



PREZES  
NAJWYŻSZEJ IZBY KONTROLI  
MARIAN BANAŚ

KZD.410.004.01.2023

Pan  
Grzegorz Cessak  
Prezes  
Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych,  
Wyrobow Medycznych i Produktów Biobójczych

# WYSTĄPIENIE POKONTROLNE

*zmienione zgodnie z treścią uchwały nr 14/2024 Kolegium NIK z dnia 31 stycznia 2024 r.*

P/23/045 – „Nadzór nad dopuszczeniem i obrotem lekami bez recepty w świetle bezpieczeństwa pacjentów”

NAJWYŻSZA IZBA KONTROLI  
ul. Filtrowa 57, 02-056 Warszawa  
T +48 22 444 55 17, F +48 22 444 55 61  
kzd@nik.gov.pl  
Adres korespondencyjny: Skr. poczt. P-14, 00-950 Warszawa 1



## I. Ocena ogólna<sup>2</sup> kontrolowanej działalności

### OCENA OGÓLNA

Prezes URPL (dalej: Prezes URPL lub Prezes Urzędu) nie zawsze prawidłowo realizował zadania związane z rozpatrywaniem wniosków o rejestrację produktów leczniczych w kategorii dostępności OTC<sup>3</sup> oraz wniosków o zmianę kategorii dostępności z Rp<sup>4</sup> na OTC. Nieprawidłowości stwierdzono również przy realizacji zadań dotyczących zgłoszeń o Niepożądanych Działaniach Produktów Leczniczych (NDPL).

Prezes URPL dopuścił do obrotu z kategorią dostępności OTC trzy nowe leki, mimo iż spełniały one kryteria zaliczenia produktu leczniczego do kategorii „lek wydawany z przepisu lekarza (Rp)”. Było to działanie nielegalne.

W przypadku dwóch z tych produktów leczniczych, o przyznaniu kategorii dostępności OTC zadecydowało dołączenie przez podmioty odpowiedzialne kwestionariusza dla pacjenta. Kwestionariusz miał umożliwić pacjentom przeprowadzenie samodiagnozy, w celu podjęcia decyzji o zażyciu lub rezygnacji z zażycia leku OTC. W regulacjach prawnych odnoszących się do rejestracji i zmian porejestracyjnych produktów leczniczych nie wskazano tego rodzaju narzędzia diagnostycznego. Uznawanie przez Prezesa URPL testów diagnostycznych do samodiagnozy za element uzasadniający przyznanie kategorii OTC było działaniem naruszającym przepisy, określające niezbędne wymogi do zaliczenia produktu leczniczego do ww. kategorii<sup>5</sup>.

Prezes URPL uznawał również kwestionariusze dla pacjentów (do samodiagnozy) wyrażając zgodę na zmianę kategorii dostępności produktów leczniczych z Rp na OTC.

W kategorii dostępności OTC dopuszczano do obrotu produkty lecznicze zawierające dekstrometorfan i pseudoefedrynę. Substancje te mogą być wykorzystywane w celach pozamedycznych (np. halucynogennych) i zagrażać zdrowiu oraz życiu pacjentów. Uzasadniano to w URPL przewagą korzyści z ich dopuszczenia do obrotu bez przepisu lekarza nad potencjalnym ryzykiem stosowania w celach pozamedycznych.

Decyzjami Prezesa URPL zatwierdzano wielkości opakowań części leków OTC przekraczających maksymalne zalecane dawki określone w ulotkach dla pacjenta. Mogło to rodzić ryzyko ich przedawkowania, a tym samym zagrażać zdrowiu i życiu pacjentów. Było to działanie nierzetelne.

Akceptowane decyzjami Prezesa URPL treści części ulotek dla pacjenta mogły wprowadzać w błąd generując ryzyko niewłaściwego zastosowania leku OTC. Naruszono tym dyspozycję art. 63 ust. 2 Dyrektywy 2001/83/WE oraz pkt IV ppkt 1 Wymagań dotyczących sposobu sporządzania ulotki dla pacjenta, stanowiących załącznik 2 do Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 20 lutego 2009 r. w sprawie wymagań dotyczących oznakowania opakowań produktu leczniczego i treści ulotki.

Najwyższa Izba Kontroli zwraca uwagę, że organizowanie na prośby podmiotów odpowiedzialnych, w trakcie procedury rozpatrywania wniosków o rejestrację produktów leczniczych, spotkań z pracownikami URPL zaangażowanymi w proces rozpatrywania tych wniosków może zaburzać transparentność procesu

<sup>2</sup> Najwyższa Izba Kontroli formułuje ocenę ogólną jako ocenę pozytywną, ocenę negatywną albo ocenę w formie opisowej.

<sup>3</sup> Produkt leczniczy/ lek wydawany bez przepisu lekarza (ang. Over The Counter).

<sup>4</sup> Lek/ produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza

<sup>5</sup> Por. § 5 w zw. z § 1 ust. 1 pkt 1 i 2 rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 14 listopada 2008 r. w sprawie kryteriów zaliczenia produktu leczniczego do poszczególnych kategorii dostępności



dopuszczania produktów leczniczych do obrotu w kategorii dostępności OTC, w szczególności, że nie dokumentowano w URPL ich przebiegu oraz poczynionych ustaleń. Naruszono tym zasadę pisemności postępowania, o której mowa w art. 14 Kpa.

Prezes URPL nie wywiązał się z obowiązku wprowadzenia części zgłoszeń o NDPL odnoszących się do leków OTC, a część z nich wprowadzono do bazy Europejskiej Agencji Leków z opóźnieniem. Stanowiło to naruszenie obowiązujących w tym zakresie przepisów prawa. Dodatkowo działanie to należy ocenić negatywnie w kontekście uniemożliwienia bieżącego dostępu do zgłoszonych do URPL przypadków NDPL odnoszących się do leków lub substancji czynnych w nich zawartych na etapie dokonywania w URPL ocen wniosków o zmianę kategorii dostępności leków z Rp na OTC, co może rzutować na decyzje wydawane w sprawie tych wniosków.

Prezes URPL, pomimo powzięcia informacji o poważnych nowych istotnych zagrożeniach związanych ze stosowaniem jednego z leków OTC nie skorzystał z przewidzianej prawem możliwości zawieszenia ważności pozwolenia na dopuszczenie do obrotu tego produktu leczniczego do czasu aktualizacji druków informacyjnych. Skutkowało to pozbawieniem pacjentów możliwości dostępu do wiedzy o ryzykach związanych ze stosowaniem tego produktu leczniczego OTC i mogło stanowić zagrożenie dla ich zdrowia i życia.

## **II. Opis ustalonego stanu faktycznego oraz oceny częściowej<sup>6</sup> kontrolowanej działalności**

OBSZAR

### **1. Realizacja zadań związanych z rozpatrywaniem wniosków o rejestrację produktów leczniczych o kategorii dostępności OTC**

Opis stanu faktycznego

Zadania związane z rozpatrywaniem wniosków o rejestrację produktów leczniczych, w tym w kategorii dostępności zajmował się Departament Rejestracji Produktów Leczniczych (DRL). W latach 2019 – 2023 (do 30 kwietnia) złożono w URPL 483 wnioski dotyczące rejestracji produktów leczniczych OTC, a dopuszczono do obrotu łącznie 393 produkty. Najwięcej leków OTC zarejestrowano w 2021 r. – 105, następnie w 2022 r. – 100, w 2020 r. – 85, w 2019 r. – 76. W 2023 r. (do 30 kwietnia) zarejestrowano 27 produkty lecznicze OTC. W okresie objętym kontrolą URPL wydał dwie decyzje odmowne<sup>7</sup>.

Wśród 393 nowo zarejestrowanych leków OTC ogółem, 245, tj. 62% zarejestrowano w procedurze narodowej. W poszczególnych latach objętych kontrolą liczba nowych produktów leczniczych OTC zarejestrowanych w procedurze narodowej wyniosła: w 2019 r. – 42 (tj. 55%), w 2020 r. – 55 (tj. 65%), w 2021 r. – 68 (tj. 65%), w 2022 r. – 59 (tj. 59%), w 2023 r. (do 30 kwietnia) – 21 (tj. 78%).

(akta kontroli str. 94-97, 108-111, 128-129)

<sup>6</sup> Oceny częściowe to oceny działalności w poszczególnych obszarach badań kontrolnych. Ocena częściowa może być sformułowana jako ocena pozytywna, ocena negatywna albo ocena w formie opisowej.

<sup>7</sup> W przypadku jednej decyzji, podmiot odpowiedzialny zmienił żądanie – przyznanie kategorii dostępności Rp, w drugim przypadku decyzja nie miała mocy wiążącej, gdyż podmiot odpowiedzialny złożył wniosek o ponowne rozpatrzenie sprawy.



Rozpatrywanie wniosków o dopuszczenie produktów leczniczych w kategorii dostępności OTC odbywało się wg procedury określonej w art. 8 ustawy z dnia 6 września 2001 r. Prawo farmaceutyczne (dalej: ustawa Pf)<sup>8</sup>.

Kategorie dostępności produktów leczniczych określone zostały w rozporządzeniu Ministra Zdrowia z 14 listopada 2008 r.<sup>9</sup> oraz w art. 70 dyrektywy 2001/83/WE Parlamentu Europejskiego i Rady<sup>10</sup>.

W okresie objętym kontrolą zostało wydanych 120 decyzji o dopuszczeniu do obrotu produktu leczniczego OTC, których dokumentacja zawierała zalecenia porejestracyjne<sup>11</sup>, wskazane przez ekspertów oceniających dokumentację, do których wykonania zobowiązał się podmiot odpowiedzialny.

Zalecenia porejestracyjne nie dotyczyły kwestii, które warunkowały wydanie pozwoleń na dopuszczenie do obrotu. Obejmowały one zagadnienia dotyczące dalszej poprawy jakości produktu leczniczego oraz bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego w dalszym cyklu jego życia. Nie były zatem wskazywane w decyzjach Prezesa URPL o dopuszczeniu do obrotu produktu leczniczego.

Wiceprezes ds. Produktów Leczniczych wyjaśnił, że zalecenia porejestracyjne są proponowane w myśl zapisów art. 23 ust. 1 Dyrektywy 2001/83/WE Parlamentu Europejskiego i Rady z dnia 6 listopada 2001 r.<sup>12</sup> oraz w wyniku transpozycji ww. przepisu do prawa Rzeczypospolitej Polskiej, zgodnie z art. 36g ust. 1 pkt 17 ustawy Prawo farmaceutyczne, które narzucają na podmiot odpowiedzialny obowiązek wprowadzania ciągłego postępu naukowo-technicznego po uzyskaniu dopuszczenia do obrotu, w celu dalszej poprawy jakości produktu leczniczego oraz bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego w dalszym cyklu jego życia. Podał, że ustalane treści zaleceń porejestracyjnych pomiędzy ekspertami URPL a podmiotami odpowiedzialnymi w trakcie procedur dopuszczenia do obrotu stanowią jedynie wskazówkę dla podmiotów odpowiedzialnych, jakie działania powinny zostać podjęte po uzyskaniu pozwolenia na dopuszczenie do obrotu w celu dalszej poprawy jakości i bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego. Potrzeba przeprowadzenia przez podmioty odpowiedzialne regularnego lub okresowego przeglądu jakości produktu leczniczego na podstawie m.in. postępu naukowo-technicznego została również zapisana w rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 9 listopada 2015 r. w sprawie wymagań Dobrej Praktyki Wytwarzania<sup>13</sup>. Weryfikacji wypełniania obowiązków przez podmioty odpowiedzialne zgodnie z wymaganiami określonymi w ww. rozporządzeniu Ministra Zdrowia w sprawie wymagań Dobrej Praktyki Wytwarzania, dokonuje Główny Inspektorat Farmaceutyczny. Z tego powodu Urząd wprowadził mechanizm ewidencjonowania zaleceń porejestracyjnych w ramach Rejestru Produktów Leczniczych, aby umożliwić GIF dostęp do informacji o tzw. zobowiązaniach porejestracyjnych. Mimo powyższych regulacji, podmioty odpowiedzialne przesyłają do Urzędu prośby o weryfikację i akceptację ustalonych zaleceń porejestracyjnych, do których Urząd ustosunkowuje się na podstawie ustawy z dnia 14 czerwca 1960 r. Kodeks Postępowania Administracyjnego (Kpa)<sup>14</sup>. Zgodnie z Dyrektywą 2001/83/WE oraz ustawą Prawo farmaceutyczne nie ma przewidzianego odrębnego postępowania

<sup>8</sup> Dz. U. z 2022 r. poz. 2301, ze zm.

<sup>9</sup> Rozporządzenie Ministra Zdrowia z 14 listopada 2008 r. w sprawie kryteriów zaliczania produktu leczniczego do poszczególnych kategorii dostępności (Dz. U. z 2016 r. poz. 1769)

<sup>10</sup> Dyrektywa 2001/83/WE Parlamentu Europejskiego i Rady z dnia 6 listopada 2001 r. w sprawie wspólnotowego kodeksu odnoszącego się do produktów leczniczych stosowanych u ludzi (Dz. Urz. UE L 311 z 28.11.2001, str. 67).

<sup>11</sup> Ang. post-approval commitments.

<sup>12</sup> Dz. Urz. UE L 311 z 28.11.2001, str. 67.

<sup>13</sup> Dz. U. z 2022 r. poz. 1273.

