



NNJ.5453.33.2026.RPY.3

DECYZJA NR 31/WC/ZW/2026

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 2026 r. poz. 612) oraz art. 104 § 1-2 i art. 108 § 1 ustawy z dnia 14 czerwca 1960 r. - Kodeks postępowania administracyjnego (Dz. U. z 2025 r. poz. 1691)

GŁÓWNY INSPEKTOR FARMACEUTYCZNY

1) wycofuje z obrotu na terenie całego kraju produkt leczniczy o nazwie:

Tullex, *Methotrexatum*, 20 mg; roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce;

1 amp. -strzyk. 0,533 ml nr GTIN 05995327187167;

4 amp. -strzyk. 0,533 ml nr GTIN 05995327187174;

12 amp. -strzyk. 0,533 ml nr GTIN 05995327187181;

w zakresie następujących serii:

seria numer 253725, termin ważności 06.2027;

seria numer 253723, termin ważności 06.2027;

podmiot odpowiedzialny: Egis Pharmaceuticals PLC z siedzibą w Budapeszcie, Węgry;

nr pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 26845,

2) zakazuje wprowadzania do obrotu wskazanej powyżej serii produktu;

3) niniejszej decyzji nadaje rygor natychmiastowej wykonalności.

UZASADNIENIE

Główny Inspektor Farmaceutyczny decyzją z dnia 11 marca 2026 r. nr 3/WS/2026, wstrzymał obrót produktem leczniczym o nazwie Tullex, *Methotrexatum*, 20 mg; roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce;

1 amp. -strzyk. 0,533 ml nr GTIN 05995327187167;

4 amp. -strzyk. 0,533 ml nr GTIN 05995327187174;

12 amp. -strzyk. 0,533 ml nr GTIN 05995327187181;

w zakresie następujących serii:

- seria numer 253725, termin ważności 06.2027;
- seria numer 253723, termin ważności 06.2027,

na terytorium całego kraju z uwagi na uzasadnione podejrzenie wystąpienia wady jakościowej. Uzasadnione podejrzenie wystąpienia wady jakościowej wynikało z przekazanej do Głównego Inspektora Farmaceutycznego z ramienia podmiotu odpowiedzialnego informacji o uzyskaniu wyniku poza specyfikacją (OOS) w długoterminowym badaniu stabilności (*on-going*) produktu leczniczego Tullex, *Methotrexatum*, 20 mg; roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce dla serii o numerze 253725, termin ważności: 06.2027. Po 6 miesiącach trwania badań stabilności, podczas testu sterylności zaobserwowano wzrost drobnoustrojów. Wyniki badań laboratoryjnych nie były jeszcze potwierdzone. Seria przedmiotowego produktu leczniczego o numerze 253723, termin ważności: 06.2027, również była uważana za potencjalnie zagrożoną, ponieważ obie serie zostały napełnione z tego samego roztworu pierwotnego (*in bulk*).

Następnie, pismem z dnia 20 marca 2026 r. (znak: NNJ.540.34.2026.RPY.1), Główny Inspektor Farmaceutyczny zwrócił się do podmiotu odpowiedzialnego celem m.in. uzyskania informacji, czy postępowanie wyjaśniające zostało zakończone i czy wynik OOS został potwierdzony, jaka była przyczyna źródłowa stwierdzonej niezgodności i jaki jest jej wpływ na inne serie przedmiotowego produktu leczniczego.

Pismem z dnia 2 kwietnia 2026 r. (data wpływu: 2 kwietnia 2026 r.) wraz z załącznikami, strona przedstawiła m.in. następujące, dalsze wyjaśnienia w sprawie:

- postępowanie w sprawie przedmiotowej niezgodności zostało zakończone. Wynik OOS dla testu sterylności dla serii o numerze 253725 w punkcie badania stabilności po 6 miesiącach uznaje się za potwierdzony;
- wraz z dochodzeniem w laboratorium zewnętrznym, przeprowadzono dochodzenie w zakładzie produkcyjnym. Podczas dochodzenia oceniono wszystkie potencjalne przyczyny, które mogły spowodować zanieczyszczenie produktu w wyniku czynności wykonywanych podczas wytwarzania. Wszystkie kontrole procesu, monitorowanie środowiska, dane APS

i wyniki szczelności zamknięć pojemników potwierdzają, że proces aseptyczny pozostał pod kontrolą;

