



GŁÓWNY INSPEKTOR FARMACEUTYCZNY

NNJ.5453.14.2024.MRO.18

DECYZJA NR 35/WC/ZW/2025

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 2025 r. poz. 750, 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

po przeprowadzeniu wszczętego z urzędu postępowania administracyjnego w przedmiocie wycofania z obrotu i zakazu wprowadzenia do obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej produktu leczniczego Benlek, Metamizolum natricum monohydricum + Thiamini hydrochloridum + Coffeinum, tabletki, 500 mg + 38,75 mg + 50 mg, opakowanie 20 tabletek, GTIN 05909991492977, w zakresie wszystkich serii, podmiot odpowiedzialny: Solinea sp. z o.o. z siedzibą w Elizówce

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

Benlek, Metamizolum natricum monohydricum + Thiamini hydrochloridum + Coffeinum, tabletki, 500 mg + 38,75 mg + 50 mg, opakowanie 20 tabletek, GTIN 05909991492977, numer pozwolenia: 27270, podmiot odpowiedzialny: Solinea sp. z o.o. z siedzibą w Elizówce przy ul. Szafranowej 6, 21-003 Ciecierzyn, Numer KRS: 0001038630,

- w zakresie wszystkich serii;

2) zakazuje wprowadzania do obrotu na terenie całego kraju wskazanego powyżej produktu leczniczego w zakresie wszystkich serii.

3) nadaje niniejszej decyzji rygor natychmiastowej wykonalności.

UZASADNIENIE

Pismem z dnia 10 lutego 2023 r. podmiot odpowiedzialny dla produktu leczniczego Benlek, Metamizolum natricum monohydricum + Thiamini hydrochloridum + Coffeinum, tabletki, 500 mg + 38,75 mg + 50 mg, opakowanie 20 tabletek, GTIN 05909991492977, tj. Solinea sp. z o.o. z siedzibą

w Elizówce, poinformował Głównego Inspektora Farmaceutycznego o pierwszym wprowadzeniu przedmiotowego produktu leczniczego do obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej po uzyskaniu pozwolenia nr 27270 na dopuszczenie do obrotu zgodnie z Decyzją nr UR/RD/0437/22 z dnia 8 sierpnia 2022 r. Pierwsze wprowadzenie przedmiotowego produktu leczniczego miało miejsce 12 stycznia 2023 r.

Decyzją z dnia 6 marca 2023 r. znak: IWJP.5451.115.2023.MST.2, Główny Inspektor Farmaceutyczny, działając na podstawie art. 119a ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. – Prawo farmaceutyczne (zwanej dalej jako: „u.p.f.”), nakazał ww. podmiotowi odpowiedzialnemu przekazanie produktu leczniczego do badań jakościowych do Narodowego Instytutu Leków (zwanego dalej również jako: „NIL”).

W dniu 18 sierpnia 2023 r. do Głównego Inspektora Farmaceutycznego wpłynął protokół z badania przeprowadzonego przez NIL na przekazanej przez omawiany podmiot odpowiedzialny próbie produktu leczniczego, pochodzącej z serii numer 0321222, termin ważności 11.2025, w którym wskazano, że produkt ten nie spełnia przewidzianych dla niego wymagań jakościowych z uwagi na negatywny wynik badania w zakresie parametru *„Czystość chromatograficzna tiaminy chlorowodorku: każde niewyspecyfikowane zanieczyszczenie”*.

Główny Inspektor Farmaceutyczny, pismem z dnia 21 sierpnia 2023 r. o znaku NNJ.540.1.2023.MRO.1, wystąpił do podmiotu odpowiedzialnego o ustosunkowanie się do wyników badań przeprowadzonych przez NIL.

Jednocześnie pismem z dnia 21 sierpnia 2023 r. o znaku NNJ.540.1.2023.MRO.2 Główny Inspektor Farmaceutyczny przekazał do Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (zwanego dalej również jako: „URPL”) do rozpatrzenia zgodnie z kompetencjami, protokół badań NIL nr NI-0162-23 wraz z uwagami oraz zwrócił się z prośbą o przedstawienie opinii na temat bezpieczeństwa stosowania przedmiotowego leku w świetle zidentyfikowanej niezgodności.

W dniu 31 sierpnia 2023 r. do Głównego Inspektora Farmaceutycznego wpłynęło pismo podmiotu odpowiedzialnego Solinea sp. z o.o. z siedzibą w Elizówce z dnia 28 sierpnia 2023 r., w którym poinformował on o podjętych przez niego krokach w celu zbadania struktury nieokreślonego zanieczyszczenia, zakwalifikowanego przez NIL jako pochodzące od chlorowodorku tiaminy oraz złożył deklarację skorygowania dokumentacji rejestracyjnej w oparciu o uwagi zawarte w protokole badań nr NI-0162-23. Spółka nie kwestionowała prawidłowości badań przeprowadzonych w Narodowym Instytucie Leków.