<sup>14</sup> Dz. U. z 2023 r. poz. 775 ze zm..



polegającego na ocenie i zatwierdzeniu zaleceń porejestracyjnych niezwiązanych ze złożeniem zmiany porejestracyjnej. Weryfikacja danych dotyczących zalecenia porejestracyjnego powinna odbywać się podczas inspekcji GIF.

(akta kontroli str. 222-259)

W badanej próbie dokumentacji dotyczących 13 nowych rejestracji produktów leczniczych w kategorii dostępności OTC stwierdzono, że raporty oceniające opracowywane po każdorazowym uzupełnieniu dokumentacji przez podmiot odpowiedzialny, były w URPL sporządzane z kilkumiesięcznym opóźnieniem. Sporządzanie raportów oceniających z opóźnieniem w stosunku do wyznaczonych terminów NIK stwierdziła w ramach wcześniej przeprowadzonej w URPL kontroli P/21/104 *Rejestracja i zmiany porejestracyjne produktów leczniczych*. Z poczynionych wówczas ustaleń wynikało, że istotną przyczyną tego był występujący w URPL problem braków kadrowych i fluktuacji kadr, który dotyczył również Departamentu Oceny Dokumentacji Produktów Leczniczych (DOL) NIK wnioskowała wówczas m.in. o podjęcie skutecznych działań w celu osiągnięcia stabilizacji kadrowej Urzędu.

Z ustaleń niniejszej kontroli wynika, że w okresie od marca 2022 r. do maja 2023 r. do Ministra Zdrowia skierowano osiem wniosków o przyznanie dodatkowych środków na wynagrodzenia oraz na zwiększenie liczby etatów. Skutkiem tych działań było przyznanie URPL w maju 2023 r. dodatkowych 70 etatów oraz dodatkowych środków finansowych w kwocie 6 679 033 zł, w tym 5 601 948 zł z przeznaczeniem na nowe etaty oraz podwyższenie wynagrodzeń osobowych obecnie zatrudnionych pracowników.

(akta kontroli str. 303-313)

W ramach skontrolowanej próby stwierdzono przypadek zatwierdzenia przez URPL ulotki dla pacjenta zawierającej zapisy, które mogły wprowadzać w błąd, co było sprzeczne z art. 63 ust. 2 Dyrektywy 2001/83/WE oraz pkt IV ppkt 1 Wymagań dotyczących sposobu sporządzania ulotki dla pacjenta, stanowiących załącznik 2 do Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 20 lutego 2009 r. w sprawie wymagań dotyczących oznakowania opakowań produktu leczniczego i treści ulotki<sup>15</sup>. Dotyczyło to nowo zarejestrowanego produktu leczniczego OTC Acatar Care Kids, Oxymetazolini hydrochloridum, 025 mg/ml (0,025%) (szczegółowy opis w sekcji *Stwierdzone nieprawidłowości*).

(akta kontroli str. 1495-1608)

W trzech przypadkach dopuszczono do obrotu w kategorii dostępności OTC leki, które nie spełniały przesłanek zaliczenia ich do tej kategorii dostępności. Dotyczyło to leków Dezamigren, Almotriptani malas, tabletki powlekane 12,5 mg oraz Dorminox, Doxylamini hydrogenosuccinas, tabletki powlekane 12,5 mg, Vemonis Max, Metamizolum natrium monohydricum+Coffeinum+Drotaverini, tabletki powlekane 400mg+60mg+80mg (szczegółowy opis w sekcji *Stwierdzone nieprawidłowości*).

(akta kontroli str. 322-338, 349-351, 351-355, 531-594, 707-871, 872-1158)

W dwóch z 13 postępowań o rejestrację produktu leczniczego w kategorii dostępności OTC, których dokumentację poddano szczegółowej kontroli, podmioty odpowiedzialne złożyły w URPL kwestionariusze dla pacjentów mające służyć im do przeprowadzenia samodiagnozy umożliwiającej podjęcie decyzji o zażyciu lub rezygnacji z zażycia leku OTC. Dotyczyło to produktów leczniczych zalecanych do

<sup>15</sup> Dz. U. z 2020 r. poz. 1847.



stosowania w przypadku migreny, tj. Dezamigren, Almotriptani malas, tabletki powlekane 12,5 mg oraz Dorminox, Doxylamini hydrogensuccinas, tabletki powlekane 12,5 mg.

Kwestionariusze uznano w URPL za środek minimalizacji ryzyka związanego ze stosowaniem leku OTC. Na stronie internetowej Urzędu zamieszczono informację, m.in. że materiały edukacyjne (ang. educational materials) są to dodatkowe środki minimalizacji ryzyka zalecone w Planie Zarządzania Ryzykiem (RMP, ang. Risk Management Plan). Opracowanie materiałów edukacyjnych jest działaniem mającym na celu zapobieganie lub zmniejszenie częstości występowania działań niepożądanych (NDL) wynikających z przyjęcia produktu leczniczego lub zmniejszenie nasilenia lub wpływu NDL na pacjenta. Nie wskazano tam, że materiały edukacyjne mają służyć pacjentom do samodiagnozy oraz, że są uznawane za element uzasadniający zmianę kategorii dostępności leku na OTC (szczegółowy opis w sekcji *Stwierdzone nieprawidłowości*).

Po raz pierwszy narzędzie diagnostyczne dla pacjenta zostało zastosowane przy zmianie kategorii dostępności z Rp na OTC z 14 kwietnia 2016 r. dla produktu Maxon Activ, Sildenafilum, tabletki powlekane, 25 mg

W latach 2019 – 2023 (do 30 kwietnia) Prezes URPL wydał decyzje o dopuszczeniu do obrotu nowych produktów leczniczych w kategorii dostępności OTC<sup>16</sup> 18 produktów leczniczych, do których załączono testy diagnostyczne/ narzędzia diagnostyczne dla pacjenta.

(akta kontroli str. 314-319, 322-334, 349-353, 707-871, 872-1158)

Prezes URPL dopuścił do obrotu w kategorii OTC lek zawierający substancje czynne, co do których miał wiedzę o ich wykorzystywaniu w celach pozamedycznych. Dotyczyło to leku Gripex FORTE, Paracetamolum, Pseudoephedrini hydrochloridum + Dexamethorpi hydrobromidum, tabletki powlekane 500 mg + 30 mg + 10 mg. W ulotce dla pacjenta URPL zaakceptował zapis: ze względu na odnotowane przypadki nadużywania dekstrometorfanu i pseudoefedryny należy zachować szczególną ostrożność w przypadku stosowania produktu Gripex Forte u młodzieży, młodych osób dorosłych i pacjentów nadużywających leki lub substancje psychoaktywne.

Wiceprezes ds. Produktów Leczniczych wyjaśnił, że dekstrometorfan i pseudoefedryna to substancje czynne zawarte w licznych produktach leczniczych przeznaczonych do leczenia objawów przeziębienia lub grypy, od wielu lat dostępnych bez przepisu lekarza. Rozpowszechnienie tych schorzeń, z sezonowym nasileniem częstości występowania sprawia, że korzyści z ich dopuszczenia do obrotu bez przepisu lekarza znacznie przewyższają potencjalne ryzyko stosowania w celach pozamedycznych. W obrocie są również inne leki i grupy leków (leki przeciwbólowe, niesteroidowe leki przeciwzapalne, leki przeciwhistaminowe pierwszej generacji, leki stosowane w zaburzeniach erekcji itd.), które mogą być stosowane w celach niezgodnych z przeznaczeniem, jednak korzyści z ich udostępnienia w kategorii OTC są trudne do przecenienia. Leki te charakteryzuje zadowalający profil bezpieczeństwa stosowania, którego istotnym polepszeniem są starannie przygotowane druki informacyjne zawierające odpowiednie ostrzeżenia i środki ostrożności, o jakich pacjent powinien pamiętać decydując się na leczenie bez kontroli lekarza. Dekstrometorfan i pseudoefedryna zostały udostępnione do obrotu bez przepisu lekarza również w innych krajach Unii Europejskiej, a ich bezpieczeństwo stosowania dokumentowane zgłaszaniem działań niepożądanych jest na bieżąco monitorowane.

<sup>16</sup> Nowe rejestracje produktów leczniczych o kategorii dostępności OTC.



(akta kontroli str. 334, 353-354, 410-462)

Prezes URPL dopuścił do obrotu w kategorii OTC lek mając wiedzę o tym, że jego stosowanie może maskować chorobę, która wywołała u pacjenta określone dolegliwości, a tym samym może opóźnić zastosowanie odpowiedniego leczenia. Dotyczyło to leku Ibuprom Zatoki Sprint, Ibuprofenum + Pseudoephedrini hydrochloridum, kapsułki miękkie, 200 mg + 30 mg. URPL zaakceptował w treści ulotki dla pacjenta zapis, że lek ten należy stosować jedynie, jeśli występuje zablokowanie nosa wraz z bólem głowy, bólem i (lub) gorączką jednocześnie. Nie należy go stosować, jeśli występuje tylko jeden z wymienionych objawów. W ulotce dla pacjenta napisano, że przyjmowanie leków przeciwzapalnych i przeciwbólowych, takich jak ibuprofen, może wiązać się z niewielkim wzrostem ryzyka zawału mięśnia sercowego lub udaru, w szczególności gdy są stosowane w dużych dawkach. Po zażyciu leku pacjent może odczuwać zawroty głowy, nietypowe bóle głowy, zaburzenia widzenia lub słuchu, w tym mogą wystąpić omamy wzrokowe lub słuchowe. Ibuprom Zatoki Sprint może ukryć objawy zakażenia, takie jak gorączka i ból. W związku z tym Ibuprom Zatoki Sprint może opóźnić zastosowanie odpowiedniego leczenia zakażenia, a w konsekwencji prowadzić do zwiększonego ryzyka powikłań.

Wiceprezes ds. Produktów Leczniczych wyjaśnił, że ww. produkt leczniczy zawiera ibuprofen (w dawce jednostkowej 200 mg, czyli najniższej z dopuszczonych do obrotu w kategorii dostępności OTC) oraz pseudoefedrynę w standardowej dawce 30 mg. Produkt ten jest wskazany doraźnie w celu złagodzenia objawów grypy i przeziębienia, takich jak ból i niedrożność zatok obocznych nosa, nieżyt nosa (katar), ból głowy, gorączka, bóle stawowo-mięśniowe. Jest stosowany krótkotrwale/doraźnie w celu łagodzenia tak powszechnie występujących schorzeń jak przeziębienie lub grypa, które przebiegają z uczuciem zatkanego nosa. Jeżeli po krótkotrwałym stosowaniu lek okaże się nieskuteczny, pacjent zobowiązany jest zgłosić się do lekarza. Każdy lek o działaniu przeciwzapalnym, przeciwbólowym i przeciwgorączkowym tłumi objawy zapalenia/zakażenia. Jednak nie każde zakażenie wymaga interwencji lekarza. Lek taki jak Ibuprom Zatoki Sprint stosowany zgodnie z zaleceniem krótkotrwale, łagodząc objawy przeziębienia lub grypy przyczynia się do ich naturalnego wyleczenia. Dopiero nie ustępowanie ww. objawów może wskazywać na poważną przyczynę stanu zapalnego, który wymaga pomocy lekarza.

(akta kontroli str. 335-336, 354, 595-640)

Decyzjami Prezesa URPL o dopuszczeniu do obrotu produktów leczniczych w kategorii OTC zatwierdzano jednocześnie wielkości opakowań tych leków przekraczające maksymalne zalecane dawki określone w ulotkach dla pacjenta załączonych do opakowań tych leków. Stwierdzono trzy takie przypadki. (szczegółowy opis w sekcji *Stwierdzone nieprawidłowości*).

(akta kontroli str. 334-337, 598, 1164, 1442)

W trakcie procedury rozpatrywania wniosków o rejestrację dwóch nowych produktów leczniczych o kategorii dostępności OTC, z inicjatywy podmiotów odpowiedzialnych zostały zorganizowane spotkania pracowników URPL z przedstawicielami tych podmiotów. Ich przebiegu oraz podjętych ustaleń URPL nie udokumentował. Nie została więc zachowana zasada pisemności postępowania, o której mowa w art. 14 Kpa (szczegółowy opis w sekcji *Stwierdzone nieprawidłowości*).

(akta kontroli str. 326-334, 351, 353, 970-971, 782-794)



Stwierdzone  
nieprawidłowości

W działalności kontrolowanej jednostki w przedstawionym wyżej zakresie stwierdzono następujące nieprawidłowości:

1. URPL zaakceptował treść ulotki dla pacjenta zawierającej zapisy, które mogły wprowadzać w błąd, czym naruszono dyspozycję art. 63 ust. 2 Dyrektywy 2001/83/WE oraz pkt IV ppkt 1 Wymagań dotyczących sposobu sporządzania ulotki dla pacjenta, stanowiących załącznik 2 do Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 20 lutego 2009 r. w sprawie wymagań dotyczących oznakowania opakowań produktu leczniczego i treści ulotki.

W ulotce dla pacjenta załączonej do opakowania produktu leczniczego Acatar Care Kids podano, że jest on przeznaczony do stosowania u dzieci powyżej 1. roku życia do 6 lat. Jednocześnie w ulotce znalazł się zapis: „W przypadku stosowania leku przez osoby dorosłe należy wziąć pod uwagę, że podczas stosowania oksymetazoliny, przez długi okres lub w dawkach większych niż zalecane, mogą wystąpić działania ogólnoustrojowe dotyczące układu krążenia i ośrodkowego układu nerwowego. W takich przypadkach zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu może być zaburzona”. W ocenie NIK zapis taki mógł wprowadzać w błąd sugerując, iż jest to lek przeznaczony do stosowania również przez osoby dorosłe oraz mógł zachęcać te osoby do jego zastosowania.

