



NNJ.5453.39.2026.JSZY.3

DECYZJA NR 40/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 z późn. zm.) 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:

Concor Cor 5 (*Bisoprololi fumaras*), 5 mg, tabletki powlekane,

w zakresie serii

numer E211823, termin ważności: 30.11.2027, opakowanie 28 sztuk, GTIN 05909990859214,

numer E213005, termin ważności: 29.02.2028, opakowanie 56 sztuk, GTIN 05909990859221,

numer E213007, termin ważności: 31.03.2028, opakowanie 28 sztuk, GTIN 05909990859214,

podmiot odpowiedzialny: Merck sp. z o.o. z siedzibą w Warszawie,

numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 8592;

2) zakazuje wprowadzania do obrotu wskazanych powyżej serii produktu;

3) niniejszej decyzji nadaje rygor natychmiastowej wykonalności.

UZASADNIENIE

Do Głównego Inspektoratu Farmaceutycznego w dniu 15 kwietnia 2026 r. wpłynęło zgłoszenie od podmiotu odpowiedzialnego Merck sp. z o.o., z siedzibą w Warszawie, o otrzymaniu wyniku poza specyfikacją (OOS) podczas badań stabilności w 36 miesiącu przechowywania w warunkach długoterminowych dla parametru *zawartość zanieczyszczenia N-Nitroso-Bisoprolol* (NBP) w produkcie leczniczym Concor Cor 5 mg (*Bisoprololi fumaras*), tabletki powlekane, o numerze serii E211822.

Ww. seria została wyprodukowana z przeznaczeniem na rynek Republiki Słowenii, natomiast w zgłoszeniu wskazano serie z innych rynków dotknięte przedmiotowym problemem, a wśród nich

serie nr E211823, E213005 oraz E213007, wprowadzone do obrotu przez Merck sp. z o.o. na rynek Rzeczypospolitej Polskiej.

W wyniku przeprowadzonego przez wytwórcę postępowania wyjaśniającego ustalono, że przyczyną problemu jest jedna z substancji pomocniczych, od alternatywnego dostawcy, z uwagi na zawartość w niej związków chemicznych, które w szczególności przyczyniają się do powstawania NBP w gotowych tabletkach powlekanych z bisoprololu fumaranem 5 mg. Ww. substancja pomocnicza była wykorzystywana do produkcji serii podanych w zgłoszeniu wyłącznie w okresie od listopada 2022 r. do września 2023 r.

Na wezwanie Głównego Inspektora Farmaceutycznego w piśmie o znaku NNJ.540.63.2026.JSZY.1 z dnia 20 kwietnia 2026 r., podmiot odpowiedzialny w odpowiedziach z dnia 23 kwietnia 2026 r. i 24 kwietnia 2026 r. potwierdził, że wynik OOS uzyskany w 36 miesiącu badań stabilności dla dawki 5 mg nie jest reprezentatywny dla innych dawek leku Concor Cor.

Okres, w którym do wytwarzania produktu leczniczego stosowano substancję pomocniczą pochodzącą od dostawcy alternatywnego, jest ograniczony. Dostawca ten został bowiem wykluczony z grona dostawców surowca wykorzystywanego do produkcji leków zawierających bisoprololu fumaran od października 2023 r. Z tego względu serie pierwotnie wskazane przez Merck sp. z o.o. są jedynymi seriami, których dotyczy przedmiotowy problem.

Podmiot odpowiedzialny zasugerował, że ustalony na podstawie maksymalnej dawki dobowej i wdrożony limit w zarejestrowanej specyfikacji dla zawartości NBP, w przedmiotowym przypadku mógłby zostać zastąpiony limitem określonym na podstawie podejścia „Less-than-Lifetime”. Na tej podstawie wyciągnął wniosek, że nie występuje podwyższone ryzyko dla pacjentów w związku z wystąpieniem wyniku OOS.

Podmiot wskazał także, że „zawartość N-nitrozo-bisoprololu to jedyny problematyczny parametr jakościowy, dla którego uzyskano wyniki niezgodne ze specyfikacją według zarejestrowanej i aktualnej specyfikacji w trakcie trwających badań stabilności po 36 miesiącach”.