Wobec uzasadnionego podejrzenia, że produkt leczniczy Benlek, Metamizolum natricum monohydricum + Thiamini hydrochloridum + Coffeinum, tabletki, 500 mg + 38,75 mg + 50 mg, opakowanie 20 tabletek, GTIN 05909991492977 nie spełnia ustalonych dla niego wymagań, Główny

Inspektor Farmaceutyczny decyzją z dnia 29 września 2023 r., numer 6/2023 wstrzymał obrót ww. produktem leczniczym na obszarze całego kraju.

W związku z koniecznością potwierdzenia bądź wykluczenia niespełniania przez produkt leczniczy Benlek, tabletki, 500 mg + 38,75 mg + 50 mg, opakowanie 20 tabletek, GTIN 05909991492977 ustalonych dla niego wymagań jakościowych, niezbędne było przeprowadzenie dalszego postępowania wyjaśniającego.

Pismem z dnia 10 października 2023 r. o znaku NNJ.540.1.2023.MRO.2 Główny Inspektor Farmaceutyczny wezwał ww. podmiot odpowiedzialny do przedstawienia ewentualnych dalszych wyjaśnień w sprawie, w tym w szczególności do przedstawienia dowodów potwierdzających brak wpływu stwierdzonych naruszeń na skuteczność i bezpieczeństwo stosowania omawianego produktu leczniczego przez pacjentów.

W dniu 10 października 2023 r. wpłynęło do Głównego Inspektora Farmaceutycznego pismo podmiotu odpowiedzialnego z dnia 5 października 2023 r. zawierające dodatkowe wyjaśnienia w sprawie. W treści przedmiotowego stanowiska Solinea sp. z o.o. z siedzibą w Elizówce nie wykazała nieprawidłowości w wykonaniu badania przez NIL, a jedynie zauważyła konieczność wprowadzenia zmian do aktualnie zarejestrowanej dokumentacji. Do omawianych wyjaśnień dołączono raport eksperta dotyczący identyfikacji zanieczyszczenia, wobec którego NIL stwierdził niezgodność. Zanieczyszczenie to zostało określone mianem pochodnej metamizolu.

Ponadto w treści ww. wyjaśnień Solinea sp. z o.o. z siedzibą w Elizówce złożyła wniosek o ponowne rozpatrzenie sprawy zakończonej decyzją Głównego Inspektora Farmaceutycznego z dnia 29 września 2023 r., numer 6/2023.

Pismem z dnia 23 listopada 2023 r., znak NNJ.540.1.2023.MRO.3 Główny Inspektor Farmaceutyczny ustosunkował się do złożonych przez stronę wyjaśnień i poinformował ją o uznaniu ich jako niewystarczające do wykluczenia wady jakościowej oraz wskazał, że jako dowód w sprawie może zostać uznana zmiana, która została zatwierdzona przez właściwy organ, tj. Prezesa Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych oraz ponowna ocena spełnienia wymagań jakościowych przez laboratorium o statusie Oficjalnego Laboratorium Kontroli Leków, zwanego dalej również jako OMCL, zgodnie z zatwierdzoną dokumentacją rejestracyjną.

W związku z brakiem odpowiedzi URPL na pismo organu z dnia 21 sierpnia 2023 r. o znaku NNJ.540.1.2023.MRO.2, Główny Inspektor Farmaceutyczny pismem z dnia 1 grudnia 2023 r. o znaku NNJ.540.1.2023.MRO.4, skierował do URPL ponowną prośbę o przedstawienie opinii na temat bezpieczeństwa stosowania przedmiotowego leku w świetle zidentyfikowanej niezgodności.

W dniu 20 grudnia 2023 r., w piśmie o znaku DOL-OLC.460.84.2023 Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, w odpowiedzi na pismo Głównego Inspektora Farmaceutycznego z dnia 21 sierpnia 2023 r. o znaku NNJ.540.1.2023.MRO.2, poinformował organ o złożonym w dniu 12 grudnia 2023 r. przez podmiot odpowiedzialny Solinea sp.z o.o. wniosku o dokonanie zmian porejestacyjnych obejmujących kwestie wyszczególnione w protokole badań Państwowego Laboratorium Kontroli Produktów Leczniczych NI-0162-23. Kwestie wpływu zidentyfikowanej niezgodności na bezpieczeństwo stosowania produktu leczniczego Benlek, tabletki, 500 mg + 38,75 mg + 50 mg miały być również przedmiotem oceny niniejszego wniosku.

Decyzją z dnia 15 marca 2024 r., znak POWII.5455.28.2023.SK.3 Organ II instancji uchylił zaskarżoną przez stronę decyzję Głównego Inspektora Farmaceutycznego numer 6/2023 z dnia 29 września 2023 r. w części oznaczającej stronę postępowania jako Solinea sp. z o.o. sp.k. zs. w Ciecierzynie i w tym zakresie oznaczył stronę jako Solinea sp. z o.o. zs. w Elizówce oraz utrzymał zaskarżoną decyzję w mocy w pozostałej części. Decyzja jest ostateczna i prawomocna.