Wiceprezes ds. Produktów Leczniczych wyjaśnił, że produkt leczniczy Acatar Care Kids ze względu na zawartość substancji czynnej (stanowiącą połowę zawartości zalecanej u dorosłych) jest przeznaczony dla dzieci. Nie oznacza to, że produkt Acatar Care Kids jest przeciwwskazany u osób dorosłych. Może być stosowany u dorosłych (np. gdy wystąpią braki w dystrybucji produktu Acatar Care), ale wówczas powinien zostać przyjęty w podwojonej dawce, czyli w takiej jaka jest rekomendowana u dorosłych. Wobec powyższego, zapis przywołany w piśmie NIK<sup>17</sup> został zamieszczony zarówno w ulotce do produktu Acatar Care, jak i w ulotce do produktu Acatar Care Kids. Zapis ten służy poszerzeniu marginesu bezpieczeństwa stosowania produktów Acatar Care Kids i Acatar Care w kategorii dostępności OTC.

W ocenie NIK skoro lek Acatar Care Kids zaliczany jest do kategorii dostępności OTC, co skutkuje łatwością jego zakupu, w ulotce dla pacjenta powinno być jednoznacznie określone, dla kogo jest on przeznaczony. Z uwagi na to, że lek jest zalecany do stosowania u dzieci w wieku od 1 do 6 lat, w ulotce nie podano dawek zalecanych dla osób dorosłych. Wbrew temu, co podał Wiceprezes ds. Produktów Leczniczych, obecne brzmienie ulotki dla pacjenta nie służy poszerzeniu marginesu bezpieczeństwa stosowania produktu Acatar Care Kids. Osoba dorosła nie wie bowiem, jaka byłaby rekomendowana i bezpieczna dawka tego leku w przypadku wystąpienia braków w dystrybucji produktu Acatar Care. Przedawkowanie leku może zaś skutkować działaniami ogólnoustrojowymi dotyczącymi układu krążenia i ośrodkowego układu nerwowego. Może więc zaburzać zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych.

(akta kontroli str. 321-322, 349, 1495-1608)

2. Prezes URPL dopuścił do obrotu w kategorii dostępności OTC trzy produkty lecznicze, które nie spełniały przesłanki zaliczenia ich do tej kategorii dostępności: określone w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 14 listopada 2008 roku

<sup>17</sup> tj. „W przypadku stosowania leku przez osoby dorosłe należy wziąć pod uwagę, że podczas stosowania oksymetazoliny, przez długi okres lub w dawkach większych niż zalecane, mogą wystąpić działania ogólnoustrojowe dotyczące układu krążenia i ośrodkowego układu nerwowego. W takich przypadkach zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu może być zaburzona”.



w sprawie kryteriów zaliczania produktu leczniczego do poszczególnych kategorii dostępności<sup>18</sup>. Było to działanie nielegalne.

W odniesieniu do leku Dezamigren, Almotriptani malas, tabletki powlekane 12,5 mg ekspert zewnętrzny, w czterech opracowanych ocenach dokumentacji złożonej przez podmiot odpowiedzialny podsumowała, że dokumentacja ta „...nie dowodzi, iż produkt leczniczy Dezamigren (Almotriptani malas), tabletki powlekane 12,5 mg Aflofarm Farmacja nie spełnia przesłanek opisanych w pkt. 1) oraz 2) paragrafu 1.1. Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 14 listopada 2008 roku w sprawie kryteriów zaliczania produktu leczniczego do poszczególnych kategorii dostępności, a w związku z tym nie stanowi podstaw do zmiany kategorii dostępności na kategorię dostępności produkt wydawany bez przepisu lekarza – OTC”.

6 sierpnia 2019 r. URPL wysłał do podmiotu odpowiedzialnego zawiadomienie, iż w sprawie prowadzonego postępowania o wydanie pozwolenia na dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego Dezamigren zgromadzone materiały i dowody dotyczące wniosku o zmianę kategorii dostępności ww. produktu leczniczego uniemożliwiają wydanie pozytywnej decyzji, gdyż zachodzą okoliczności uzasadniające zastosowanie art. 30 ust. 1 pkt 1 i 2 ustawy Prawo farmaceutyczne, tj. wydanie decyzji o odmowie dopuszczenia do obrotu tego produktu leczniczego w kategorii dostępności „Produkt leczniczy wydawany bez przepisu lekarza – OTC”. Ekspert zewnętrzny odmówił wykonania oceny kolejnej dokumentacji dostanej do URPL „ze względu na wcześniej podjęte zobowiązania”. Zgodnie z decyzją Wiceprezesa ds. Produktów Leczniczych zawartą w mailu z 10 listopada 2020 r., dokumentację przekazano do oceny Zastępcy Dyrektora DOL, który w ocenie z 16 grudnia 2020 r. podsumował, że przedstawiona przez podmiot odpowiedzialny dokumentacja nie dowodzi, iż produkt leczniczy Dezamigren (Almotriptani malas), tabletki powlekane 12,5 mg Aflofarm Farmacja nie spełnia przesłanek opisanych w pkt. 1) oraz 2) paragrafu 1.1. Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 14 listopada 2008 roku w sprawie kryteriów zaliczania produktu leczniczego do poszczególnych kategorii dostępności a w związku z tym nie stanowi podstaw do zmiany kategorii dostępności na kategorię dostępności produkt wydawany bez przepisu lekarza – OTC”.

W piśmie z 16 marca 2021 r. podano m.in. „Urząd wyraża opinię, iż wprowadzone przez Podmiot Odpowiedzialny dwóch dodatkowych środków minimalizacji ryzyka – w postaci testu diagnostycznego oraz dzienniczka migrenowego – nie obniży ryzyka stosowania almotryptanu przez pacjenta w samoleczeniu do takiego poziomu, jaki zapewnia wydawanie tego leku z przepisu lekarza. ... Terapia migreny musi być indywidualnie dobrana i prowadzona pod nadzorem lekarza, aby była skuteczna i dostatecznie bezpieczna. ... W opinii Urzędu Rejestracji przedstawiona dokumentacja wskazuje, że produkt leczniczy Dezamigren powinien mieć status dostępnego z przepisu lekarza (Rp.), gdyż spełnia następujące przesłanki: 1). Może stanowić bezpośrednie lub pośrednie zagrożenie dla życia lub zdrowia ludzkiego, nawet wówczas, gdy jest stosowany prawidłowo bez nadzoru lekarskiego, 2). Może być często stosowany nieprawidłowo, czego „wynikiem może być bezpośrednie lub pośrednie zagrożenie zdrowia ludzkiego. W ocenie kolejnego uzupełnienia dokumentacji dotyczącej kategorii dostępności produktu leczniczego Dezamigren, Zastępca Dyrektora DOL napisał m.in.: „W ramach kolejnego uzupełnienia dokumentacji ..., podmiot odpowiedzialny ..., złożył w dniu 28 lipca 2021 r. następującą dokumentację ...: 1. Dokument pt. „Almotryptan 12,5 mg tabletki powlekane (Almotryptani malas), Materiały Edukacyjne dla Pacjenta. Raport z walidacji” wraz z załącznikami: - Załącznik 1: Protokół z Badania Walidacji

<sup>18</sup> Dz. U. z 2016 r. poz. 1769.



Materiałów Edukacyjnych dla Pacjenta – wersja z czerwca 2021; 2: Załącznik 2: Materiały Edukacyjne: Test Diagnostyczny oraz Dzienniczek Migrenowy; Załącznik 3: Publikacje naukowe .... Prosimy o merytoryczne uzasadnienie, że prawidłowo rozwiązany test diagnostyczny zapewnia wyższy stopień bezpieczeństwa almotriptanu w warunkach dostępności bez recepty w porównaniu z rzetelnie przeczytaną ulotką dla pacjenta ... Prosimy o przedstawienie krytycznych punktów, które mają potwierdzać istotną wyższość testu diagnostycznego nad ulotką dołączoną do opakowania ...”.

W kolejnym wezwaniu z 4 października 2021 r. do złożenia uzupełnień i wyjaśnień złożonych przy piśmie z 6 lipca 2021 r. URPL podsumował, że wnioskowany produkt leczniczy spełnia przesłanki opisane w pkt 1 i pkt 2 Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 14 listopada 2008 roku w sprawie kryteriów zaliczania produktu leczniczego do poszczególnych kategorii dostępności, w związku z czym produkt spełnia przesłanki zaliczenia do kategorii dostępności Rp.

W ocenie z 6 grudnia 2021 r. (dokumentacji złożonej 13 października 2021 r.) Zastępca Dyrektora DOL podsumował m.in., że całość dokumentacji podlegającej ocenie nie dowodzi jednoznacznie, że produkt leczniczy Dezamigren nie spełnia przesłanek opisanych w pkt. 1) oraz 2) paragrafu 1.1. Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 14 listopada 2008 roku w sprawie kryteriów zaliczania produktu leczniczego do poszczególnych kategorii dostępności w proponowanym wskazaniu, a w związku z tym nie stanowi podstaw do przyznania kategorii dostępności: produkt leczniczy wydawany bez przepisu lekarza – OTC. Sprawę skierowano na posiedzenie Komisji ds. Produktów Leczniczych. Uchwały Komisji ds. Produktów Leczniczych z 22 grudnia 2021 r. i 18 lutego 2022 r. odnoszą się jednak do wyników badania czytelności narzędzi diagnostycznych zaproponowanych przez podmiot odpowiedzialny, a nie do kryteriów zaliczania produktów leczniczych do poszczególnych kategorii dostępności, określonych w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 14 listopada 2008 r. Lek ten dopuszczono do obrotu w kategorii dostępności OTC 18 listopada 2022 r.

Wiceprezes ds. Produktów Leczniczych poinformował w złożonych wyjaśnieniach, że zgodnie z uchwałami Komisji ds. Produktów Leczniczych z dnia 22 grudnia 2021 r. i 18 lutego 2022 r. przedstawione do tej pory wyniki nie mogą zostać uznane za wystarczające do zaakceptowania zmiany kategorii dostępności. Komisja wskazała, iż do podjęcia ostatecznej decyzji w sprawie zmiany kategorii dostępności konieczne jest uzupełnienie dokumentacji przez podmiot odpowiedzialny, co zostało wyrażone w uchwale nr 1/2022/01 z dnia 18 lutego 2022 r. poprzez wskazanie konieczności przedstawienia wyników badania nieinterwencyjnego wskazującego, że pacjenci, korzystając z dołączonego kwestionariusza są w stanie samodzielnie podjąć prawidłową i zgodną z opinią lekarza decyzję dotyczącą zastosowania produktu leczniczego Dezamigren.

W ocenie NIK produkt leczniczy Dezamigren, Almotriptani malas, tabletki powlekane 12,5 mg nie powinien zostać dopuszczony do obrotu w kategorii dostępności OTC. Wskazywały na to oceny dokumentacji rejestracyjnej tego produktu leczniczego dokonane przez eksperta zewnętrznego oraz przez Zastępcę Dyrektora DOL. W ocenach tych jednoznacznie stwierdzono, że lek ten 1). może stanowić bezpośrednie lub pośrednie zagrożenie dla życia lub zdrowia ludzkiego, nawet wówczas, gdy jest stosowany prawidłowo bez nadzoru lekarskiego, 2). może być często stosowany nieprawidłowo, czego wynikiem może być bezpośrednie lub pośrednie zagrożenie zdrowia ludzkiego. Spełniał więc przesłanki opisane w pkt 1 i pkt 2 Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 14 listopada 2008 roku w sprawie kryteriów zaliczania produktu leczniczego do poszczególnych kategorii dostępności.