- nie znaleziono dowodów na uchybienia pochodzące z czynności wykonywanych przez laboratorium podczas badań sterylności, jednak stwierdzono też, że nie można wykluczyć potencjalnego zanieczyszczenia mikrobiologicznego próbki podczas jej przetwarzania w laboratorium;
- przeprowadzono dodatkowy test sterylności na 20 jednostkach serii 253725. Wszystkie jednostki przeszły test sterylności pomyślnie;
- ocena wpływu na produkt wykazała, że nie ma oznak wewnętrznego zanieczyszczenia produktu i że wszystkie zwolnione produkty są uważane za bezpieczne, bez dowodów na systemowe problemy produkcyjne i stwierdza się znikomy wpływ na jakość produktu lub bezpieczeństwo pacjenta;
- przedmiotową niezgodność uznaje się za odosobnione, indywidualne zdarzenie związane z laboratorium, bez dowodów na systemowe problemy produkcyjne, a na podstawie oceny ryzyka dla serii 253725 utrzymuje się niewielkie, resztkowe ryzyko;
- podmiot odpowiedzialny rekomenduje wycofanie serii przedmiotowego produktu leczniczego o numerze 253725, termin ważności 06.2027 oraz przywrócenie do obrotu serii o numerze 253723, termin ważności: 06.2027, która również została wstrzymana przez Głównego Inspektora Farmaceutycznego decyzją nr 3/WS/2026 z dnia 11 marca 2026 r., napętnionej z tego samego roztworu pierwotnego (*in bulk*), ponieważ na podstawie przeprowadzonego postępowania nie stwierdzono wpływu niezgodności na tę serię.

Jednocześnie w przekazanym przez stronę raporcie z postępowania wyjaśniającego *NC-17394 OOS Phase 2 sterility MTX 253725 T6 Manufacturing investigation v1 [Effective]*, w sekcji „Ocena/wnioski dotyczące wpływu na produkt i jego bezpieczeństwo” wskazano m.in., że po zidentyfikowaniu przyczyny źródłowej, zwrócono się do Działu Nadzoru nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii o raport z oceny medycznej i wynika z niego, że ogólne ryzyko dla pacjentów oceniono jako prawdopodobnie niskie ze względu na podskórną drogę podania i brak zgłoszonych przypadków. W raporcie zaznaczono jednak, że nie można całkowicie wykluczyć możliwości zakażenia. W związku z tym niezgodność pozostaje istotna z medycznego punktu widzenia i wymaga odpowiedniego dochodzenia oraz podjęcia działań naprawczych zgodnie z GMP. Na podstawie wszystkich badań i ocen uznano się za wysoce nieprawdopodobne, aby jakikolwiek organizm miał bezpośredni kontakt z produktem w zakładzie produkcyjnym. Dlatego wszystkie zwolnione produkty są uważane za

bezpieczne. Jednakże w przypadku serii o numerze 253725 istnieje niewielkie ryzyko, ponieważ badania sterylności nigdy nie pozwalają z całą pewnością wykluczyć przyczyny źródłowej. Ze względu na to, że seria 253723 została napełniona tego samego dnia i pochodzi z tego samego roztworu pierwotnego (*in bulk*), seria ta jest obciążona takim samym ryzykiem.

W toku dalszego postępowania, pismem z dnia 10 kwietnia 2026 r. (znak: NNJ.540.34.2026.RPY.2), Departament Nadzoru Farmaceutycznego Głównego Inspektoratu Farmaceutycznego zwrócił się do Departamentu Inspekcji Głównego Inspektoratu Farmaceutycznego z prośbą o opinię w sprawie.

Ponadto za pośrednictwem skrzynki *rapidalert* Główny Inspektor Farmaceutyczny prowadził w sprawie korespondencję e-mail z organem holenderskim (*Health and Youth Care Inspectorate Ministry of Health, Welfare and Sport*), (wiadomości e-mail z dni: 13 kwietnia 2026 r., 21 kwietnia 2026 r., 23 kwietnia 2026 r., 7 maja 2026 r. i 8 maja 2026 r.). Główny Inspektor Farmaceutyczny uzyskał z organu holenderskiego potwierdzenie, że postępowanie wyjaśniające w niniejszej sprawie zostało zakończone, a odpowiednie działania naprawczo-zapobiegawcze zostały zaimplementowane. Organ holenderski dostarczył ponadto zaktualizowany (data aktualizacji: 24 kwietnia 2026 r.) raport z postępowania wyjaśniającego u wytwórcy, w którym wytwórca potwierdził rekomendację do wycofania serii przedmiotowego produktu leczniczego o numerze 253725, termin ważności 06.2027 oraz przywrócenia do obrotu serii o numerze 253723, termin ważności: 06.2027. Jednocześnie w raporcie wskazano, że w momencie zwolnienia produktu do obrotu obie powyższe serie spełniały wymagania zawarte w dokumentacji rejestracyjnej. W przypadku serii o numerze 253723 nie przeprowadzono dodatkowych badań sterylności i nie wydano nowego Certyfikatu Analizy (CoA) w związku z czym Certyfikat Analizy wydany przy zwolnieniu tej serii do obrotu pozostaje ważny.