Wobec braku dowodów potwierdzających zatwierdzenie przez URPL zgłoszonych przez podmiot odpowiedzialny Solinea sp. z o.o. zmian zawartych we wniosku z dnia 12 grudnia 2023 r. oraz braku potwierdzenia spełnienia wymagań jakościowych przez laboratorium o statusie OMCL zgodnie z zatwierdzoną dokumentacją rejestracyjną, Główny Inspektor Farmaceutyczny pismem z dnia 4 kwietnia 2024 r. o znaku NNJ.5453.14.2024.MRO.1 zawiadomił stronę o wszczęciu postępowania administracyjnego w przedmiocie wycofania i zakazu wprowadzenia do obrotu produktu leczniczego Benlek, tabletki, 500 mg + 38,75 mg + 50 mg, opakowanie 20 tabletek, GTIN 05909991492977 w zakresie wszystkich serii.

Organ przedstawił stronie dowody i materiały zgromadzone w sprawie i pouczył ją w trybie art. 10 § 1 ustawy z dnia 14 czerwca 1960 r. – Kodeks postępowania administracyjnego (dalej również jako: „K.p.a.”) o możliwości wypowiedzenia się w sprawie w terminie 7 dni od dnia doręczenia pisma.

Pismem z dnia 10 kwietnia 2024 r. o sygnaturze DZL-ZLN.070.2.2024.1.AB2 Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych poinformował Głównego Inspektora Farmaceutycznego o zaakceptowaniu w dniu 12 stycznia 2024 r. niewielkich zmian rejestracyjnych typu IA nr B.II.d.2 a) w zakresie zatwierdzonej metody badania „Tożsamości kofeiny” oraz niewielkich zmian w zatwierdzonej metodzie badania „Czystości chromatograficznej tiaminy chlorowodoru”.

W dniu 18 kwietnia 2024 r. do Głównego Inspektora Farmaceutycznego wpłynęło pismo strony z dnia 12 kwietnia 2024 r., zawierające wniosek o zawieszenie postępowania w przedmiocie wycofania z obrotu i zakazu wprowadzenia do obrotu produktu leczniczego Benlek, tabletki, 500 mg + 38,75 mg + 50 mg, opakowanie 20 tabletek, GTIN 05909991492977.

W treści uzasadnienia przedmiotowego wniosku strona wskazała, że zmiany w zakresie metody identyfikacji kofeiny oraz metody oznaczania substancji pokrewnych chlorowodoru tiaminy, zostały zaakceptowane przez Prezesa Urzędu w dniu 12 stycznia 2024 r. Podmiot odpowiedzialny poinformował również Głównego Inspektora Farmaceutycznego o planowanym przekazaniu ww. produktu leczniczego do ponownej oceny w NIL po zatwierdzeniu innej zmiany złożonej przez Solinea sp. z o.o. w dniu 15 lutego 2024 r. Zmiana ta nie dotyczyła działań naprawczych w stosunku do stwierdzonego przez NIL negatywnego wyniku badania oraz nie była objęta zakresem przedmiotowego postępowania.

Postanowieniem z dnia 24 maja 2024 r., o znaku NNJ.5453.14.2024.MRO.4 organ odmówił wnioskowanego przez stronę zawieszenia przedmiotowego postępowania administracyjnego.

W uzasadnieniu ww. postanowienia wskazano, że zmiana porejestrycyjna dotycząca parametru ocenionego przez OMCL negatywnie w trakcie ekspertyzy badawczej została zaakceptowana, a zatem nastąpiło rozstrzygnięcie zagadnienia wstępnego będącego przedmiotem postępowania w przedmiocie zmiany dokumentacji.

Jednocześnie pismem z dnia 24 maja 2024 o znaku NNJ.5453.14.2024.MRO.5 r. organ wezwał stronę do przedstawienia w terminie 30 dni pozytywnych wyników badania w zakresie parametrów negatywnie ocenionych w trakcie ekspertyzy badawczej wykonanej w ramach decyzji Głównego Inspektora Farmaceutycznego wydanej na podstawie art. 119a ust. 2 u.p.f., autoryzowanych przez laboratorium o statusie Oficjalnego Laboratorium Kontroli Leków (OMCL) jako dowodu potwierdzającego spełnienie wymagań jakościowych przez produkt leczniczy Benlek, tabletki, 500 mg + 38,75 mg + 50 mg, opakowanie 20 tabletek, GTIN 05909991492977, pod rygorem rozstrzygnięcia postępowania w oparciu o zgromadzony dotychczas materiał dowodowy. Strona nie przedstawiła w wyznaczonym terminie żądanych dowodów w postaci wyników badań OMCL.

Pismem z dnia 24 maja 2024 r. skierowanym do NIL, do wiadomości GIF, podmiot odpowiedzialny poprosił o ponowne rozpatrzenie wyników badań oraz zatwierdzenie ich poprawności, w oparciu o zaakceptowane przez URPL zmiany w dossier.