W odniesieniu do leku Dorminox, Doxylamini hydrogenosuccinas, tabletki powlekane 12,5 mg, w raporcie oceniającym – dzień 85 opracowanym 24 stycznia 2020 r., w części: „Dokumentacja kliniczna”, ekspert wskazał, że: „Właściwości farmakodynamiczne i farmakokinetyczne doksyminy, w tym działania przeciwhistaminowe i przeciwoholinergiczne oraz długi okres półtrwania (wynoszący około 10 godzin, a u osób w podeszłym wieku wydłużony do 12-16 godzin) powodują ryzyko wystąpienia działań niepożądanych, w tym ciężkich działań niepożądanych, takich jak: senność, zmęczenie, zawroty głowy, zaburzenia poznawcze (pamięci, koncentracji) i motoryczne (ryzyko upadków), zaburzenia widzenia (podwójne widzenie, niewyraźne widzenie), suchota błony śluzowej jamy ustnej, zatrzymanie moczu, zaparcie, zwiększone wydzielanie śluzu oskrzelowego, a także rhabdomyoliza i ostra niewydolność nerek, w tym zakończone zgonem. Działania niepożądane mogą wystąpić podczas stosowania doksyminy w zalecanych dawkach. Chociaż uzależnienie fizyczne w przypadku stosowania leków przeciwhistaminowych jest mało prawdopodobne, istnieje jednak ryzyko uzależnienia psychicznego, ze względu na właściwości i działania doksyminy wymienione wcześniej, w przypadku stosowania w samoleczeniu, bez kontroli i nadzoru lekarza. W takim przypadku nie można zagwarantować, że pacjent będzie przestrzegał zalecanego czasu stosowania, jak również, że będzie przyjmował odpowiednią dawkę ... Wobec tych poważnych potencjalnych zagrożeń Urząd Rejestracji nie akceptuje dopuszczenia do obrotu wnioskowanego produktu leczniczego zawierającego doksyminę jako substancję czynną, jako leku dostępnego bez recepty. Tak, jak dla innych produktów leczniczych zawierających doksyminę, których dokumentacja kliniczna oceniana była przez Urząd Rejestracji w ramach procedur zarówno międzynarodowych, jak i narodowych, Urząd zaleca dla wnioskowanego produktu leczniczego kategorię dostępności – Rp. – lek wydawany z przepisu lekarza”. W raporcie oceniającym – dzień 120 opracowanym 15 czerwca 2020 r. ekspert oceniający dokumentację napisał, że „Po przeanalizowaniu odpowiedzi wnioskodawcy, OLK<sup>19</sup> podtrzymuje opinię zawartą w raporcie dnia 85. Należy pamiętać, że działanie nasenne doksyminy jest wynikiem działania dodatkowego/niepożądanego substancji o działaniu przeciwhistaminowym. W leczeniu bezsenności dostępne są nowe, bezpieczniejsze produkty od doksyminy, a wybór odpowiedniego należy pozostawić lekarzowi, który określi przyczynę, charakter i sposób leczenia bezsenności. Powoływanie się wnioskodawcy na obecność na rynku w kategorii dostępności OTC innych substancji, które mogą powodować działania niepożądane, zwłaszcza w przypadku zażycia dużej dawki (Wnioskodawca podaje przykład paracetamolu) jest bezprzedmiotowe. Podobnie bezprzedmiotowe jest powoływanie się na fakt, że produkty doksyminy o mocy 12,5 mg są dostępne bez recepty w kilku krajach europejskich i w USA. Dla URPL priorytetem jest bezpieczeństwo pacjenta, które gwarantuje kontrola ilości i czasu zażywania doksyminy, możliwa jedynie w przypadku przepisywania leku przez lekarza. ... OLK nie akceptuje dopuszczenia do obrotu wnioskowanego produktu leczniczego ... jako leku dostępnego bez recepty”. Raport oceniający – dzień 145 opracowano 26 maja 2021 r. Napisano w nim, że konieczne jest przedstawienie wyników walidacji przeprowadzonego przez podmiot odpowiedzialny badania ankietowego, umożliwiającego podjęcie pacjentowi świadomej decyzji dotyczącej krótkotrwałego leczenia bezsenności przy pomocy doksyminy. Po uzyskaniu wyjaśnienia nt. walidacji badania, w opinii Dyrektora DOL będzie możliwe wyrażenie zgody na status OTC. W Ocenie dokumentacji klinicznej z 19 lipca 2021 r. ekspert napisał, że przedstawione przez podmiot

<sup>19</sup> Wydział Oceny Dokumentacji Klinicznej DOL.



odpowiedzialny dokument nie stanowi walidacji badania. Dodatkowo wartym podkreślenia jest fakt, że pacjent/ka może mieć trudności z właściwą oceną potencjalnych interakcji doksylaminy z lekami, które przyjmuje ponieważ w badaniu lekarz pomagał zidentyfikować nazwy substancji czynnych, z którymi stosowanie doksylaminy jest przeciwwskazane. W sytuacji dopuszczenia leku bez recepty, takiego nadzoru lekarskiego nie będzie. Ostatecznie, 27 lipca 2021 r. ekspert w dokumencie Ocena dokumentacji klinicznej UZUPEŁNIENIE-2 przekazanej do oceny w dniu 26 lipca 2021 napisał, że DOL, po zapoznaniu się z dodatkowymi wyjaśnieniami ze strony Wnioskodawcy informuje, że przyjmuje wyjaśnienia firmy w odniesieniu do badania ankietowego. „Nie zgłaszamy dalszych uwag do dokumentacji”. Z dokumentacji URPL z lipca 2021 r. wynika, że Doxylamina w kategorii OTC była wielokrotnie przedmiotem postępowań w Departamencie Zmian Porejestacyjnych i Rerejestracji PL i za każdym razem zmiana na OTC była odrzucana przez Urząd. Doxylamina była również dwa razy na Komisji ds. Produktów Leczniczych i też była odrzucona. Przekazana 26 lipca 2021 r. do DRL ocena kliniczna, wykonana przez Dyrektora DOL nie powinna stanowić podstawy do przyznania produktowi kategorii dostępności OTC. W ocenie DOL brakowało odniesienia się do kryteriów zamieszczonych w rozporządzeniu MZ w sprawie kategorii dostępności, co powinno być podstawą opinii w kwestii OTC. W odrzuceniach zmian, dwa kryteria leku na Rp były spełnione (produkt może stanowić bezpośrednie i pośrednie zagrożenia dla zdrowia i życia, nawet jeśli jest stosowany prawidłowo bez nadzoru lekarskiego i może być często stosowany nieprawidłowo). Kolejnymi aspektami, których brakowało w ocenie to: analiza ryzyka wystąpienia niepożądanych działań produktu, analiza ryzyka przedawkowania, analiza ryzyka nadużywania leku, długi 10 godzinny, a u osób starszych 12 – 16 godzinny okres półtrwania, konieczność konsultacji bezsenności z lekarzem. W ocenie skupiono się jedynie na kwestionariuszu dla pacjenta. Kwestionariusz, z którym pacjent może się zapoznać po zakupie leku, zawiera jedynie informacje powielone z ulotki dla pacjenta i nie wnosi nic nowego w kwestii bezpieczeństwa stosowania produktu. Wiele z pytań znajdujących się w kwestionariuszu może być niezrozumiałych dla pacjenta. Profil bezpieczeństwa produktu nie zmienił się przez ostatnie kilka lat. Lek wywiera znaczny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn, wywołuje senność. Nie może być stosowany w przypadku osób pozostających same w domu i opiekujących się dziećmi. Doxylamina może rozwijać tolerancję, czyli pacjent może z czasem brać coraz więcej leku, co następnie doprowadza do nadużywania i przedawkowania (nie ma odtrutki). Ocena DOL jest sprzeczna z wytycznymi. Wszystkie te argumenty wskazują za utrzymaniem kategorii dostępności Rp, zgodnie z dotychczasową linią Urzędu. W mailu z 2 sierpnia 2021 r. adresowanym do p. Marcina Lipowskiego, do wiad. m.in. Wiceprezes M. Kołakowski, dyr. K. Germel napisała, że „Przekazana przez eksperta OLK (Dyr. Trojan) nie określa jednoznacznie kategorii dostępności produktu leczniczego. Brak uzupełnienia oceny klinicznej dot. kat. dostępności uniemożliwia przeprowadzenie właściwej oceny przez DML<sup>20</sup>. 11 sierpnia 2021 r. wezwano podmiot odpowiedzialny do złożenia uzupełnień i wyjaśnień dotyczących Planu Zarządzania Ryzykiem. Zwrócono uwagę, że zgodnie z informacjami zawartymi w ocenie PSUSA/00001174/202004 dla substancji czynnej doksylamina, jednym z poważnych ryzyk związanych z kategorią dostępności OTC jest fakt, że może ona być nadużywana i stosowana w celu zamierzonego przedawkowania. W raporcie tym opisano liczne przypadki zatrucia doksylaminą. W niektórych z nich doksylaminę stosowano w połączeniu z innymi lekami w celu popełnienia samobójstwa. Ponadto kwestionariusz jest niewystarczający jako środek

<sup>20</sup> Departament Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych.



minimalizacji ryzyk wymienionych w Planie Zarządzania Ryzykiem, a podmiot odpowiedzialny powinien rozważyć włączenie farmaceuty w proces bezpiecznej farmakoterapii i zaproponować odpowiedni materiał edukacyjny, np. wytyczne dla farmaceuty wraz z narzędziem diagnostycznym, ankietą (zagadnienie opisane szerzej w punkcie 3 sekcji *Stwierdzone nieprawidłowości*). Lek ten dopuszczono do obrotu w kategorii dostępności OTC 18 października 2021 r.

Wiceprezes ds. Produktów Leczniczych wyjaśnił, że w opinii ekspertów Urzędu przedłożona przez podmiot, w procesie dopuszczenia do obrotu produktu leczniczego, dokumentacja kliniczna pozwoliła na dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego Dorminox, jako leku dostępnego bez przepisu lekarza (OTC), we wskazaniu „krótkotrwałe, objawowe leczenie sporadycznie występującej bezsenności u dorosłych”, co zostało wyrażone w Raporcie Oceniającym przyjętym przez Wiceprezesa Urzędu ds. Produktów Leczniczych w dniu 11.08.2021 r.

W ocenie NIK produkt leczniczy Dorminox, Doxylamini hydrogensuccinas, tabletki powlekane 12,5 mg nie powinien zostać dopuszczony do obrotu w kategorii dostępności OTC. Wskazywały na to oceny eksperta DOL URPL, że działania niepożądane mogą wystąpić podczas stosowania doksylaminy w zalecanych dawkach, oraz że istnieje ryzyko uzależnienia psychicznego. Ponadto Doxylamina w kategorii OTC była wielokrotnie przedmiotem postępowań w Departamencie Zmian Porejestacyjnych i Rerejestracji Produktów Leczniczych i za każdym razem zmiana na OTC była odrzucana przez Urząd. Doksylamina była również dwa razy na Komisji ds. Produktów Leczniczych i też była odrzucona. Z dokumentacji rejestracyjnej tego produktu leczniczego wynikało, że powinien on być dopuszczony w kategorii dostępności Rp, gdyż produkt ten może stanowić bezpośrednie i pośrednie zagrożenia dla zdrowia i życia, nawet jeśli jest stosowany prawidłowo bez nadzoru lekarskiego oraz może być często stosowany nieprawidłowo. Spełniał więc kryteria zaliczania produktu leczniczego do kategorii dostępności Rp określone w pkt 1 i pkt 2 Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 14 listopada 2008 roku w sprawie kryteriów zaliczania produktu leczniczego do poszczególnych kategorii dostępności. Ponadto, jak wskazano w piśmie URPL z 11 sierpnia 2021 r., którym wezwano podmiot odpowiedzialny do złożenia uzupełnień i wyjaśnień dotyczących Planu Zarządzania Ryzykiem, zgodnie z informacjami zawartymi w ocenie PSUSA/00001174/202004 dla substancji czynnej doksylamina, jednym z poważnych ryzyk związanych z kategorią dostępności OTC jest fakt, że może ona być nadużywana i stosowana w celu zamierzonego przedawkowania. W raporcie tym opisano liczne przypadki zatrucia doksylaminą. W niektórych z nich doksylaminę stosowano w połączeniu z innymi lekami w celu popełnienia samobójstwa. W ocenie NIK powyższe argumenty świadczą o tym, że produkt leczniczy Dorminox nie powinien zostać dopuszczony do obrotu w kategorii dostępności OTC.

(akta kontroli str. 327-334, 351-354, 707-871)

W odniesieniu do leku Vemonis Max, Metamizolum natricum monohydricum+Coffeinum+Drotaverini, tabletki powlekane 400mg+60mg+80mg, w ulotce dla pacjenta, której treść została zaakceptowana w URPL, znajduje się zapis, że podczas leczenia może wystąpić poważne zmniejszenie liczby pewnego rodzaju białych krwinek (neutrofili), nazywane agranulocytozą. Reakcja ta jest bardzo rzadkim, ale poważnym stanem, który może zagrażać życiu. Agranulocytoza nie jest zależna od dawki leku i może wystąpić w dowolnym momencie leczenia. W ocenie NIK świadczy to o spełnieniu jednego z kryteriów zaliczania produktu leczniczego do kategorii dostępności Rp określonego w §1 pkt. 1 Rozporządzenia ministra Zdrowia z dnia 14 listopada 2008 r. w sprawie zaliczania produktu leczniczego do poszczególnych kategorii dostępności. Lek ten bowiem może



stanowić bezpośrednie lub pośrednie zagrożenie dla zdrowia ludzkiego, nawet wówczas, gdy jest stosowany prawidłowo bez nadzoru lekarskiego.

Wiceprezes ds. Produktów Leczniczych wyjaśnił, że agranulocytoza to działanie niepożądane niezależne od dawki metamizolu. Nawet podawanie leku pod kontrolą lekarza nie daje możliwości przewidzenia, u kogo i ewentualnie kiedy wystąpi. Nie ma badań umożliwiających ocenę objawów prodromalnych tego powikłania.

W ocenie NIK wyjaśnienia Wiceprezesa ds. Produktów Leczniczych tym bardziej wskazują, że z uwagi na możliwość wystąpienia agranulocytozy nawet u pacjentów znajdujących się pod opieką lekarza, lek ten nie powinien być dostępny w kategorii OTC. Podkreślenia wymaga jednocześnie fakt, że decyzją o dopuszczeniu tego produktu leczniczego do obrotu w kategorii dostępności OTC, Prezes URPL zaakceptował wielkości opakowań zawierających nawet aż 60 tabletek<sup>21</sup>.

