



NNJ.5452.11.2023.MRO.2

### **DECYZJA NR 12/2023/W**

Na podstawie art. 162 § 1 pkt 1 ustawy z dnia 14 czerwca 1960 r. - Kodeks postępowania administracyjnego (Dz. U. z 2023 r. poz. 775, z późn. zm.) w związku z 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 2022 r. poz. 2301, z późn. zm.)

### **GŁÓWNY INSPEKTOR FARMACEUTYCZNY**

po przeprowadzeniu wszczętego z urzędu postępowania administracyjnego w przedmiocie stwierdzenia wygaśnięcia decyzji

#### **stwierdza wygaśnięcie jako bezprzedmiotowej w całości**

decyzji Głównego Inspektora Farmaceutycznego z dnia 12 października 2023 r., Nr 12/2023, w przedmiocie wstrzymania obrotu produktem leczniczym:

Clotidal MAX (Clotrimazolum), tabletki dopochwowa, 500 mg, opakowanie 1 tabletki, GTIN 05909991460907, podmiot odpowiedzialny: US Pharmacia sp. z o.o. z siedzibą we Wrocławiu

### **UZASADNIENIE**

Pismem z dnia 4 listopada 2022 r. podmiot odpowiedzialny dla produktu leczniczego Clotidal MAX (Clotrimazolum), tabletki dopochwowa, 500 mg US Pharmacia sp. z o.o. z siedzibą we Wrocławiu, poinformował Głównego Inspektora Farmaceutycznego o pierwszym wprowadzeniu przedmiotowego produktu leczniczego do obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej. Pierwsze wprowadzenie miało miejsce 14 października 2022 r., po uzyskaniu pozwolenia nr 26549 na dopuszczenie do obrotu zgodnie z decyzją nr UR/RD/0365/21 z dnia 28 lipca 2021 r.

Decyzją z dnia 12 grudnia 2022 r. znak: IWJP.5451.550.2022.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 15 lutego 2023 r. za pośrednictwem elektronicznej skrzynki [jakosc@gif.gov.pl](mailto:jakosc@gif.gov.pl) do Głównego Inspektora Farmaceutycznego został przekazany protokół z badania przeprowadzonego przez Narodowy Instytut Leków na przekazanej przez podmiot odpowiedzialny próbie ww. produktu leczniczego pochodzącej z serii numer 01102382, 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 „wygląd”.

W wyniku prowadzonego w ramach działań nadzorczych dochodzenia, Główny Inspektor Farmaceutyczny uznał, że:

- w okresie od pierwszego wprowadzenia do obrotu do dnia 21 lutego 2023 r. nie zarejestrowano żadnych reklamacji z rynku;
- przegląd prób archiwalnych serii: 01102382, 01092382, 01122382 nie wykazał uszkodzeń powierzchni tabletek;
- przegląd procesu wytwarzania produktu gotowego luzem, z którego została wytworzona seria 01102382, oraz procesu jego pakowania, nie wykazał żadnych niezgodności;
- dokumentacja dla materiałów wyjściowych, warunków transportu, magazynowania i warunków środowiskowych jest zgodna z zatwierdzonymi wymaganiami;
- nie było żadnych odchyień w trakcie kontroli IPC;
- zakres IPC dla twardości tabletek założony na poziomie 120 - 160 N jest dla tego produktu optymalny;
- **nie została ustalona przyczyna powstania niezgodności stwierdzona przez Narodowy Instytut Leków.**

Z uwagi na brak jednoznacznych dowodów potwierdzających skuteczność i bezpieczeństwo stosowania produktu leczniczego, negatywny wynik w parametrze „wygląd” uzyskany przez OMCL został uznany za podstawę do powzięcia przez Głównego Inspektora Farmaceutycznego uzasadnionego podejrzenia co do niespełniania przez ten produkt ustalonych dla niego wymagań jakościowych. W konsekwencji organ decyzją z dnia 12 października 2023 r. Nr 12/2023 wstrzymał obrót produktem leczniczym Clotidal MAX (Clotrimazolum), tabletki dopochwowa, 500 mg, opakowanie 1 tabletki, GTIN 05909991460907.