W piśmie z dnia 7 czerwca 2024 r. o znaku LS-212/2024 NIL poinformował podmiot odpowiedzialny Solinea sp. z o.o. (pismo przekazane do wiadomości GIF) **o braku możliwości oceny jakości produktu** leczniczego Benlek, tabletki, 500 mg + 38,75 mg + 50 mg, opakowanie 20 tabletek, GTIN 05909991492977 **zgodnie z aktualnie zatwierdzoną dokumentacją rejestracyjną**.

Ponadto OMCL wskazał konieczność weryfikacji zanieczyszczenia zidentyfikowanego jako dimer metamizolu, metodą odpowiednią do jego oznaczenia. Jednocześnie **poinformował organ o braku możliwości dokonania tej weryfikacji za pomocą aktualnie zatwierdzonej metody badawczej**. NIL jako środek doraźny zaproponował badanie z wykorzystaniem metody alternatywnej, nie będącej jednak metodą zatwierdzoną w dokumentacji rejestracyjnej.

W dniu 11 czerwca 2024 r. strona zwróciła się do Głównego Inspektora Farmaceutycznego z wnioskiem o akceptację przeprowadzenia przez NIL badania alternatywnego, zaproponowanego w piśmie NIL z dnia 7 czerwca 2025 r., w celu oznaczenia zawartości nowo zidentyfikowanego zanieczyszczenia w produkcie Benlek, tabletki, 500 mg + 38,75 mg + 50 mg, opakowanie 20 tabletek, GTIN 05909991492977.

Pismem z dnia 17 czerwca 2024 r. o znaku znak NNJ.5453.14.2024.MRO.7 Główny Inspektor Farmaceutyczny odmówił przeprowadzenia dowodu w postaci oznaczenia czystości chromatograficznej metamizolu metodą alternatywną wskazując, że potwierdzeniem spełnienia przez produkt leczniczy ustalonych dla niego wymagań jakościowych jest badanie przeprowadzone zgodnie z dokumentacją rejestracyjną dla tego produktu.

W dniu 11 lipca 2024 r. podmiot odpowiedzialny przedstawił wyniki badań wykonanych przez laboratorium R&D wytwórcy dla przedmiotowego leku. W celu uzyskania wyników wykorzystano metodę zmodyfikowaną, nie ujętą w dossier rejestracyjnym.

Pismem z dnia 04 sierpnia 2024 r. o znaku NNJ.5453.14.2024.MRO.9 Główny Inspektor Farmaceutyczny skierował do NIL pytanie czy oceniony negatywnie w protokole NI-0162-23 z 18 sierpnia 2023 r. parametr w odniesieniu do aktualnie obowiązującej dokumentacji rejestracyjnej może zostać oceniony pozytywnie.

W piśmie z dnia 30 sierpnia 2024 r. o znaku znak LS1-389/2024 NIL przedstawił stanowisko, że w odniesieniu do parametru „czystość chromatograficzna tiaminy chlorowodorku” **pozytywna ocena w odniesieniu do aktualnie obowiązującej dokumentacji rejestracyjnej nie może zostać dokonana**. Ponadto Narodowy Instytut Leków wskazał, że ocena zawartości zanieczyszczenia zidentyfikowanego jako dimer metamizolu jest konieczna i nie może zostać w żaden sposób pominięta. W trakcie badań analitycznych OMCL zauważył, że powstanie zanieczyszczenia może być indukowane w obecności jednej z substancji czynnych, dlatego potwierdzenie zgodności farmaceutycznej składu produktu leczniczego jest dodatkowo ważnym elementem dotyczącym kwestii bezpieczeństwa i skuteczności przedmiotowego leku. W piśmie przywołano kwestie toksyczności metamizolu i konieczność ich oceny również w stosunku do zanieczyszczenia, dla którego stwierdzono przekroczenie.

Jednocześnie w stosunku do parametru „tożsamość kofeiny” który nie mógł zostać oceniony ze względu na nieodpowiedniość metody, NIL wskazał, że: w celu potwierdzenia spełnienia wymagań, zgodnie z zatwierdzoną dokumentacją rejestracyjną wymagane jest powtórzenie badania analitycznego. Dodatkowo NIL poinformował, że na etapie badań wykonanych w ramach Decyzji Głównego Inspektora Farmaceutycznego wydanej na podstawie art. 119a ust. 2 u.p.f. potwierdzona została tożsamość kofeiny metodą HPLC, zgodna z dokumentacją rejestracyjną.

Mając powyższe na uwadze, Główny Inspektor Farmaceutyczny pismem znak NNJ.5453.14.2024.MRO.10 z dnia 06 września 2024 r., skierował do URPL prośbę o wyrażenie opinii na temat bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Benlek, tabletki, 500 mg + 38,75 mg + 50 mg, opakowanie 20 tabletek, GTIN 05909991492977 w świetle aktualnie obowiązującej dokumentacji rejestracyjnej.

Pismem z dnia 18 października 2024 r. o znaku DZL-ZLN.070.2.2024.2.MC Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych poinformował Głównego Inspektora Farmaceutycznego o konieczności skorygowania dokumentacji rejestracyjnej dla produktu leczniczego Benlek, tabletki 500 mg + 38,75 mg + 50 mg, opakowanie 20 tabletek, GTIN 05909991492977 wskazując również na konieczność omówienia kwestii toksyczności przedmiotowego zanieczyszczenia oraz potwierdzenia zgodności farmaceutycznej składu omawianego produktu leczniczego.