(akta kontroli str. 337-338, 354-355, 531-594)

3. Prezes URPL w ramach postępowań dotyczących nowych rejestracji dwóch produktów leczniczych z kategorią dostępności OTC uznał testy diagnostyczne/narzędzia diagnostyczne dla pacjenta (załączane do opakowań leków OTC) za narzędzia do przeprowadzenia przez pacjenta samodiagnozy w celu potwierdzenia lub wykluczenia możliwości zażycia leku OTC, oraz za element uzasadniający przyznanie produktowi leczniczemu kategorii dostępności OTC.

Wiceprezes ds. Produktów Leczniczych wyjaśnił, że podmiot odpowiedzialny może swobodnie dobrać i złożyć do Urzędu materiały dowodowe na poparcie proponowanej kategorii dostępności. Wszystkie złożone przez podmiot odpowiedzialny materiały dowodowe są wnikliwie oceniane przez ekspertów Urzędu. W procesie dopuszczenia do obrotu produktu leczniczego z kategorią dostępności OTC, szczegółowo analizowany jest potencjalny skutek wydania takiej decyzji, czyli szacowany jest stosunek korzyści do ryzyka terapii. W przypadku produktów leczniczych Dezamigren, Almotriptani malas, tabletki powlekane 12,5 mg oraz Dorminox, Doxylamini hydrogensuccinas, tabletki powlekane 12,5 mg podmioty odpowiedzialne przedstawiły w dokumentacji rejestracyjnej narzędzie diagnostyczne oraz wyniki badania oceniającego skuteczność narzędzia oraz możliwość samodzielnego podjęcia bezpiecznej decyzji dotyczącej zastosowania produktu leczniczego bez recepty. Jeżeli wnioskodawca przedkłada w ramach wniosku o wydanie pozwolenia na dopuszczenie do obrotu materiał dowodowy w postaci testów diagnostycznych/narzędzi diagnostycznych dla pacjenta, to obowiązkiem organu jest ocena tych materiałów w kontekście proponowanej kategorii dostępności. Zgodnie z art. 10 ust. 2 pkt 6 ustawy z dnia 6 września 2001 r. Prawo farmaceutyczne do wniosku o wydanie pozwolenia podmiot odpowiedzialny dołącza plan zarządzania ryzykiem użycia produktu leczniczego. Plan ten zawiera szczegółowy opis systemu zarządzania ryzykiem użycia produktu leczniczego stosowanego przez podmiot odpowiedzialny, współmierny do zidentyfikowanych i potencjalnych zagrożeń stwarzanych przez ten produkt leczniczy oraz zapotrzebowania na dane dotyczące bezpieczeństwa, wraz ze streszczeniem tego planu. Plan zarządzania ryzykiem określa ryzyka związane ze stosowaniem danego produktu leczniczego oraz środki jakie podmiot odpowiedzialny podjął w celu ograniczenia tego ryzyka. Dla produktów leczniczych Dezamigren oraz Dorminox podmiot odpowiedzialny przygotował dodatkowe środki minimalizacji ryzyka. Dla leku Dezamigren są to narzędzie diagnostyczne (kwestionariusz), dzienniczek migrenowy dla pacjenta oraz materiały edukacyjne dla farmaceutów. Dla leku Dorminox są to materiały edukacyjne dla pacjenta (informator dla pacjenta

<sup>21</sup> 6 szt., 12 szt., 24 szt. oraz 60 szt. tabletek



z kwestionariuszem, dodatkowe materiały dla pacjenta dotyczące higieny snu, broszura dla pacjenta) oraz materiały edukacyjne dla farmaceuty (informator dla farmaceuty z informatorem dla pacjenta). Zgodnie z art. 80 ustawy z dnia 14 czerwca 1960 r. Kodeks postępowania administracyjnego oraz utrwalonym orzecznictwem organ administracji publicznej ocenia na podstawie całokształtu materiału dowodowego czy dana okoliczność została udowodniona. Oznacza to, że organ prowadzący postępowanie według swojej wiedzy, doświadczenia oraz wewnętrznego przekonania ocenia wartość dowodową poszczególnych środków dowodowych i wpływ udowodnienia jednej okoliczności na inne okoliczności.

W rozporządzeniu Ministra Zdrowia w sprawie kryteriów zaliczania produktu leczniczego do poszczególnych kategorii dostępności wyraźnie zdefiniowano okoliczności uzasadniające przyznanie produktom leczniczym poszczególnych kategorii dostępności<sup>22</sup>.

Niezależnie więc od tego, jakie „swobodnie dobrane i złożone do Urzędu materiały dowodowe na poparcie proponowanej kategorii dostępności” przedstawiają podmioty odpowiedzialne, ocena URPL powinna odnosić się do kryteriów określonych w tym rozporządzeniu. Kategoria dostępności wskazywana w decyzji Prezesa URPL powinna zaś zapewniać bezpieczeństwo stosowania dopuszczonych do obrotu produktów leczniczych. W ocenie NIK przyznawanie lekom kategorii dostępności OTC w skutek uznawania przez URPL testów diagnostycznych/narzędzi diagnostycznych dla pacjenta za narzędzia do przeprowadzenia przez pacjenta samodiagnozy w celu potwierdzenia lub wykluczenia możliwości zażycia leku OTC nie zapewnia bezpieczeństwa stosowania tych produktów leczniczych.

W ocenie NIK uznawanie przez URPL testów diagnostycznych/narzędzi diagnostycznych za narzędzie do samodiagnozy pacjenta przenosi na pacjenta, a więc osobę nie posiadającą wiedzy medycznej, odpowiedzialność za diagnozę problemu zdrowotnego, ordynację leku oraz skutki jego zastosowania. Leczyć pacjentów powinni lekarze. Zgodnie z art. 2 ust 1 ustawy z dnia 5 grudnia 1996 r. o zawodach lekarza i lekarza dentysty<sup>23</sup> wykonywanie zawodu lekarza polega na udzielaniu przez osobę posiadającą wymagane kwalifikacje, potwierdzone odpowiednimi dokumentami, świadczeń zdrowotnych, w szczególności: badaniu

<sup>22</sup> § 1. 1. Produkt leczniczy zalicza się do kategorii dostępności "wydawane z przepisu lekarza - Rp" w przypadku, gdy: 1) może stanowić bezpośrednie lub pośrednie zagrożenie dla życia lub zdrowia ludzkiego, nawet wówczas, gdy jest stosowany prawidłowo bez nadzoru lekarskiego, lub 2) może być często stosowany nieprawidłowo, czego wynikiem może być bezpośrednie lub pośrednie zagrożenie zdrowia ludzkiego, lub 3) zawiera substancje, których działanie lecznicze lub niepożądane działania wymagają dalszych badań, lub 4) jest przeznaczony do podawania pozajelitowego. § 2. Produkt leczniczy zalicza się do kategorii dostępności "wydawane z przepisu lekarza, zawierające środki odurzające lub substancje psychotropowe, określone w odrębnych przepisach - Rp<sup>w</sup>" w przypadku, gdy: 1) zawiera, w ilości niepodlegającej wyłączeniu, substancję zaklasyfikowaną jako środek odurzający lub substancję psychotropową lub 2) stosowany niewłaściwie może stwarzać znaczne ryzyko wystąpienia jego nadużywania, prowadzące do uzależnienia, albo niewłaściwego stosowania do nielegalnych celów, lub 3) zawiera substancje czynne, które z powodu swej innowacyjności lub właściwości mogą być zaliczane do grupy, o której mowa w pkt 2. § 3. Produkt leczniczy zalicza się do kategorii dostępności "stosowane wyłącznie w lecznictwie zamkniętym - Lz" w przypadku, gdy z uwagi na swe właściwości farmakologiczne, sposób podawania, wskazania, innowacyjność lub ze względu na interes zdrowia publicznego jest zarezerwowany dla leczenia, które może być przeprowadzone tylko w lecznictwie zamkniętym. § 4. Produkt leczniczy zalicza się do kategorii dostępności "wydawane z przepisu lekarza do zastrzeżonego stosowania - Rp<sup>z</sup>" w przypadku, gdy: 1) produkt leczniczy stosuje się w terapii chorób lub stanów klinicznych, które muszą być zdiagnozowane w warunkach szpitalnych lub w ośrodkach o odpowiednim zapleczu diagnostycznym, chociaż podawanie i dalsza opieka mogą być prowadzone gdzie indziej, lub 2) produkt leczniczy przeznaczony jest dla pacjentów leczonych ambulatoryjnie, ale jego stosowanie może powodować ciężkie niepożądane działanie, a w przypadku szczepionek poważne działanie niepożądane, i wymagać specjalnego nadzoru w trakcie przyjmowania produktu leczniczego oraz specjalnego nadzoru lekarza w całym okresie terapii. § 5. Produkty lecznicze niespełniające warunków określonych w § 1-4 zalicza się do kategorii dostępności "produkty lecznicze wydawane bez przepisu lekarza - OTC".

<sup>23</sup> Dz. U. z 2023 r. poz. 1516, ze zm.



stanu zdrowia, rozpoznawaniu chorób i zapobieganiu im, leczeniu i rehabilitacji chorych, udzielaniu porad lekarskich, a także wydawaniu opinii i orzeczeń lekarskich.

Art. 9 ust. 1 ustawy z dnia 6 listopada 2008 r. o prawach pacjenta i Rzeczniku Praw Pacjenta<sup>24</sup> stanowi, że pacjent ma prawo do informacji o swoim stanie zdrowia.

W ocenie NIK nie można zatem uznać, że informacje te uzyska w wyniku samodiagnozy postawionej przy użyciu testu diagnostycznego/materiału edukacyjnego, uznawanego przez URPL za element uzasadniający przyznanie kategorii dostępności leku OTC.

Zdaniem NIK uznawanie przez URPL testów diagnostycznych/narzędzi diagnostycznych za element uzasadniający przyznanie kategorii dostępności leku OTC rodzi ryzyko dla zdrowia i życia pacjentów, gdyż dołączenie ich do opakowania produktu leczniczego nie gwarantuje, że pacjent: test ten w ogóle przeprowadzi, przeprowadzi go poprawnie, zrezygnuje z zażycia tego produktu leczniczego, gdy wynik testu „podpowiada” taką decyzję.

W cenie NIK powyższe wątpliwości stanowią przesłanki określone w § 1 ust. 1 pkt. 2 w/w rozporządzenia Ministra Zdrowia, tj. produkt leczniczy zalicza się do kategorii dostępności „wydawane z przepisu lekarza – Rp” w przypadku, gdy może być często stosowany nieprawidłowo, czego wynikiem może być bezpośrednie lub pośrednie zagrożenie zdrowia ludzkiego.

(akta kontroli str. 314-317, 319, 322-334, 349-353)

4. Prezes URPL w decyzjach o dopuszczeniu do obrotu trzech produktów leczniczych w kategorii OTC zatwierdzał wielkości opakowań tych leków przekraczające maksymalne zalecane dawki określone w ulotkach dla pacjenta załączonych do opakowań tych leków. NIK ocenia to jako działanie nierzetelne.

W przypadku produktu leczniczego Ibuprom Zatoki Sprint, Ibuprofenum + Pseudoephedrinu hydrochloridum, kapsułki miękkie, 200 mg + 30 mg, z ulotki dla pacjenta wynika, że zaleca się maksymalnie 6 tabletek, maksymalnie przez 3 dni, czyli 18 tabletek. Decyzją UR/RD/0446/20 z 11 grudnia 2020 r. Prezes URPL zatwierdził opakowanie zawierające 20 tabletek.

Wiceprezes ds. Produktów Leczniczych wyjaśnił, że informacja o stosowaniu doraźnym, zawarta jest w drukach informacyjnych. Ww. kombinacja leków w opakowaniu zawierającym 2 tabletki więcej, niż wynika to z maksymalnego okresu stosowania w określonym dawkowaniu nie niesie ryzyka dla bezpieczeństwa podawania. Profil bezpieczeństwa tego produktu leczniczego został zweryfikowany wieloletnim doświadczeniem, a stosowane krótkotrwale zgodnie z zaleceniami zawartymi w drukach informacyjnych, może stanowić zawartość domowej apteczki.

W przypadku produktu leczniczego Ketoflix, Ketoprofenum, granulat do sprządzania roztworu doustnego, w saszetce, 50 mg z ulotki dla pacjenta wynika, że osoby dorosłe mogą stosować ten lek przez maksymalnie 5 dni po 2 saszetki – czyli 10 saszetek. Decyzją nr UR/RD/0228/21 z 19 maja 2021 r. Prezes URPL dopuścił opakowania 12 i 20 saszetek.

Wiceprezes ds. Produktów Leczniczych wyjaśnił, że ww. produkt leczniczy zawiera ketoprofen w dawce 50 mg. Jest to lek z grupy niesteroidowych leków przeciwzapalnych wykazujący działanie przeciwzapalne, przeciwbólowe i przeciwgorączkowe. Stosowany jest doraźnie, w krótkotrwałym objawowym leczeniu ostrego bólu o lekkim lub umiarkowanym nasileniu, takiego jak: ból głowy,

<sup>24</sup> Dz. U. z 2023 r. poz. 1545, ze zm.



ból zębów, bolesne miesiączkowanie, ból spowodowany lekkimi nadwyżeniami i zwichnięciami (u dorosłych i młodzieży od 16 lat). Informacja o stosowaniu doraźnym, zawarta jest w drukach informacyjnych. Leki z grupy niesteroidowych leków przeciwzapalnych dostępne są w opakowaniach zawierających więcej sztuk/dawek jednostkowych niż potrzebne na np. 2-4 dniową kurację, ponieważ stosowane są względnie często celem uśmierzania umiarkowanego, krótkotrwałego bólu [ból głowy (w tym także migreny), ból zębów, ból mięśniowy, stawowy i kostny (w tym także ból pleców), ból pourazowy, pooperacyjny, w tym związane z zabiegiem stomatologicznym, nerwoból, bolesne miesiączkowanie itp.] niezwiązanego z poważnymi chorobami wymagającymi interwencji lekarza. Profil bezpieczeństwa tych produktów leczniczych został zweryfikowany wieloletnim doświadczeniem, a stosowane krótkotrwale zgodnie z zaleceniami zawartymi w drukach informacyjnych, mogą stanowić zawartość domowej apteczki.