Pismem z dnia 27 kwietnia 2026 r. (znak: IPS.540.12.2026.AB.2) Departament Inspekcji w GIF przekazał do Departamentu Nadzoru Farmaceutycznego w GIF opinię w sprawie, w której wskazano, że wynik poza specyfikacją w badaniu jałowości dla serii 253725 został potwierdzony, nie stwierdzono błędu laboratoryjnego, którego przyczyną byłyby okoliczności określone w aktualnych wymaganiach Farmakopei Europejskiej monografia 2.6.1., a wytwórca nie określił przyczyny pierwotnej otrzymania wyniku OOS, w związku z czym operowanie stwierdzeniem „niewielkie ryzyko resztkowe” wydaje się budzić wątpliwości i nie zapewniać bezpieczeństwa pacjenta w związku z ryzykiem podania niejałowego produktu leczniczego. W powyższej opinii zawarte zostało stanowisko, zgodnie z którym, podmiot odpowiedzialny nie dostarczył odpowiednich dowodów, a co za tym idzie nie ma podstaw do stwierdzenia, że serie 253725 oraz seria 253723 (wytwarzane z tego samego produktu *in bulk*) przedmiotowego produktu leczniczego są bezpieczne dla pacjenta w zakresie parametru *sterylność*.

Pismem z dnia 29 kwietnia 2026 r. (data wpływu do kancelarii urzędu: 29 kwietnia 2026 r.) strona ponownie zwróciła się Głównego Inspektora Farmaceutycznego o przychylne rozpatrzenie prośby zawartej w piśmie z dnia 2 kwietnia 2026 r.

Główny Inspektor Farmaceutyczny, pismem z dnia 15 maja 2026 r. (znak: NNJ.540.34.2026.RPY.3), poinformował podmiot odpowiedzialny, że nie znajduje uzasadnienia dla ograniczenia przedmiotowej wady jakościowej jedynie do serii o numerze 253725.

Pismem z dnia 1 czerwca 2026 r. (data wpływu do kancelarii urzędu: 1 czerwca 2026 r.), wraz z załącznikiem, strona poinformowała Głównego Inspektora Farmaceutycznego, że w porozumieniu z wytwórcą, biorąc pod uwagę stanowisko polskiego organu, a także ze względu na priorytetowe traktowanie bezpieczeństwa pacjenta, podmiot odpowiedzialny wycofa z obrotu w Polsce serię o numerze 253725 oraz serię o numerze 253723 przedmiotowego produktu leczniczego, ponieważ ich zgodność z wymogami sterylności nie może zostać jednoznacznie wykazana.

W oparciu o ustalony w sposób opisany powyżej stan faktyczny Główny Inspektor Farmaceutyczny zważył następujące okoliczności.

Zgodnie z art. 122 ust. 1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. – Prawo farmaceutyczne (dalej również jako: „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 fakt niespełnienia przewidzianych dla produktu leczniczego wymagań jakościowych dla parametru *sterylność* uzyskany po 6 miesiącach badań stabilności dla serii o numerze 253725, termin ważności 06.2027, został zgłoszony i potwierdzony przez stronę. Jednocześnie, mając na uwadze:

- brak jednoznacznie udowodnionej przyczyny otrzymania wyniku OOS;
- rekomendację strony do wycofania z obrotu serii produktu gotowego o numerze 253725 i 253723, ponieważ ich zgodność z wymogami sterylności nie może zostać jednoznacznie wykazana;
- fakt, że seria przedmiotowego produktu gotowego o numerze 253723, termin ważności 06.2027 została wytworzona z tej samej serii roztworu pierwotnego (*in bulk*) co seria o numerze 253725, termin ważności 06.2027 i nie były dla niej prowadzone osobne badania stabilności, przez co seria o numerze 253725 pozostaje reprezentatywną dla serii 253723 w zakresie badań stabilności;

- opinię Departamentu Inspekcji, zgodnie z którą nie ma podstaw do stwierdzenia, że serie 253725 oraz seria 253723 (wytwarzane z tego samego produktu *in bulk*) produktu leczniczego Tullex, (*Methotrexatum*), 20 mg; roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce są bezpieczne dla pacjenta w zakresie parametru sterylność;
- zapisy zawarte w otrzymanym raporcie z postępowania wyjaśniającego przeprowadzonego u wytwórcy *NC-17394 OOS Phase 2 sterility MTX 253725 T6 Manufacturing investigation v1 [Effective]*, w sekcji „Ocena/wnioski dotyczące wpływu na produkt i jego bezpieczeństwo”, wskazujące, że ze względu na to, że seria o numerze 253723 została napełniona tego samego dnia i pochodzi z tego samego roztworu pierwotnego (*in bulk*), seria ta jest obciążona takim samym ryzykiem jak seria 253725,

Główny Inspektor Farmaceutyczny nie znajduje uzasadnienia, aby zakres stwierdzonej wady jakościowej ograniczyć jedynie do serii o numerze 253725, termin ważności 06.2027.