Ponadto URPL poinformował organ, że określenie zawartości zanieczyszczenia określonego przez podmiot odpowiedzialny jako dimer aminopiryny (wcześniej opisywanym przez stronę również jako dimer metamizolu) w produkcie leczniczym Benlek, tabletki 500 mg + 38,75 mg + 50 mg, opakowanie 20 tabletek, GTIN 05909991492977 jest wymagane do oceny jego bezpieczeństwa.

Mając powyższe na względzie pismem z dnia 22 października 2024 r., znak NNJ.5453.14.2024.MRO.11, Główny Inspektor Farmaceutyczny ponownie zwrócił się do Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych z prośbą o wyrażenie opinii na temat bezpieczeństwa stosowania przedmiotowego leku po uzyskaniu przez Urząd potrzebnych wyjaśnień od podmiotu odpowiedzialnego. Jednakże pismo to pozostało bez odpowiedzi.

Pismem z dnia 31 grudnia 2024 r., znak NNJ.5453.14.2024.MRO.12 Główny Inspektor Farmaceutyczny zawiadomił podmiot odpowiedzialny Solinea sp. z o.o. o zamiarze zakończenia postępowania administracyjnego, możliwości wypowiedzenia się co do zebranych dowodów i materiałów oraz zgłoszonych żądań, ewentualnie złożenia nowych wniosków dowodowych przed wydaniem decyzji. W odpowiedzi na powyższe zawiadomienie strona pismem z dnia 13 stycznia 2025 r. poinformowała organ o wyznaczonym przez URPL terminie na złożenie zmiany porejestracyjnej do dnia 25 stycznia 2025 r. oraz złożyła wniosek „o utrzymanie wstrzymania obrotu produktem Benlek do czasu wyjaśnienia postępowania”.

Pismem z dnia 23 stycznia 2025 r., znak NNJ.5453.14.2024.MRO.13 Główny Inspektor Farmaceutyczny zobowiązał stronę do przedłożenia dowodu potwierdzającego złożenie przez nią wniosku o dokonanie zmiany porejestracyjnej we wskazanym przez URPL terminie oraz wskazanie zakresu złożonej zmiany.

W toku postępowania organ ustalił, że w dniu 25 stycznia 2025 r. strona wystąpiła do Prezesa Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych z wnioskiem o dokonanie zmiany dokumentacji rejestracyjnej typu B.II.d.1.g).

W powyższym stanie faktycznym Główny Inspektor Farmaceutyczny uznał za uzasadnione i konieczne **zawieszenie postępowania** w przedmiocie wycofania z obrotu i zakazu wprowadzania do obrotu produktu leczniczego Benlek tabletki, 500 mg + 38,75 mg + 50 mg, opakowanie 20 tabletek, GTIN 05909991492977 z uwagi na konieczność uprzedniego rozpatrzenia wniosku strony o dokonanie zmian w zakresie dokumentacji określającej wymagania jakościowe dla produktu leczniczego objętego niniejszym postępowaniem, o czym poinformował stronę w piśmie z dnia 19 lutego 2025 r., znak NNJ.5453.14.2024.MRO.14.

W dniu 21 sierpnia 2025 r., w piśmie o znaku NNJ.070.149.2025.MRO.1 Główny Inspektor Farmaceutyczny skierował prośbę do Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych o wskazanie statusu, złożonego przez podmiot odpowiedzialny wniosku o dokonanie zmiany po rejestracyjnej, na złożenie którego URPL wyznaczył termin do dnia 25 stycznia 2025 r.

W dniu 22 sierpnia 2025 r. organ uzyskał odpowiedź od URPL, że przedmiotowa zmiana typu IB nr B.II.d.1 g) zgłoszona wnioskiem nr DZL-ZLN.4020.240.2025 dnia 25 stycznia 2025 r., dla produktu leczniczego Benlek tabletki, 500 mg + 38,75 mg + 50 mg, opakowanie 20 tabletek, GTIN 05909991492977 **została odrzucona przez Urząd w dniu 5 maja 2025 r.** Strona nie poinformowała Głównego Inspektora Farmaceutycznego o ww. rozstrzygnięciu.

Mając na uwadze uzyskaną od URPL ww. informację, Główny Inspektor Farmaceutyczny wydał postanowienie z dnia 05 września 2025 r., znak: NNJ.5453.14.2024.MRO.15 w przedmiocie podjęcia z urzędu postępowania administracyjnego prowadzonego pod sygnaturą sprawy NNJ.5453.14.2024.

Jednocześnie pismem z dnia 5 września 2025 r., znak: NNJ.5453.14.2024.MRO.17 Główny Inspektor Farmaceutyczny zawiadomił stronę o zamiarze zakończenia postępowania administracyjnego, możliwości wypowiedzenia się co do zebranych dowodów i materiałów oraz zgłoszonych żądań, ewentualnie złożenia nowych wniosków dowodowych przed wydaniem decyzji.