Po wstrzymaniu obrotu przedmiotowym produktem leczniczym Główny Inspektor Farmaceutyczny przeprowadził postępowanie wyjaśniające w celu potwierdzenia bądź wykluczenia

wystąpienia wady jakościowej, ustalenia jej faktycznego charakteru, przyczyny powstania oraz zakresu występowania.

W ramach postępowania wyjaśniającego Główny Inspektor Farmaceutyczny pismem z dnia 13 października 2023 r., znak NNJ.540.30.2023.MRO.1 zwrócił się do podmiotu odpowiedzialnego o przedstawienie dowodów potwierdzających spełnienie wymagań jakościowych przedmiotowego produktu leczniczego.

W piśmie z dnia 2 listopada 2023 r. podmiot odpowiedzialny przedstawił dodatkowe wyjaśnienia w formie protokołu z postępowania wyjaśniającego wytwórcy Mako Pharma sp. z o.o. zakończonego w dniu 20 października 2023 r oraz wniósł o ponowne rozpatrzenie sprawy znak NNJ.5452.7.2023 zakończonej Decyzją GIF Nr 12/2023 wstrzymującą w obrocie produkt leczniczy Clotidal Max w zakresie wszystkich serii.

Na podstawie przedstawionych dowodów Główny Inspektor Farmaceutyczny ustalił następujące okoliczności:

- w ponownym badaniu próby archiwalnej o numerze serii 01102382 stwierdzono uszkodzenie 2 tabletek, jednak wielkość uszkodzenia nie przekraczała 1mm;
- przegląd dokumentacji wytwarzania reklamowanej serii nie wykazał odchyłeń zarówno na etapie sporządzania granulatu jak i tabletkowania oraz pakowania. Wydajności procesu wytwarzania tabletek oraz pakowania wszystkich wprowadzonych do obrotu serii, były zgodne z założonymi;
- w trakcie kontroli IPC nie było żadnych odchyłeń;
- badana przez NIL seria 01102382 została wytworzona z granulatu o najniższej, w porównaniu z pozostałymi wprowadzonymi do obrotu seriami, zawartości wody tj.: 0,8% oraz najniższą średnią twardością tabletek;
- zawartość wody w granulacie ma kluczowe znaczenie dla jakości uzyskiwanych tabletek;
- **tym samym ustalono, że prawdopodobną przyczyną niezgodności stwierdzonej przez NIL mogła być zwiększona podatność tabletek na uszkodzenia mechaniczne, wynikająca z niższej zawartości wody w granulacie w połączeniu z parametrami twardości tabletek na dolnym poziomie limitu;**
- jako działanie zapobiegawcze zaplanowano wprowadzenie dolnego limitu zawartości wody w granulacie na poziomie nie mniejszym niż 0,9%. W kontroli IPC zawartości wody w granulacie ograniczona jest jedynie górnym limitem, który wynosi obecnie max.2%;

- w okresie od pierwszego wprowadzenia do dnia 20 października 2023 r. nie zarejestrowano żadnych reklamacji z rynku;

W piśmie z dnia 17 listopada 2023 r. strona przedstawiła podsumowanie dodatkowego postępowania wyjaśniającego z udziałem wytwórcy produktu-Mako Pharma sp. z o.o., mającego na celu ustalenie przyczyn powstania wad jakościowych tabletek z defektem w postaci ukruszonych brzegów lub odpadnięcia fragmentu tabletki.

Na podstawie przedstawionych dowodów Główny Inspektor Farmaceutyczny ustalił, że:

- walidacja procesu oraz kwalifikacja tabletkarki przebiegały prawidłowo;
- zapisy wytworzenia serii były prawidłowe;
- kontrola wyglądu tabletek, przeprowadzona na wszystkich etapach wytwarzania nie wykazała żadnych odchyłeń;
- w okresie od pierwszego wprowadzenia do dnia 13 listopada 2023 r. nie zarejestrowano żadnych reklamacji;
- w okresie od pierwszego wprowadzenia do dnia 13 listopada 2023 r. nie zarejestrowano żadnych zgłoszeń działań niepożądanych;
- wykluczono na podstawie badań długoterminowego przechowywania, wystąpienie wady ukrytej produktu, objawiającej się wieczkowaniem tabletek;
- teoretyczna masa tabletki wynosi ok. 1700 mg;
- w dniu 11 maja 2023 r. przeprowadzono audyt Wytwórcy Kontraktowego. Audyt potwierdził spełnienie wymagań Dobrej Praktyki Wytwarzania;
- wprowadzone do obrotu serie produktu leczniczego Clotidal Max zostały wytworzone z wykorzystaniem granulatu o zawartości wody zgodnej z zatwierdzoną dokumentacją rejestracyjną.