W piśmie o znaku NNJ.540.63.2026.JSZY.2 z dnia 4 maja 2026 r. Główny Inspektor Farmaceutyczny wezwał podmiot odpowiedzialny do przestania wyników badań stabilności dla parametru *zawartość zanieczyszczenia N-Nitroso-Bisoprolol*, wraz z wnioskami wynikającymi z oceny ewentualnie występującego trendu.

Z odpowiedzi podmiotu z dnia 12 maja 2026 r. wynikało, że badania stabilności nie posiadają wyników ww. parametru przy zwolnieniu serii do obrotu oraz w punkcie czasowym 12 miesięcy, z uwagi na brak określonego w tamtym czasie wymagania jakościowego. Kolejne wyniki uzyskane

w punktach czasowych 24 i 36 miesięcy przekraczają limit wprowadzony do specyfikacji jakościowej. Dodatkowo przekazano, że „ocena dostępnych danych dotyczących stabilności wskazuje, że NBP będzie dalej powstawać w okresie ważności, chociaż tempo jego powstawania wydaje się zmniejszać z czasem”.

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 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 przewidzianego dla produktu leczniczego wymagania jakościowego został zgłoszony i potwierdzony przez Merck sp. z o.o. Niezgodność, która została zidentyfikowana w badaniu stabilności prowadzonym w zarejestrowanych warunkach przechowywania, polega na przekroczeniu limitu specyfikacji jakościowej dla parametru *zawartość zanieczyszczenia N-Nitroso-Bisoprolol*. Tym samym wszystkie serie, które są reprezentowane w badaniach stabilności przez serię, dla której uzyskano wynik OOS, a także serie wytworzone analogicznie, w tym przypadku z użyciem substancji pomocniczej od alternatywnego dostawcy, nie odpowiadają ustalonym wymaganiom jakościowym w rozumieniu art. 122 ust. 1 u.p.f.

Strona oceniła ryzyko dla pacjenta związane z uzyskanymi wynikami OOS, odnosząc się do szczególnej sytuacji, w której przedmiotowy problem dotyczy serii występujących w obrocie wyłącznie w ograniczonym czasie. Podmiot zasugerował możliwość przyjęcia innego niż zarejestrowany limitu dla zawartości *N-Nitroso-Bisoprolol*, który to dopuszczałby uzyskane w dotychczasowych badaniach wyniki jako zgodne.

Niezależnie od przedstawionych wniosków, organ wskazuje, że obowiązujące dla produktu leczniczego wymagania jakościowe wynikają z zatwierdzonej dokumentacji rejestracyjnej, a ich niespełnienie stanowi podstawę działania Głównego Inspektora Farmaceutycznego na podstawie art. 122 ust. 1 u.p.f. Ewentualna zmiana limitów/specyfikacji jakościowej może nastąpić wyłącznie w trybach przewidzianych dla zmian porejestracyjnych i dotyczy wszystkich serii danego produktu leczniczego.

W Charakterystyce Produktu Leczniczego Concor Cor 5 (*Bisoprololi fumaras*), 5 mg, tabletki powlekane, wskazano, że „Leczenie bisoprololem jest na ogół leczeniem długotrwałym”. Zatem, w przedmiotowym przypadku podczas określania bezpiecznego dla pacjenta limitu danego

zanieczyszczenia, konieczne jest uwzględnienie faktu, że terapia o charakterze długoterminowym nie pozwala na skorzystanie z podejścia „Less-than-Lifetime”. Pomimo zawężenia zasięgu problemu do trzech serii wprowadzonych na rynek RP, a tym samym określonego czasu ich spożycia (na podstawie okresu ważności), w przypadku braku działań GIF opisanych w osnowie niniejszej decyzji, pacjent przyjmujący je pozostawałby w ciągu kolejnych dwóch lat w narażeniu na spożywanie leku z zawartością *N-Nitroso-Bisoprolol* przekraczającą dopuszczalny jej limit, gdyż zgłoszony wynik OOS dla zawartości NBP uzyskano w 36 miesiącu trwania badań stabilności, przy całkowitym okresie ważności wynoszącym 5 lat.