W odpowiedzi na powyższe zawiadomienie, strona pismem z dnia 12 września 2025 r. poinformowała Głównego Inspektora Farmaceutycznego o odrzuceniu przez URPL zmiany typu IB nr B.II.d.1 g) oraz o złożeniu kolejnej zmiany. Strona nie przedstawiła dowodów na złożenie do Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych dokumentacji we wskazywanym przez nią zakresie. Jednocześnie strona nie wypowiedziała się co do zgromadzonych w postępowaniu dowodów i materiałów oraz zawnioskowała o dalsze utrzymanie decyzji

wstrzymującej obrót produktem na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej do czasu rozstrzygnięcia przez URPL rzeczonyj zmiany.

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

Przepis art. 108 ust. 4 pkt 2 u.p.f. stanowi, że organy Inspekcji Farmaceutycznej wydają decyzje w zakresie wstrzymania, zakazu wprowadzania, wycofania z obrotu lub stosowania produktów leczniczych w przypadku podejrzenia lub stwierdzenia, że dany produkt nie odpowiada ustalonym wymaganiom jakościowym lub został sfałszowany.

Z kolei z art. 122 ust. 1 u.p.f. wynika, że 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.

Zgromadzony w przedmiotowej sprawie materiał dowodowy wykazał, że produkt leczniczy Benlek, Metamizolum natricum monohydricum + Thiamini hydrochloridum + Coffeinum, tabletki, 500 mg + 38,75 mg + 50 mg, opakowanie 20 tabletek, GTIN 05909991492977 nie spełniał przewidzianych dla niego wymagań jakościowych określonych w zarejestrowanej dokumentacji.

Przedmiotowa okoliczność została stwierdzona w toku badania przeprowadzonego przez NIL, tj. jednostkę posiadającą status Oficjalnego Laboratorium Kontroli Leków (OMCL) certyfikowanego przez Europejski Dyrektoriat ds. Jakości Produktów Leczniczych przy Radzie Europy (EDQM), w następstwie skierowania ww. produktu leczniczego do badań po jego pierwszym wprowadzeniu do obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej w trybie art. 119 a ust. 2 u.p.f. Badanie przeprowadzone na podstawie zatwierdzonej dokumentacji rejestracyjnej wykazało, że przedmiotowy produkt nie odpowiada wymaganiom specyfikacji jakościowej w zakresie parametru „Czystość chromatograficzna tiaminy chlorowodorku: każde niewyspecyfikowane zanieczyszczenie”.

W tym miejscu należy przypomnieć, że z decyzji Głównego Inspektora Farmaceutycznego wydanej na podstawie art. 119a ust. 2 u.p.f. wynika obowiązek dostarczenia organowi przez podmiot odpowiedzialny próby produktu leczniczego. Przedmiotowa próba obejmuje opakowania jednostkowe pochodzące z pojedynczej serii badanego produktu leczniczego, której jakość rzutuje jednak na ocenę zasadności pozostawienia w obrocie całego produktu leczniczego. Podkreślenia wymaga bowiem, że art. 119 a u.p.f. konstituuje 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.

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.

W toku niniejszego postępowania administracyjnego strona nie przedstawiła wystarczających i wiarygodnych dowodów pozwalających na wykluczenie niezgodności dotyczącej produktu leczniczego Benlek, tabletki 500 mg + 38,75 mg + 50 mg, opakowanie 20 tabletek, GTIN 05909991492977 stwierdzonej przez NIL w zakresie „Czystość chromatograficzna tiaminy chlorowodorku: każde niewyspecyfikowane zanieczyszczenie”, a podjęte przez stronę działania ograniczyły się jedynie do wprowadzenia niewielkich zmian rejestracyjnych typu IA mających na celu wyeliminowanie z oceny jakości leku, określenia poziomu zawartości zanieczyszczenia pochodzącego od metamizolu, ostatecznie zidentyfikowanego jako dimer aminopiryny.

W ocenie organu przedłożone zmiany typu IA oraz modyfikacje metod badawczych nie doprowadziły do materialnego rozwiązania problemu jakościowego i nie wykazały zgodności omawianego produktu leczniczego z zatwierdzoną specyfikacją, szczególnie w świetle stanowiska NIL, że w odniesieniu do parametru „czystość chromatograficzna tiaminy chlorowodorku” cyt.: **„pozytywna ocena w odniesieniu do aktualnie obowiązującej dokumentacji rejestracyjnej nie może zostać dokonana”**. Nadmienić należy również, że kwestie dotyczące konieczności oceny toksyczności przedmiotowego zanieczyszczenia oraz potwierdzenia zgodności farmaceutycznej leku, podkreślane jako **istotne** przez Narodowy Instytut Leków, **zostały wskazane także przez URPL jako konieczne** do uzupełnienia w obowiązującej dokumentacji rejestracyjnej. Strona co prawda podjęła dalsze działania w celu skorygowania dokumentacji rejestracyjnej zgodnie ze wskazaniem Urzędu Rejestracji, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, ale okazały się one nieprawidłowe i ostatecznie zaproponowana przez podmiot odpowiedzialny we wniosku nr DZL-ZLN.4020.240.2025 z dnia 25 stycznia 2025 r. zmiana została przez Urząd odrzucona.