Należy podkreślić, że długoterminowe badania stabilności służą monitorowaniu jakości produktu leczniczego w całym okresie ważności serii w warunkach, które zostały zarejestrowane dla danego produktu i są wskazaniem dla pacjenta, jak ten produkt leczniczy należy przechowywać, aby utrzymał właściwą jakość, był skuteczny i bezpieczny. Strona nie przedstawiła dowodów umożliwiających jednoznaczne przypisanie wyniku do przyczyn analitycznych. W konsekwencji wynik OOS pozostaje wiążącym dowodem niespełnienia zatwierdzonych wymagań jakościowych w okresie ważności w zarejestrowanych warunkach przechowywania, a organ nie ma podstaw do przyjęcia, że jakość serii objętych postępowaniem jest zapewniona przez cały okres ich ważności.

Wobec powyższego Główny Inspektor Farmaceutyczny uznał, że opisana powyżej wada jakościowa produktu leczniczego Tullex, *Methotrexatum*, 20 mg; roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce w zakresie następujących serii:

- seria numer 253725, termin ważności 06.2027;
- seria numer 253723, termin ważności 06.2027;

została potwierdzona. Wystąpiła zatem przesłanka wycofania produktu leczniczego z obrotu, o której mowa w art. 122 ust. 1 u.p.f., w zakresie ww. serii.

Odnosząc się do pkt 3 sentencji niniejszej decyzji, Główny Inspektor Farmaceutyczny wskazuje, że zgodnie z art. 108 § 1 kodeksu 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 wystąpienie realnego ryzyka dla zdrowia jest w ocenie organu oczywiste. Stwierdzone zanieczyszczenie mikrobiologiczne produktu leczniczego do wstrzykiwań jest sytuacją mogącą powodować bezpośrednio negatywne konsekwencje zdrowotne dla pacjentów. Podkreślenia ponadto wymaga, że produkt leczniczy Tullex, *Methotrexatum*, 20 mg; roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce jest stosowany u pacjentów z chorobami autoimmunologicznymi, często z zaburzoną odpornością, a zgodnie z zapisami zawartymi w ulotce dołączonej do opakowania substancja czynna - *Methotrexatum*, zawarta w przedmiotowym produkcie leczniczym zmniejsza aktywność układu immunologicznego (mechanizm obronny organizmu) i może zwiększać podatność na zakażenia, co znacząco podnosi ryzyko konsekwencji zdrowotnych ewentualnego zanieczyszczenia mikrobiologicznego.

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).

Ponadto, zgodnie z art. 40 rozporządzenia delegowanego Komisji (UE) 2016/161 z dnia 2 października 2015 r. uzupełniającego dyrektywę 2001/83/WE Parlamentu Europejskiego i Rady przez określenie szczegółowych zasad dotyczących zabezpieczeń umieszczanych na opakowaniach produktów leczniczych stosowanych u ludzi, posiadacz pozwolenia na dopuszczenie do obrotu lub – w przypadku importu równoległego lub dystrybucji równoległej produktów leczniczych opatrzonych równoważnym niepowtarzalnym identyfikatorem do celów zgodności z art. 47a dyrektywy 2001/83/WE – osoba odpowiedzialna za wprowadzenie tych produktów leczniczych do obrotu podejmuje niezwłocznie następujące działania:

a) zapewnia wycofanie niepowtarzalnego identyfikatora produktu leczniczego, który ma być wycofany, z każdego krajowego lub ponadnarodowego systemu obsługującego terytorium państwa członkowskiego lub państw członkowskich, w których ma miejsce wycofanie;

b) jeżeli niepowtarzalny identyfikator produktu leczniczego, który został skradziony, jest znany, zapewnia wycofanie go z każdego krajowego lub ponadnarodowego systemu, w którym informacja o tym produkcie jest przechowywana;

c) w systemach, o których mowa w lit. a) i b), oznacza dany produkt odpowiednio jako wycofany lub skradziony.

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. 259), 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/

OTRZYMUJA:

1. **Strona:** Strona/podmiot odpowiedzialny: Egis Pharmaceuticals PLC; Keresztúri út 30-38; 1106 Budapeszt; Węgry

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;
- ad acta