W ramach przeprowadzonego postępowania wyjaśniającego organ ustalił, że serie przedmiotowego produktu leczniczego są dostępne w obrocie na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej. Ustalono ponadto, że w latach 2022-2023 do Głównego Inspektoratu Farmaceutycznego nie wpłynęły żadne reklamacje ani zgłoszenia podejrzenia wady jakościowej dla produktu leczniczego.

W dniu 23 listopada 2023 r. Główny Inspektor Farmaceutyczny opierając się na dotychczas zebranych materiale dowodowym, wszczął postępowanie w przedmiocie stwierdzenia wygaśnięcia decyzji GIF z dnia 12 października 2023 r., znak: NNJ.5452.7.2023.MRO.2, wstrzymującej na terenie

całego kraju obrót produktem leczniczym o nazwie Clotidal MAX (Clotrimazolum), tabletki dopochwowa, 500 mg, opakowanie 1 tabletki, GTIN 05909991460907, jako bezprzedmiotowej w całości.

Tym samym pismem Główny Inspektor Farmaceutyczny poinformował stronę o zakończeniu postępowania dowodowego w sprawie oraz o możliwości wypowiedzenia się co do zgromadzonych w postępowaniu materiałów i dowodów oraz co do zgłoszonych żądań – we wskazanym przez organ terminie.

Strona nie składała dalszych wyjaśnień w sprawie.

W tak ustalonym stanie faktycznym Główny Inspektor Farmaceutyczny zważył co następuje.

Zgodnie z dyspozycją art. 162 § 1 pkt 1 k.p.a. organ administracji publicznej, który wydał decyzję w pierwszej instancji, stwierdza jej wygaśnięcie, jeżeli decyzja stała się bezprzedmiotowa, a stwierdzenie wygaśnięcia takiej decyzji nakazuje przepis prawa albo gdy leży to w interesie społecznym lub w interesie strony.

Zgodnie natomiast z art. 121 ust. 1 i 2 u.p.f., właściwy organ Państwowej Inspekcji Farmaceutycznej wstrzymuje obrót produktem leczniczym m.in. w przypadku, gdy istnieje uzasadnione podejrzenie niespełniania przez ten produkt ustalonych dla niego wymagań jakościowych. Natomiast w przypadku potwierdzenia tego uzasadnionego podejrzenia Główny Inspektor Farmaceutyczny jest zobligowany do wycofania tego produktu z obrotu lub zakazu wprowadzania go do obrotu – zgodnie z dyspozycją art. 122 ust. 1 u.p.f. Decyzja o wstrzymaniu obrotu produktem leczniczym ma zatem charakter zabezpieczający i służy temu, aby uchronić pacjentów przed potencjalnymi negatywnymi skutkami stosowania produktów leczniczych, co do których istnieje podejrzenie wystąpienia wady jakościowej – na czas, który jest niezbędny do przeprowadzenia przez właściwe organy postępowania wyjaśniającego, które wystąpienie takiej wady jakościowej potwierdzi bądź wykluczy. W przypadku potwierdzenia wystąpienia wady jakościowej zastosowanie znajduje art. 122 ust. 1 u.p.f., który zobowiązuje Głównego Inspektora Farmaceutycznego do przeprowadzenia postępowania administracyjnego w przedmiocie wycofania produktu leczniczego z obrotu. Natomiast w przypadku wykluczenia wystąpienia wady jakościowej konieczne jest wyeliminowanie z obrotu prawnej decyzji o wstrzymaniu obrotu.