Należy podkreślić, że w trakcie całego postępowania wyjaśniającego prowadzonego zarówno bezpośrednio po uzyskaniu wyników badań przeprowadzonych przez NIL oraz przed wydaniem decyzji

o wstrzymaniu obrotu produktem leczniczym z dnia 29 września 2023 r., numer 6/2023, jak również po jej wydaniu, a także w toku postępowania administracyjnego znak: NNJ.5453.14.2024, strona nie kwestionowała ustaleń dokonanych przez NIL w ramach przeprowadzonego przez ten Instytut badania. Wyniki nie były kwestionowane ani w zakresie metodologii, ani w przedmiocie poprawności uzyskanych rezultatów.

Podjęte przez stronę działania w praktyce były ukierunkowane na zmianę dokumentacji rejestracyjnej w taki sposób, aby wyeliminować konieczność oceny poziomu zanieczyszczenia będącego przyczyną naruszenia wymagań jakościowych określonych w protokole NIL NI-0162-23 w produkcie leczniczym Benlek, tabletki, 500 mg + 38,75 mg + 50 mg, opakowanie 20 tabletek, GTIN 05909991492977. Zdaniem organu zaproponowane przez stronę rozwiązanie nie zapewnia właściwej kontroli jakości przedmiotowego produktu leczniczego. Zidentyfikowanie, w metodzie badania czystości chlorowodoru tiaminy, nieznanego pikę jako substancji pochodzącej od metamizolu nie jest równoznaczne z możliwością jego pominięcia w ocenie. **Przyjęcie takiego podejścia byłoby niewłaściwym precedensem przyzwalającym na pozbywanie się problemów z jakością leków metodą pomijania w ocenie niezgodnych wyników badań.**

W tym miejscu trzeba podkreślić, że pomimo znacznego upływu czasu od momentu wykrycia nieprawidłowości w przedmiocie braku spełniania przez omawiany produkt leczniczy wymagań jakościowych do dnia wydania niniejszej decyzji, strona nie podjęła skutecznych działań zmierzających do zapewnienia odpowiedniej kontroli zanieczyszczenia ostatecznie przez nią zidentyfikowanego jako pochodzącego od metamizolu. W szczególności nie wdrożono mechanizmów pozwalających na wprowadzenie bezpiecznych i zwalidowanych limitów tego zanieczyszczenia do obowiązującej specyfikacji jakościowej produktu ani nie dokonano aktualizacji metody badania substancji pokrewnych pochodzących od metamizolu sodu jednowodnego. Co więcej, strona nie przedstawiła organowi żadnych wyników badań potwierdzających oznaczenie zawartości zanieczyszczenia, dla którego NIL stwierdził niespełnienie wymagań jakościowych zgodnie z zatwierdzoną dokumentacją rejestracyjną.

Dodatkowo, zgłoszona przez stronę wnioskiem nr DZL-ZLN.4020.240.2025 z dnia 25 stycznia 2025 r. kolejna zmiana w dokumentacji rejestracyjnej, mająca na celu dostosowanie dokumentacji jakościowej dla przedmiotowego produktu do wymagań wskazanych przez URPL, została odrzucona. Tym samym należy uznać, że strona nie usunęła uchybień w zakresie bezpieczeństwa i jakości produktu leczniczego Benlek, Metamizolum natricum monohydricum + Thiamini hydrochloridum + Coffeinum, tabletki, 500 mg + 38,75 mg + 50 mg, opakowanie 20 tabletek, GTIN 05909991492977, które zostały wskazane na etapie badań prowadzonych przez NIL.

Główny Inspektor Farmaceutyczny uznał zatem za konieczne i uzasadnione **wycofanie ww. produktu leczniczego z obrotu w odniesieniu do wszystkich jego serii oraz zakazu wprowadzania tego**

produktu do obrotu w przyszłości, zgodnie z art. 122 ust. 1 u.p.f. Środek ten jest konieczny i proporcjonalny do ryzyka związanego z naruszeniem wymagań jakościowych omawianego produktu leczniczego i służy zapewnieniu bezpieczeństwa pacjentów oraz ochronie zdrowia publicznego.

Opierając się na powyższym produkt leczniczy Benlek, Metamizolum natrium monohydricum + Thiamini hydrochloridum + Coffeinum, tabletki, 500 mg + 38,75 mg + 50 mg, opakowanie 20 tabletek, GTIN 05909991492977 został objęty działaniami nadzorczymi Głównego Inspektora Farmaceutycznego w całości, a nie tylko dla przebadanej serii o numerze 0321222.