Dodatkowo, prognozowanie zawartości NBP na koniec tego okresu – dla serii zawierających substancję pomocniczą od alternatywnego dostawcy – opiera się wyłącznie na dwóch punktach czasowych, przy jednoczesnym braku danych wyjściowych zawartości NBP po wytworzeniu serii. Tak więc ilość danych służących do oceny trendu i prognozy zachowania ww. zanieczyszczenia w przedmiotowych seriach leku Concor Cor 5 (*Bisoprololi fumaras*), 5 mg, tabletki powlekane, jest w ocenie organu niewystarczająca do wyciągnięcia statystycznych wniosków w zakresie dalszego przyrostu NBP w czasie, a przekazana przez podmiot odpowiedzialny ocena tempa przyrostu *N-Nitroso-Bisoprolol* jest obarczona wysoką niepewnością.

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 on właściwą jakość, był skuteczny i bezpieczny. Stwierdzenie wyniku poza specyfikacją w toku takich badań oznacza, że dla danej serii, a także innych serii, nie można potwierdzić utrzymania jakości w okresie ważności przy zarejestrowanych warunkach przechowywania.

Jednocześnie, zidentyfikowana przyczyna wyniku OOS wiąże wspólne ryzyko ze wszystkimi seriami wytworzonymi przy użyciu substancji pomocniczej od alternatywnego dostawcy.

Zgłoszone przez Stronę niespełnienie wymagania jakościowego dotyczy serii nr E211822, jednak z uwagi na zastosowanie substancji pomocniczej pochodzącej od tego samego alternatywnego dostawcy analogiczne ryzyko odnosi się również do innych serii produktu leczniczego.

W opisanych powyżej okolicznościach faktycznych Główny Inspektor Farmaceutyczny uznał za uzasadnione i konieczne wycofanie z obrotu oraz zakazanie wprowadzania do obrotu leku Concor Cor 5 (*Bisoprololi fumaras*), 5 mg, tabletki powlekane, w zakresie serii numer E211823, E213005 oraz E213007, obecnych na rynku Rzeczypospolitej Polskiej.

Odnosząc się do pkt 3 sentencji niniejszej decyzji, Główny Inspektor Farmaceutyczny wskazuje, że zgodnie z art. 108 § 1 kodeksu postępowania administracyjnego (dalej 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.

Nadanie decyzji rygoru natychmiastowej wykonalności jest w niniejszej sprawie niezbędne ze względu na ochronę zdrowia ludzkiego. Limit zawartości *N-Nitroso-Bisoprolol* określony w zatwierdzonej dokumentacji rejestracyjnej stanowi próg dopuszczalnej ekspozycji pacjenta na zanieczyszczenie nitrozoaminowe, wyznaczony w oparciu o jego potencjał mutagenny. Jego przekroczenie oznacza zatem, że ryzyko związane ze stosowaniem przedmiotowych serii przekracza poziom uznany za akceptowalny w toku procedury dopuszczenia do obrotu.

Serie objęte niniejszą decyzją pozostawały w obrocie i były wydawane pacjentom w ramach terapii przewlekłej. Dalsze pozostawienie ich w obrocie do czasu, w którym decyzja stałaby się ostateczna, oznaczałoby utrzymywanie stanu nieprzerwanej ekspozycji pacjentów na zanieczyszczenie w stężeniu przekraczającym dopuszczalny limit — a jak wynika z oświadczenia samego podmiotu odpowiedzialnego, zawartość NBP będzie w tych seriach nadal narastać. Dodatkowo, w opinii GIF, ocena trendu zachowania przedmiotowego zanieczyszczenia w ciągu kolejnych dwóch lat życia serii obarczona jest znaczącą niepewnością, co dodatkowo zwiększa ryzyko dla pacjenta w przypadku pozostawienia przedmiotowych serii w obrocie. Dlatego zwłoka w wykonaniu decyzji prowadziłaby nie tylko do utrzymania, lecz do pogłębienia stanu zagrożenia. Wykonanie decyzji dopiero po uzyskaniu przez nią ostateczności byłoby z tego względu nieadekwatne do charakteru stwierdzonego zagrożenia.

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.

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.

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. 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/

OTRZYMUJĄ:

1. **Strona:** Merck sp. z o.o., Al. Jerozolimskie 142B, 02-305 Warszawa, AE:PL-25674-46730-FUEFV-15

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
6. ad acta