W przypadku produktu leczniczego IBUPROM ULTRAMAX SPRINT, Ibuprofenum, kapsułka miękka 600 mg w ulotce dla pacjenta podano, że maksymalna dawka dobową, bez konsultacji z lekarzem nie powinna przekroczyć 1200 mg (2 kapsułki). Jeśli konieczne jest stosowanie leku dłużej niż 3 dni lub jeśli objawy ulegają nasileniu, należy skonsultować się z lekarzem. Wynika z tego, że zaleca się maksymalnie 2 tabletki na dobę przez maksymalnie 3 dni, czyli 6 tabletek. Decyzją UR/RD/0572/21 z 7 grudnia 2021 r. Prezes URPL dopuścił opakowanie zawierające 10 tabletek.

Wiceprezes ds. Produktów Leczniczych wyjaśnił, że ww. produkt leczniczy zawiera ibuprofen, tj. lek z grupy niesteroidowych leków przeciwzapalnych wykazujący działanie przeciwbólowe i przeciwgorączkowe. Stosowany jest doraźnie, krótkotrwale w celu łagodzenia bólu różnego pochodzenia lub obniżenia gorączki w przebiegu chorób zapalnych. Informacja o stosowaniu doraźnym, zwykle 2-4 dni, zawarta jest w drukach informacyjnych. Leki z grupy niesteroidowych leków przeciwzapalnych dostępne są w opakowaniach zawierających więcej sztuk/dawek jednostkowych niż potrzebne na np. 2-4 dniową kurację, ponieważ stosowane są względnie często celem uśmierzania umiarkowanego, krótkotrwałego bólu [ból głowy (w tym także migreny), ból zębów, ból mięśniowy, stawowy i kostny (w tym także ból pleców), ból pourazowy, pooperacyjny, w tym związane z zabiegiem stomatologicznym, nerwoból, bolesne miesiączkowanie itp.] niezwiązanego z poważnymi chorobami wymagającymi interwencji lekarza. Profil bezpieczeństwa tych produktów leczniczych został zweryfikowany wieloletnim doświadczeniem, a stosowane krótkotrwale zgodnie z zaleceniami zawartymi w drukach informacyjnych, stanowią zawartość każdej domowej apteczki.

W ocenie NIK leki OTC powinny być dopuszczone do obrotu w opakowaniach zawierających liczbę tabletek, saszetek, itp. w ilości nie przekraczającej zalecanych dawek tych leków przez cały okres zalecanej kuracji. Nie można uznać za zasadne wyjaśnień Wiceprezesa ds. Produktów Leczniczych, że leki te stanowią zawartość każdej domowej apteczki bo stosowane są względnie często celem uśmierzania umiarkowanego, krótkotrwałego bólu. Zdaniem NIK istotą dostępności leków w kategorii OTC jest ich doraźne, krótkotrwale stosowanie. Dopuszczanie do obrotu opakowań zawierających więcej niż maksymalne wskazane w ulotce dla pacjenta liczby tabletek, saszetek, itp. może zachęcać pacjenta do przyjęcia większych dawek leku lub przedłużenia terapii tym lekiem. Rodzi to ryzyko opóźnienia zgłoszenia się pacjenta do lekarza, w przypadku utrzymywania się dolegliwości. Może to opóźnić postawienie przez lekarza właściwej diagnozy i podjęcie właściwego leczenia. W konsekwencji może zagrażać zdrowiu i życiu pacjentów.

(akta kontroli str. 334-337, 353-355, 598, 1164, 1442)



5. W URPL nie udokumentowano przebiegu oraz uzgodnień podjętych podczas dwóch zorganizowanych z inicjatywy podmiotów odpowiedzialnych spotkań pracowników URPL z przedstawicielami tych podmiotów. Nie została więc zachowana zasada pisemności postępowania, o której mowa w art. 14 Kpa.

Dotyczyło to rejestracji produktów leczniczych Dezamigren, Almotriptani malas, tabletki powlekane 12,5 mg oraz Dorminox, Doxylamini hydrogenosuccinas, tabletki powlekane 12,5 mg. W obu przypadkach podmioty odpowiedzialne w trakcie procedury rozpatrywania wniosków o rejestrację tych leków przedłożyły w URPL kwestionariusze dla pacjenta służące do przeprowadzenia samodiagnozy. Z dokumentacji dotyczącej rejestracji tych produktów leczniczych wynika, że eksperci ją oceniający zgłaszali wątpliwości co do możliwości przyznania tym produktom leczniczym kategorii dostępności OTC. Wątpliwości te związane były z niespełnianiem przez leki Dezamigren i Dorminox przesłanek określonych w rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 14 listopada 2008 r. w sprawie kryteriów zaliczania produktu leczniczego do poszczególnych kategorii dostępności przesłanek umożliwiających przyznanie im kategorii OTC. Ze spotkań tych nie zostały w URPL sporządzone notatki/protokoły zawierające informacje o poruszanych w ich trakcie kwestiach oraz o podjętych uzgodnieniach. W przypadku spotkania dotyczącego produktu leczniczego Dezamigren, kontrolerowi NIK przedstawiono email od podmiotu odpowiedzialnego adresowany do kilku pracowników URPL, w tym do Prezesa URPL oraz Wiceprezesa ds. Produktów Leczniczych. Z treści tego maila wynika, że w trakcie tego spotkania<sup>25</sup> poruszano kwestie związane z procedurą rejestracji i zmiany kategorii dostępności oraz, że przedstawiciele podmiotu odpowiedzialnego zaprezentowali aktualne istotne dane przemawiające za zasadnością rejestracji tego leku w kategorii OTC. Dokumentu tego, w ocenie NIK nie można uznać za notatkę/protokół zawierający informacje o poruszanych w ich trakcie kwestiach oraz o podjętych uzgodnieniach. Dokument taki, w celu zachowania transparentności postępowania powinien zostać sporządzony w URPL i załączony do dokumentacji rejestracyjnej tego leku.

Wiceprezes ds. Produktów Leczniczych poinformował w złożonych wyjaśnieniach, że Urząd przychylił się do tego typu próśb podmiotów i umożliwił stronom wypowiedzenie się w sprawie postępując zgodnie z polityką transparentności. Zapewnia tym samym podmiotom odpowiedzialnym czynny udział w każdym stadium postępowania. Podał, że czyni to mając na względzie treść art. 9, art. 10 §1 oraz art. 12 §1 ustawy z dnia 14 czerwca 1960 r. Kodeks postępowania administracyjnego. W odniesieniu do spotkania w sprawie leku Dorminox<sup>26</sup> poinformował, że w jego trakcie nie były poruszane kwestie merytoryczne oraz, że z tego typu spotkań nie są sporządzane notatki.

NIK zwraca uwagę, że dokumentacja dotycząca rejestracji produktów leczniczych poddana szczegółowej kontroli zawiera dowody na to, że URPL zapewniał podmiotom odpowiedzialnym czynny udział w sprawie poprzez wyrażanie zgody na wgląd w akta sprawy na podstawie art. 73 ust. 1 Kpa. Organizacja na wniosek podmiotów odpowiedzialnych dodatkowo spotkań z przedstawicielami URPL, wbrew twierdzeniu Wiceprezesa ds. Produktów Leczniczych, zaburza transparentność procesu rozpatrywania dokumentacji rejestracyjnej produktów leczniczych. Pracownicy URPL mogą być bowiem poddawani presji rzutu na rozstrzygnięcia dotyczące procedowanej w URPL dokumentacji, w tym odnoszącej się do przyznawania produktom leczniczym kategorii dostępności OTC. Tym bardziej, że przebieg i ustalenia z tych spotkań nie są dokumentowane. Nie została więc

<sup>25</sup> Spotkanie odbyło się 14 kwietnia 2021 r.

<sup>26</sup> Spotkanie odbyło się 17 lipca 2021 r.



zachowana w URPL zasada pisemności postępowania, o której mowa w art. 14 Kpa. Ustalenia podjęte podczas tych spotkań oraz ich przebieg powinny zostać udokumentowane w formie protokołu lub co najmniej notatki służbowej. Dokumenty te należało załączyć do dokumentacji dotyczącej rejestracji tych produktów leczniczych.

(akta kontroli str. 326-334, 351, 353, 782-794, 970-971)

#### OCENA CZĄSTKOWA

Jako działanie nielegalne należy ocenić to, że Prezes URPL dopuścił do obrotu z kategorią dostępności OTC trzy leki, które spełniały kryteria zaliczenia produktu leczniczego do kategorii „lek wydawany z przepisu lekarza (Rp)”. W przypadku dwóch z tych produktów leczniczych, o przyznaniu tej kategorii dostępności zadecydowało dołączenie do dokumentacji kwestionariuszy dla pacjentów, które miały umożliwiać im przeprowadzenie samodiagnozy, w celu podjęcia decyzji o zażyciu lub rezygnacji z zażycia leku. W regulacjach prawnych odnoszących się do rejestracji produktów leczniczych nie wskazano tego rodzaju narzędzia diagnostycznego. Uznawanie przez Prezesa URPL testów diagnostycznych do samodiagnozy za element uzasadniający przyznanie kategorii OTC było działaniem naruszającym przepisy, określające niezbędne wymogi do zaliczenia produktu leczniczego do ww. kategorii.

W kategorii OTC dopuszczano do obrotu produkty lecznicze zawierające dekstrometorfan i pseudoefedrynę mając wiedzę o tym, że mogą one być wykorzystywane w celach pozamedycznych zagrażających zdrowiu i życiu pacjentów. Uzasadniano to przewagą korzyści z ich dopuszczenia do obrotu bez przepisu lekarza nad potencjalnym ryzykiem stosowania ich w celach pozamedycznych.

Zatwierdzanie w decyzjach Prezesa URPL wielkości opakowań leków OTC przekraczających maksymalne zalecane dawki określone w ulotkach dla pacjenta mogło rodzić ryzyko ich przedawkowania, a tym samym zagrażać zdrowiu i życiu pacjentów je przyjmujących.

Akceptowane przez URPL treści ulotek dla pacjenta mogły wprowadzać w błąd generując ryzyko niewłaściwego zastosowania leku. Organizowanie, na prośby podmiotów odpowiedzialnych, w trakcie procedury rozpatrywania wniosków o rejestrację produktów leczniczych spotkań z pracownikami URPL zaangażowanymi w proces rozpatrywania tych wniosków mogło zaburzać transparentność procesu dopuszczania produktów leczniczych do obrotu w kategorii OTC, a brak dokumentowania przebiegu oraz ustaleń z tych spotkań naruszał zasadę pisemności postępowania, o której mowa w art. 14 Kpa.

## **2. Realizacja zadań związanych z rozpatrywaniem wniosków o zmianę kategorii dostępności z Rp na OTC**

Opis stanu faktycznego

Zadania związane z rozpatrywaniem wniosków o zmianę kategorii dostępności produktów leczniczych (tzw. switch) zajmował się Departament Zmian Porejestracyjnych i Rerejestracji Produktów Leczniczych (DZL).

W latach 2019 – 2023 (do 30 kwietnia) złożono w URPL 87 wniosków o zmianę kategorii dostępności produktów leczniczych z Rp na OTC. Wydano ogółem 52 decyzje pozytywne oraz 29 decyzji odmownych. Najwięcej zmian kategorii produktów leczniczych na OTC nastąpiło w 2022 r., tj. 14, w 2019 r. – 12, następnie w 2021 r. – 11, w 2020 r. – 10. W 2023 r. (do 30 kwietnia) zmieniono kategorię dostępności na OTC w przypadku pięciu produktów leczniczych.



Spośród 52 zatwierdzonych zmian kategorii dostępności RP na OTC, 32 zmiany tj. 62% przeprowadzono w procedurze narodowej. W poszczególnych latach objętych kontrolą liczba switch produktów leczniczych z Rp na OTC w procedurze narodowej wyniosła: w 2019 r. – 6 (tj. 50%), w 2020 r. – 7 (tj. 70%), w 2021 r. – 7 (tj. 64%), w 2022 r. – 8 (tj. 57%), w 2023 r. (do 30 kwietnia) – 4 (tj. 80%).

(akta kontroli str. 94-97, 108-111, 128-129)

Wnioski podmiotów odpowiedzialnych o zmianę kategorii dostępności produktów leczniczych z Rp na OTC były w URPL procedowane w takim samym trybie, jak inne wnioski o zmiany porejestacyjne, co uregulowane jest w Rozporządzeniu Komisji (WE) nr 1234/2008<sup>27</sup>.

Kategorie dostępności produktów leczniczych określone zostały w rozporządzeniu Ministra Zdrowia w sprawie kryteriów zaliczania produktu leczniczego do poszczególnych kategorii dostępności oraz w art. 70 dyrektywy 2001/83/WE Parlamentu Europejskiego i Rady.