Odnosząc się do pkt 3 sentencji niniejszej decyzji, Główny Inspektor Farmaceutyczny wskazuje, że zgodnie z art. 108 § 1 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. Bezpośrednie zagrożenie dla zdrowia lub życia nie zostało zdefiniowane w ustawie. Zgodnie z poglądami doktryny i orzecznictwa wskazać należy, że sformułowanie to obejmuje sytuacje, gdy istnieje znaczne prawdopodobieństwo wystąpienia szkody na osobie (zob. wyrok Sądu Najwyższego z dnia 25 lipca 1996 r., sygn. akt V KKN 48/96). Przesłanką wspólną dla wszystkich przypadków nadania decyzji rygoru natychmiastowej wykonalności jest „niezbędność” niezwłocznego wdrożenia decyzji w życie. Odwołując się do pojęcia niezbędności niezwłocznego działania, ustawodawca uznaje, że może to nastąpić w takim przypadku, w którym nie można się obejść w danym czasie i istniejącej sytuacji bez wykonania praw lub obowiązków, o których rozstrzyga się w decyzji, ponieważ zwłoka w ich wykonaniu zagraża dobrom chronionym (tak: Naczelny Sąd Administracyjny w wyroku z dnia 29 stycznia 2014 r., sygn. akt I OSK 335/13). Powodowanie zagrożenia życia lub zdrowia choćby dla jednego, kilku czy jakiegokolwiek innej liczby pacjentów rodziło konieczność nadania niniejszej decyzji Głównego Inspektora Farmaceutycznego, rygoru natychmiastowej wykonalności. W ocenie Głównego Inspektora Farmaceutycznego żadnych wątpliwości nie budzi również to, że stwierdzony przez organ brak spełniania wymagań jakościowych przez wprowadzony przez stronę do obrotu produkt leczniczy Benlek, Metamizolum natrium monohydricum + Thiamini hydrochloridum + Coffeinum, tabletki, 500 mg + 38,75 mg + 50 mg, opakowanie 20 tabletek, GTIN 05909991492977, mógł powodować bezpośrednie zagrożenie życia lub zdrowia ludzi. Zagrożenie takie występuje w sytuacji, gdy istnieje znaczne prawdopodobieństwo wystąpienia szkody na osobie. Chodzi tu o przypadki, gdy szkoda wprawdzie jeszcze nie nastąpiła, jednakże prawdopodobieństwo jej wystąpienia jest znaczne. Istotne jest, aby niebezpieczeństwo skutku w postaci zagrożenia zdrowia lub życia było realne, wysoce prawdopodobne (zob. wyrok Sądu Najwyższego z dnia 25 lipca 1996 r., sygn. akt V KKN 48/96). Bezpośrednie zagrożenie następuje zaś wtedy, gdy grozi ono skutkami w najbliższym czasie (por. wyrok Sądu Najwyższego z dnia 9 kwietnia 2001 r., sygn. akt II KKN 430/98).

W przedmiotowej sprawie wynik przeprowadzonego przez NIL badania omawianego produktu leczniczego z dnia 18 sierpnia 2023 r. wykazał nieprawidłowości w zakresie parametru „Czystość chromatograficzna tiaminy chlorowodorku: każde niewyspecyfikowane zanieczyszczenie” co stanowi przesłankę do stwierdzenia, iż przedmiotowy produkt nie spełnia wymagań jakościowych.

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 produktu leczniczego.

Tym samym, zagrożenie dla zdrowia ludzkiego wynikające z występowania w obrocie przedmiotowego produktu leczniczego jako niespełniającego wymagań jakościowych w zakresie odnoszącym się do czystości chromatograficznej leku jest realne i prawdopodobne.

Z powyższych względów Główny Inspektor Farmaceutyczny uznał, że dla ochrony zdrowia i życia pacjentów, którzy mogliby przyjąć omawiany produkt leczniczy niespełniający wymagań jakościowych, uzasadnione i konieczne było nadanie niniejszej decyzji rygoru natychmiastowej wykonalności – na podstawie art. 108 § 1 k.p.a.

Zgodnie z treścią art. 67 ust. 1 u.p.f., zakazany jest obrót, a także stosowanie produktów leczniczych nieodpowiadających ustalonym wymaganiom jakościowym oraz produktami leczniczymi, w odniesieniu do których upłynął termin ważności.

W świetle art. 67 ust. 2 u.p.f. produkty lecznicze określone w art. 67 ust. 1 u.p.f. podlegają zniszczeniu, chyba że organ wydający decyzję o zakazie wprowadzenia lub o wycofaniu z obrotu produktu leczniczego lub substancji czynnej nieodpowiadających ustalonym dla nich wymaganiom jakościowym zezwoli na wykorzystanie tego produktu leczniczego lub substancji czynnej w innym celu. Niniejsza decyzja takiej możliwości nie przewiduje.

Strona po otrzymaniu powyższej decyzji, zobowiązana jest do natychmiastowego podjęcia działań zawartych 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 brzmieniem 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 (Dz. Urz. UE L 2016 Nr 32, str. 1) „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 osnowie.

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:

- 1) Strona: Solinea sp. z o.o., Elizówka, ul. Szafranowa 6, 21-003 Ciecierzyn

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) Narodowy Instytut Leków;
- 7) a/a.