwietnia 2024 r. Narodowy Instytut Leków odniósł się do zarzutów strony i wskazał, że zgodnie z z Ph. Eur./FP XIII „tabletki nie spełniają wymagania, jeżeli obecne są w próbce tabletki pokruszone, pęknięte lub przełamane”. W opinii NIL wygląd tabletek odpowiada opisowi tabletek niespełniających wymagania. Pomimo stwierdzenia niezgodności, w celach informacyjnych, obliczono ubytek masy w badanej próbce. Uzyskany ubytek masy dla badanych w Narodowym Instytucie Leków tabletek mieścił się w granicach specyfikacji, jednakże, ze względu na niespełnienie wymagania wynikającego z pokruszenia się tabletek, na podstawie Ph. Eur. 2.9.7., Narodowy Instytut Leków podtrzymał wydane orzeczenie o niezgodności produktu leczniczego z wymaganiami dla parametru *odporność tabletek niepowlekanych na ścieranie*.

W dniu 26 kwietnia 2024 r. przedstawiciel podmiotu odpowiedzialnego przesłał do Głównego Inspektora Farmaceutycznego raport z postępowania wyjaśniającego przeprowadzonego u wytwórcy produktu leczniczego podlegającego badaniu, tj. SANOFI ILAC SAN.VE TIC.A.Ş., w którym poinformowano, że sprawdzono:

- zapisy raportów serii;
- materiały wyjściowe i dostawców;
- metodę i wyniki analityczne;
- procedury;
- kwalifikację personelu;
- ocenę trendu – występowanie podobnego zdarzenia dla produktu Vidagliptin 50mg w postaci tabletek.

W żadnym z powyższych obszarów nie stwierdzono niezgodności. We wniosku z ww. raportu zgłoszenie rozpatrywane jako reklamację uznano za bezzasadne, w związku z czym nie dokonano ostatecznej oceny ryzyka.

Pismem z dnia 6 maja 2024 r. Narodowy Instytut Leków poinformował Głównego Inspektora Farmaceutycznego, że wystąpił z zapytaniem do Europejskiego Dyrektoriatu ds. Jakości i Leków i Ochrony Zdrowia (EDQM) przy Radzie Europy w sprawie oceny wyniku badania parametru *odporność tabletek niepowlekanych na ścieranie* uzyskanego dla przedmiotowego produktu leczniczego. Celem precyzyjnego przedstawienia problemu wyglądu tabletek po badaniu (tabletki z ubytkami), które stanowiło podstawę uznania przez Narodowy Instytut Leków wyniku jako niespełniającego wymagań, do przekazanego zapytania zostały dołączone zdjęcia produktu po badaniu.

W przekazanej przez Narodowy Instytut Leków odpowiedzi na zapytanie EDQM wskazał, że wygląd przedstawionych na zdjęciu tabletek jasno wskazuje na to, że przedmiotowy produkt leczniczy nie spełnia wymagania dla parametru „*odporność tabletek niepowlekanych na ścieranie*”.

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 Viglita (*Vildagliptinum*), 50mg, tabletki, w związku z wydaną przez Głównego Inspektora Farmaceutycznego decyzją z dnia 19 stycznia 2023 r., znak: IWJP.5451.22.2023.MST.2, został przekazany przez podmiot odpowiedzialny Zentiva k.s. z siedzibą w Pradze, Republika Czeska, 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 *odporność tabletek niepowlekanych na ścieranie*, czego konsekwencją było orzeczenie o niespełnianiu przez przedmiotowy produkt leczniczy przewidzianych dla niego wymagań jakościowych.

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.

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 obligatoryjnego 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 *odporność tabletek niepowlekanych na ścieranie*, wykazując, że tabletki po badaniu były pokruszone. Ocena produktu jako nieodpowiadającego wymaganiom w parametrze *„odporność tabletek niepowlekanych na ścieranie”* została także potwierdzona przez EDQM. 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.

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

OTRZYMUJĄ:

1. **Strona:** Zentiva k.s., U kabelovny 130, Dolní Měcholupy, 102 37 Praga 10, Republika Czeska

Do wiadomości:

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

a/a