Postępowania dotyczące zmiany kategorii dostępności przebiegały w według obowiązującej w URPL wewnętrznej Standardowej Procedury Operacyjnej nr UR/DZL/011. Ponadto, do celów interpretacji poszczególnych kryteriów zaliczania produktów leczniczych do kategorii dostępności wykorzystywane były wytyczne Komisji Europejskiej *A guideline on changing the classification for the supply of a medical product for human use*, styczeń 2006. Wytyczne te nie były obowiązujące i miały charakter pomocniczy w postępowaniach o zmianę kategorii dostępności.

Zmiana kategorii dostępności mogła nastąpić tylko na wniosek podmiotu odpowiedzialnego i należała do wyłącznych kompetencji poszczególnych państw członkowskich UE. Kategoria dostępności wskazywana była w decyzji Prezesa URPL o dopuszczeniu do obrotu produktu leczniczego.

Szczegółowej kontroli poddano dokumentację dotyczącą, przeprowadzonej w ramach procedury narodowej, zmiany kategorii dostępności z Rp na OTC 17 produktów leczniczych.

W ramach jednego postępowania dotyczącego zmiany kategorii dostępności z Rp na OTC opracowano kilka opinii przez różnych ekspertów zarówno wewnętrznych, jak i zewnętrznych, które potwierdzały i odrzucały możliwość zmiany kategorii dostępności leku na OTC. W sytuacji tej, decyzję o przyznaniu kategorii dostępności OTC podjęło Kierownictwo URPL.

Decyzją Nr UR/RD/0191/19 z 3 kwietnia 2019 r. Prezes URPL dopuścił do obrotu Lidocainum Aflofarm, Lidocainum, aerozol na skórę, roztwór, 96 mg/g jako lek na receptę – Rp. 20 maja 2019 r. podmiot odpowiedzialny złożył wniosek o zmianę kategorii dostępności na OTC. Ekspert Wydziału Oceny Dokumentacji Klinicznej Produktów Leczniczych stwierdził w ocenie z 8 lipca 2019 r., że przedstawione dane nie pozwalają na zmianę kategorii dostępności na OTC. Produkt nie spełniał kryterium – samodiagnoza, bo pacjent nie jest w stanie stwierdzić, czy choruje na przewlekły wytrysk – pierwotny lub wtórny. Wymaga to badań lekarskich w celu postawienia diagnozy. Chorobę tę trzeba leczyć. W Polsce dopuszczono do obrotu lek Fortacin, z identycznym wskazaniem, zawierający lidokainę i jest to lek na receptę. W ocenie uzupełnień do dokumentacji klinicznej zmiany porejestacyjnej z 16 września 2019 r. ekspert podtrzymał uzasadnienie odmowy z 8 lipca 2019 r. i wskazał, że kategoria dostępności leku to sprawa narodowa danego kraju,

<sup>27</sup> Rozporządzenie Komisji (WE) Nr 1234/2008 z dnia 24 listopada 2008 r. dotyczące badania zmian w warunkach pozwoleń na dopuszczenie do obrotu dla produktów leczniczych stosowanych u ludzi weterynaryjnych produktów leczniczych (Dz. Urz. UE L.2008.334.7 z dnia 12.12.2008, str. 7).



a w Polsce żaden produkt leczniczy zawierający lidokainę jako substancję czynną w stężeniu powyżej 40 mg/g nie jest dostępny w kategorii dostępności OTC. Uzyskana w procesie rejestracji przez wnioskowany produkt leczniczy kategoria dostępności Rp była poparta merytoryczną dyskusją. Dlatego należy utrzymać kategorię dostępności Rp. W dokumentacji znajdują się opinie jeszcze dwóch ekspertów, którzy uznali, że dokumentacja może stanowić podstawę do zmiany kategorii dostępności na OTC. Jeden z tych ekspertów podniósł kwestię oddziaływania lidokainy na partnerkę. 2 stycznia 2020 r. odbyło się spotkanie z Prezesem URPL, w czasie wskazano m.in., że Lidocainum Aflofarm będzie miał większe dawki lignocainy niż produkt centralny Senstend. Ostatecznie, decyzją Nr UR/ZD/0338/20 z 28 lutego 2020 r. zmieniono pozwolenie nr 25237 na dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego Bravera Control<sup>28</sup>, Lidocainum, aerozol na skórę, roztwór, 96mg/g poprzez zmianę kategorii dostępności na OTC.

W sytuacji rozbieżnych opinii ekspertów oceniających dokumentację, jak wyjaśnił Wiceprezes ds. Produktów leczniczych, „decyzję o zmianie kategorii dostępności z Rp na OTC dla tego produktu podjęło Kierownictwo Urzędu po przeanalizowaniu zgromadzonego w postępowaniu materiału włączając w to opinię z dnia 20.10.2019 r. konsultanta krajowego w dziedzinie seksuologii oraz opinię z dnia 18.12.2019 r. konsultanta krajowego w dziedzinie położnictwa i ginekologii”.

(akta kontroli str. 205-208, 217-218, 1625-1626, 1643-1863)

URPL zatwierdził ulotkę dla pacjenta zawierającą zapisy, które mogły wprowadzać w błąd, czym naruszono art. 63 ust. 2 Dyrektywy 2001/83/WE oraz pkt IV ppkt 1 Wymagań dotyczących sposobu sporządzania ulotki dla pacjenta, stanowiących załącznik 2 do Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 20 lutego 2009 r. w sprawie wymagań dotyczących oznakowania opakowań produktu leczniczego i treści ulotki. Dotyczyło to produktu leczniczego Recenum Junior, Racecadotrilum, granulat do sporządzania zawiesiny doustnej, 30 mg (szczegółowy opis w sekcji *Stwierdzone nieprawidłowości*).

(akta kontroli str. 207-209, 218, 1639, 1864-1999)

Pomimo otrzymania informacji od podmiotu odpowiedzialnego o zaakceptowaniu, wraz z dopuszczeniem produktu leczniczego, Planu Zarządzania Ryzykiem zawierającego poważny błąd, URPL nie zalecił skorygowania go w trybie zmiany porejestracyjnej. Urząd dopuścił tym samym do funkcjonowania tego dokumentu zawierającego, jak określił podmiot odpowiedzialny „znaczący błąd”. Było to działanie nierzetelne (szczegółowy opis w sekcji *Stwierdzone nieprawidłowości*).

(akta kontroli str. 218, 210-211, 2009-2012)

W wyniku analizy dokumentacji dotyczących zmiany kategorii dostępności sześciu leków OTC przeznaczonych do stosowania w zaburzeniach erekcji ustalono, że w raportach o NDPL generowanych w URPL z bazy Europejskiej Agencji Leków wykazano przypadki zgonów, związanych z zażyciem tych leków lub substancji czynnych wchodzących w ich skład. Przykładowo, przy switch z Rp na OTC produktu leczniczego:

- Princex, Sildenafilum, tabletki powlekane było to 276 zgonów,
- Maxigra Max, Sildenafilum, tabletki powlekane 50 mg było to 218 zgonów,
- Doppelsil Max, Sildenafilum, tabletki do rozgryzania i żucia 50 mg było to 138 zgonów.

<sup>28</sup> Nazwa zawnioskowana przez podmiot odpowiedzialny w trakcie procedury rozpatrywania wniosku.



Na pytanie, czy wyżej wymienione liczby zgonów związanych z zażywaniem ww. leków nie stanowiły podstawy do odmowy przyjęcia wniosków o zmianę kategorii dostępności w/w produktów leczniczych na OTC, Wiceprezes ds. Produktów Leczniczych wyjaśnił, że analizując argumenty dotyczące zmiany kategorii dostępności rozpatrywana jest całość dokumentacji, w tym argumenty dotyczące korzyści wynikających ze stosowania danego leku/danej substancji czynnej, a także ryzyko jej stosowania. Dotyczy to analizy we wszystkich kategoriach dostępności, w tym dostępności bez recepty lekarskiej. Dane statystyczne przygotowywane przez Departament Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych mają charakter wspierający ocenę bezpieczeństwa produktu leczniczego, która opiera się głównie na wiedzy na temat profilu bezpieczeństwa danej substancji. Należy podkreślić, że zgłaszane przypadki działań niepożądanych, w tym te, w których wystąpił zgon pacjenta, nie oznaczają, że działanie niepożądane związane było z użyciem konkretnego produktu leczniczego. Może to być działanie niepożądane, które nie ma związku przyczynowo-skutkowego z przyjmowanym produktem leczniczym. Takie zgłoszenia są zawsze ważne, ale dopiero po analizie stanu pacjenta, który mógł przyjmować inne leki, analizie jego historii medycznej, obciążenia innymi chorobami, przebytych procedur medycznych można dać odpowiedź czy dany zgon wynikał jedynie z przyjmowania danego produktu leczniczego. Ponadto Dyrektor Generalny URPL poinformowała w złożonych wyjaśnieniach, że zestawienia niepożądanych działań produktów leczniczych dla substancji sildenafil były przedmiotem oceny dokonanej przez ekspertów DOL oraz członków Komisji ds. Produktów Leczniczych. Ocena profilu bezpieczeństwa produktów leczniczych zawierających tę substancję czynną była pozytywna i dawała podstawy do zmiany kategorii dostępności na OTC.

(akta kontroli str. 1609-1614, 2228, 2413, 2538)

W ośmiu z 17 postępowań o zmianę kategorii dostępności produktu leczniczego na OTC, których dokumentację poddano szczegółowej kontroli, podmioty odpowiedzialne złożyły w URPL kwestionariusze dla pacjentów mające służyć im do przeprowadzenia samodiagnozy umożliwiającej podjęcie decyzji o zażyciu lub rezygnacji z zażycia leku OTC. Kwestionariusze uznawano za środek minimalizacji ryzyka związanego ze stosowaniem leku OTC. Te tzw. testy diagnostyczne/narzędzia diagnostyczne dla pacjenta dotyczyły pięciu leków stosowanych w zaburzeniach erekcji, dwóch leków na migrenę, oraz jednego leku przeciwwirusowego<sup>29</sup>. Na stronie internetowej URPL znajduje się informacja, m.in. że materiały edukacyjne (ang. educational materials) są to dodatkowe środki minimalizacji ryzyka zalecone w Planie Zarządzania Ryzykiem. Opracowanie materiałów edukacyjnych jest działaniem mającym na celu zapobieganie lub zmniejszenie częstości występowania działań niepożądanych (NDL) wynikających z przyjęcia produktu leczniczego lub zmniejszenie nasilenia lub wpływu NDL na pacjenta. Nie wskazano tam, że materiały edukacyjne mają służyć pacjentom do samodiagnozy oraz za element uzasadniający zmianę kategorii dostępności leku na OTC (szczegółowy opis w sekcji *Stwierdzone nieprawidłowości*).

(akta kontroli str. 211-212, 218-219)

Po raz pierwszy narzędzie diagnostyczne dla pacjenta zostało zastosowane przy zmianie kategorii dostępności z Rp na OTC z 14 kwietnia 2016 r. dla produktu Maxon Activ, Sildenafilum, tabletki powlekane, 25 mg.

<sup>29</sup> Ekspert URPL uznał ostatecznie, że kwestionariusz do samodiagnozy zawiera to samo co ulotka dla pacjenta, w związku z czym nie ma konieczności załączania go do opakowania leku. Podmiot odpowiedzialny zgodził się na skrócenie czasu stosowania tego leku bez konsultacji z lekarzem z trzech miesięcy do jednego miesiąca, zgodnie z zaleceniem eksperta URPL.



W latach 2019 – 2023 (do 30 kwietnia) Prezes URPL wydał decyzje o zmianie kategorii dostępności z Rp na OTC 12 produktów leczniczych, do których załączono testy diagnostyczne/ narzędzia diagnostyczne dla pacjenta.

(akta kontroli str. 212-213)

Stwierdzone  
nieprawidłowości

W działalności kontrolowanej jednostki w przedstawionym wyżej zakresie stwierdzono następujące nieprawidłowości:

1. Prezes URPL, w ramach postępowań dotyczących zmiany kategorii dostępności produktów leczniczych z Rp na OTC uznawał testy diagnostyczne/narzędzia diagnostyczne dla pacjenta (załączane do opakowań leków OTC) za narzędzia do przeprowadzenia przez pacjenta samodiagnozy w celu potwierdzenia lub wykluczenia możliwości zażycia leku OTC, oraz za element uzasadniający zmianę kategorii dostępności leku na OTC, co było działaniem naruszającym przepisy, określające niezbędne wymogi do zaliczenia produktu leczniczego do ww. kategorii.

Siedem z 17 postępowań o zmianę kategorii dostępności produktu leczniczego na OTC, których dokumentację poddano szczegółowej kontroli, zakończyło się wydaniem decyzji o zmianie dostępności produktu leczniczego z Rp na OTC poprzedzonym uznaniem testów diagnostycznych/narzędzia diagnostycznego dla pacjenta za narzędzia do przeprowadzenia przez pacjenta samodiagnozy w celu potwierdzenia lub wykluczenia możliwości zażycia leku OTC, oraz za element uzasadniający zmianę kategorii dostępności leku na OTC.