W toku postępowania wyjaśniającego dotyczącego podejrzenia wystąpienia wady jakościowej produktu leczniczego Clotidal MAX (Clotrimazolum), tabletki dopochwowa, 500 mg, Główny Inspektor Farmaceutyczny dokonał ustaleń, które pozwoliły na potwierdzenie, że stwierdzona przez Narodowy Instytut Leków niezgodność ma charakter incydentalny oraz jednocześnie na wykluczenie tej wady w odniesieniu do pozostałych serii produktu leczniczego. Zidentyfikowana została bowiem przyczyna

wystąpienia wyniku poza specyfikacją w odniesieniu do kwestionowanego parametru, którą było zastosowanie do wytworzenia tabletek, granulatu o niższej wilgotności (choć wciąż zgodnej z zatwierdzoną dokumentacją rejestracyjną), co w konsekwencji wpłynęło na obniżenie ich odporności na uszkodzenia mechaniczne. Zasięg występowania tej przyczyny został ograniczony do jednej tylko serii produktu leczniczego objętego postępowaniem wyjaśniającym, co zostało dodatkowo potwierdzone następczym przeglądem pozostałych serii zabezpieczonych na podstawie decyzji o wstrzymaniu obrotu.

Główny Inspektor Farmaceutyczny uznał, że zaobserwowane niewielkie odprysnięcia brzegów tabletek (teoretyczna masa tabletki wynosi 1700 mg), nie mają istotnego wpływu na dawkę terapeutyczną, a tym samym nie mają wpływu na skuteczność i bezpieczeństwo stosowania leku.

Powyższe okoliczności przesądzają w ocenie Głównego Inspektora Farmaceutycznego, że decyzja z dnia 12 października 2023 r., Nr 12/2023 w przedmiocie wstrzymania obrotu produktem leczniczym Clotidal MAX (Clotrimazolom), tabletki dopochwowa, 500 mg na terenie całego kraju stała się bezprzedmiotowa w całości. W zakresie, w jakim dotyczy ona serii produktów leczniczych, które mogą być przedmiotem obrotu, odpadła bowiem przesłanka wydania rozstrzygnięcia zabezpieczającego. Wobec tych serii wykluczono bowiem wystąpienie wady jakościowej, co skutkuje brakiem konieczności prowadzenia dalszego postępowania wyjaśniającego, jak również brakiem konieczności wycofania tych serii z obrotu.

Stwierdzenie wygaśnięcia decyzji w przedmiocie wstrzymania obrotu produktem leczniczym w przypadku wykluczenia wystąpienia wady jakościowej jest w sposób oczywisty uzasadnione zarówno interesem strony (która uzyska bezpośrednią korzyść ekonomiczną z przywrócenia obrotu tym produktem), jak również interesem społecznym rozumianym jako interesem pacjentów, którzy będą mogli korzystać z tego produktu leczniczego.

Spełnione zostały zatem obie przesłanki, o których mowa w art. 162 § 1 pkt 1 k.p.a. i zasadne jest stwierdzenie wygaśnięcia decyzji z dnia 12 października 2023 r., Nr 12/2023 w przedmiocie wstrzymania obrotu produktem leczniczym Clotidal MAX (Clotrimazolom), tabletki dopochwowa, 500 mg na terenie całego kraju w całości.

Mając na uwadze powyższe względy Główny Inspektor Farmaceutyczny rozstrzygnął zgodnie z osnową niniejszej decyzji.

## 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.

Ponadto na podstawie art. 52 § 3 ustawy z dnia 30 sierpnia 2002 r. – Prawo o postępowaniu przed sądami administracyjnymi, 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).

Zgodnie z art. 127a § 1 k.p.a. strona w trakcie biegu 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 odwołania decyzja staje się ostateczna i prawomocna.

Marcin Wójtowicz  
Dyrektor Generalny  
/podpisano elektronicznie/

### OTRZYMUJĄ:

1. **Strona:** US Pharmacia sp. z o.o., ul. Ziębicka 40, 50-507 Wrocław
2. Minister Zdrowia;
3. Prezes Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych;
4. Główny Lekarz Weterynarii;
5. Główny Inspektor Farmaceutyczny Wojska Polskiego;
6. WIF – wszyscy;
7. Narodowy Instytut Leków;
8. a/a