Kontroler zwrócił się o wskazanie przepisów prawa, na podstawie których URPL uznaje testy diagnostyczne/narzędzia diagnostyczne dla pacjenta za narzędzia do przeprowadzenia przez pacjenta samodiagnozy w celu potwierdzenia lub wykluczenia możliwości zażycia leku OTC oraz za element uzasadniający zmianę kategorii dostępności leku na OTC. Wiceprezes ds. Produktów Leczniczych wyjaśnił, że Prezes Urzędu, jeżeli uznaje, że dokumentacja przedłożona przez wnioskodawcę nie może stanowić podstawy do zmiany kategorii dostępności produktu leczniczego, bowiem w stosunku do tego produktu zachodzą okoliczności, o których mowa w § 1-4 rozporządzenia ws. kategorii dostępności, takiej zmiany odmawia. Poinformował, że Urząd zatrudnia pracowników merytorycznych i ekspertów z odpowiednim wykształceniem, doświadczeniem i przygotowaniem zawodowym, także specjalistów zajmujących się oceną jakości, skuteczności, jak i bezpieczeństwa produktów leczniczych. Obowiązkiem Prezesa Urzędu jako organu administracji jest, aby w toku postępowania wyczerpująco zbadał wszystkie istotne okoliczności faktyczne związane ze sprawą, przeprowadził dowody służące ustaleniu stanu faktycznego zgodnie z zasadami prawdy obiektywnej oraz wszechstronnie dokonał ich oceny. Jeżeli wnioskodawca przedkłada w ramach wniosku o zmianę kategorii dostępności materiał dowodowy w postaci testów diagnostycznych/narzędzi diagnostycznych dla pacjenta to obowiązkiem organu jest ten element żądania ocenić w kontekście uzasadnienia zmiany kategorii dostępności produktu leczniczego. Wyjaśnił ponadto, że żaden z obowiązujących przepisów prawa nie zabrania przedstawiania przez wnioskodawcę wszelkich dowodów na poparcie swojego żądania, a więc i testów diagnostycznych dla pacjenta.

Pozostała część uzasadnienia ww. nieprawidłowości jest tożsama z uzasadnieniem zamieszczonym w opisie nieprawidłowości nr 3 w obszarze „Realizacja zadań związanych z rozpatrywaniem wniosków o rejestrację produktów leczniczych o kategorii dostępności OTC” na str. 15-17 niniejszego wystąpienia pokontrolnego.

(akta kontroli str. 211-212, 218-219)



2. Prezes URPL zatwierdził tekst ulotki dla pacjenta zawierającej zapisy, które mogły wprowadzać w błąd, co było niezgodne z art. 63 ust. 2 Dyrektywy 2001/83/WE oraz pkt IV ppkt 1 Wymagań dotyczących sposobu sporządzania ulotki dla pacjenta, stanowiących załącznik 2 do Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 20 lutego 2009 r. w sprawie wymagań dotyczących oznakowania opakowań produktu leczniczego i treści ulotki. Dotyczyło to produktu leczniczego Recenum Junior, Racecadotrilum, granulat do sporządzania zawiesiny doustnej, 30 mg. Decyzję DZL-ZLN.4020.257.2022.4.MK1 o zaakceptowaniu zmiany pozwolenia nr 26673 na dopuszczenie do obrotu w/w produktu leczniczego z kategorią dostępności OTC wydano 14 grudnia 2022 r. Oznacza to, że zaakceptowano tym samym m.in. druki informacyjne, w tym treść ulotki dla pacjenta. Lek ten jest przeznaczony do stosowania u dzieci powyżej 6 roku życia, co zapisano w ulotce. W dalszej jej części znajduje się jednak zapis „przed rozpoczęciem przyjmowania leku należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty jeśli dziecko ma mniej niż 6 lat”. Na etapie oceny dokumentacji zmiany porejestacyjnej ekspert URPL wskazywał, że ostra biegunka u małych dzieci może przebiegać bardzo gwałtownie i szybko wywołać odwodnienie i stan zagrożenia życia. Z tego powodu zaproponował ograniczenie populacji pediatrycznej do dzieci powyżej 6 roku życia.

W ocenie NIK, takie zapisy wprowadzają w błąd, bo z jednej strony informują, że lek może być stosowany u dzieci powyżej 6 roku życia, a kolejny zapis sugeruje, że może być stosowany u młodszych dzieci. Podkreślić należy, że o zastosowaniu leku OTC decyduje pacjent lub rodzic pacjenta. Treść ulotki powinna być sformułowana tak, by nie budziła żadnych wątpliwości odnośnie wskazań do stosowania i umożliwiać właściwe postępowanie osobom stosującym ten produkt leczniczy, o czym mowa w art. 63 ust. 2 Dyrektywy 2001/83/WE. Ponadto, zgodnie z pkt IV ppkt 1 Wymagań dotyczących sposobu sporządzania ulotki dla pacjenta, stanowiących załącznik 2 do wyżej przywołanego Rozporządzenia Ministra Zdrowia w treści ulotki należy zamieszczać informacje sformułowane w sposób łatwo zrozumiały dla pacjenta. W zaakceptowanym przez Prezesa URPL brzmieniu ulotki znalazł się jednak zapis sugerujący możliwość zastosowania tego leku „jeśli dziecko ma mniej niż 6 lat”.

Wiceprezes ds. Produktów Leczniczych wyjaśnił, że Racekadotril jako lek wydawany bez przepisu lekarza, jest przeznaczony do stosowania u dzieci powyżej 6 roku życia. Nie oznacza to jednocześnie, że racekadotril nie powinien być stosowany u młodszych dzieci. „Powinien być stosowany i jest zalecany w szerokiej populacji dzieci młodszych poczynając od niemowląt (czyli po ukończeniu pierwszego miesiąca życia). Jednak u dzieci poniżej 6 roku życia powinien być stosowany pod nadzorem fachowego personelu medycznego, a nie przez niedoświadczonych i nieprzygotowanych, najczęściej nie posiadających wiedzy medycznej, rodziców z powodu tego, że ostra biegunka u małych dzieci może przebiegać bardzo gwałtownie i szybko wywołać odwodnienie i stan zagrożenia życia. Zapis „lek ten jest przeznaczony do stosowania u dzieci powyżej 6 roku życia” należy czytać w jego najważniejszym kontekście, czyli jako leku dostępnego bez recepty: „lek ten jest przeznaczony do stosowania u dzieci powyżej 6 roku życia, gdy jest dostępny bez przepisu lekarza”. Lek ten może być stosowany u dzieci poniżej 6 roku życia, ale wówczas rodzic/rodzice powinien zwrócić się o poradę do lekarza (lub farmaceuty). Takie zapisy są przyjęte w wielu innych produktach leczniczych, które zostały dopuszczone do stosowania pod kontrolą lekarza u dzieci, zaczynając od tych najmłodszych (status: Rp), a po zmianie kategorii dostępności na OTC zawężono dla nich populację docelową podnosząc granicę wieku dzieci do względnie bezpiecznego poziomu 6 lat. Na etapie oceny dokumentacji zmiany porejestacyjnej ekspert URPL wskazywał, że ostra biegunka u małych dzieci może



przebiegać bardzo gwałtownie i szybko wywołać odwodnienie i stan zagrożenia życia. Z tego powodu zaproponował ograniczenie populacji pediatrycznej do dzieci powyżej 6 roku życia”, co może błędnie sugerować, że ekspert URPL uznaje stosowanie leku u dzieci poniżej 6 roku życia za niebezpieczne. Dzieci poniżej 6 roku życia również mogą być leczone racekadotrilem, ale aby takie leczenie było w pełni bezpieczne konieczna jest uprzednia konsultacja lekarza (lub farmaceuty)”.

W cenie NIK, ulotka dla pacjenta załączona do leku OTC powinna jednoznacznie określać, dla kogo jest on przeznaczony. Jak podniósł Wiceprezes ds. Produktów Leczniczych niedoświadczeni i nieprzygotowani, najczęściej nieposiadający wiedzy medycznej rodzice mogą błędnie zinterpretować obecny zapis w ulotce jako dopuszczenie stosowania tego produktu leczniczego u dzieci poniżej szóstego roku życia. Jest to związane jest z ryzykiem, że ostra biegunka u małych dzieci może przebiegać bardzo gwałtownie i szybko wywołać odwodnienie i stan zagrożenia życia dziecka.

(akta kontroli str. 207-209, 218, 1639, 1864-1999)

3. Pomimo powzięcia informacji, że zaakceptowana treść Planu Zarządzania Ryzykiem (RMP) zawiera poważny błąd, URPL nie zalecił skorygowania go w trybie zmiany porejestacyjnej. URPL dopuścił tym samym do funkcjonowania tego dokumentu zawierającego, jak określił podmiot odpowiedzialny „znaczący błąd”. Było to działanie nierzetelne.

Po wydaniu decyzji z 18 sierpnia 2021 r. nr UR/ZD/1993/21, którą zmieniono pozwolenie nr 24980 na dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego Princex, Sildenafilum, tabletki powlekane 25 mg poprzez: zmianę kategorii dostępności na OTC, 16 września 2021 r. podmiot odpowiedzialny poinformował URPL, że podczas weryfikacji treści zatwierdzonego RMP wersja 5.0. przy zmianie kategorii dostępności wykryli znaczący błąd w treści, który diametralnie zmienia sens, gdyż obecny tekst brzmi, że Sildenafil jest przeznaczony do stosowania wyłącznie przez dorosłych mężczyzn, poniżej 18 roku życia”, co jest nieprawdziwe. Powinno być powyżej 18 roku życia. Podmiot zwrócił się do URPL z pytaniem, czy należy wystąpić z wnioskiem o zmianę porejestacyjną i złożyć korektę RMP z nowym numerem wersji, tj. 6.0. W odpowiedzi URPL poinformował 21 września 2021 r., że Departament Monitorowania NDPL rekomenduje zaktualizować Plan Zarządzania Ryzykiem wersja 5.0 dla produktu leczniczego Princex przy najbliższym działaniu regulacyjnym dotyczącym większej aktualizacji RMP.

Wiceprezes ds. Produktów Leczniczych, wyjaśnił, że Plan Zarządzania Ryzykiem jest częścią dokumentacji Modułu 1.8.2. Jest to dokument wewnętrzny, a jego zawartość nie jest udostępniana publicznie. Jest jednym z wielu dokumentów będących podstawą wydania decyzji o dopuszczeniu do obrotu produktu leczniczego. Błąd, który został zidentyfikowany przez podmiot odpowiedzialny, już po wydaniu decyzji o zmianie kategorii dostępności na OTC, nie miał żadnego wpływu na bezpieczeństwo stosowania ww. produktu leczniczego, ponieważ z całej dokumentacji przedstawionej przez podmiot wynikało prawidłowe zastosowanie produktu leczniczego i właściwe określenie grupy docelowej pacjentów. W zatwierdzonej dokumentacji, do której będą mieli dostęp pacjenci takich jak Charakterystyka produktu leczniczego oraz ulotka dla pacjenta, a także w narzędziu diagnostycznym informacja o grupie wiekowej, która może stosować produkt leczniczy, podana jest poprawnie tj. powyżej 18 roku życia. Podmiot odpowiedzialny zwrócił się do Urzędu z pytaniem o potrzebę aktualizacji RMP i wprowadzenie stosownej korekty w tym dokumencie. Jednakże biorąc pod uwagę, że jest to dokument wewnętrzny, a w pozostałych częściach dokumentacji dostępnej pacjentowi zapisy są prawidłowe Urząd po przeprowadzonej analizie rekomendował



podmiotowi zaktualizować RMP dla powyższego produktu przy najbliższym działaniu regulacyjnym dotyczącym zmiany RMP. Uznano, że nakład pracy oraz czas jaki należałoby poświęcić na przeprowadzenie tej konkretnej zmiany nie byłby współmierny z zagrożeniem jakie związane jest z tą konkretną pomyłką w dokumentacji. Biorąc pod uwagę ilość spraw prowadzonych w Urzędzie podjęto decyzję o skorygowaniu tego zapisu przy najbliższej większej zmianie w RMP.

Według stanu na 11 lipca 2023 r. podmiot odpowiedzialny nie złożył w URPL wniosku o wprowadzenie tej zmiany.

W ocenie NIK, mimo, że jak podał Wiceprezes ds. Produktów Leczniczych Plan Zarządzania Ryzykiem to dokument wewnętrzny, który nie jest udostępniany publicznie, co nie przekłada się na bezpieczeństwo stosowania leku Princex, nie do zaakceptowania jest sytuacja, gdy URPL sugeruje podmiotowi odpowiedzialnemu rozwiązanie, skutkujące utrzymaniem w mocy, zatwierdzonego decyzją Prezesa URPL o zmianie kategorii tego produktu leczniczego, dokumentu zawierającego tak „znaczący błąd”.

(akta kontroli str. 218, 210-211, 2009-2012)

#### OCENA CZĄSTKOWA

Jako działanie naruszające przepisy, określające niezbędne wymogi do zaliczenia produktu leczniczego do kategorii OTC, NIK ocenia uznawanie przez Prezesa URPL, (w ramach postępowań dotyczących zmiany kategorii dostępności produktów leczniczych z Rp na OTC) testów diagnostycznych/narzędzi diagnostycznych dla pacjenta za narzędzia do przeprowadzenia przez pacjenta samodiagnozy w celu potwierdzenia lub wykluczenia możliwości zażycia leku OTC oraz za element uzasadniający zmianę kategorii dostępności leku na OTC. Niezgodne z obowiązującymi regulacjami prawnymi było zatwierdzenie przez URPL zapisów treści ulotki dla pacjenta jednego z leków, dla którego zmieniono kategorię dostępności z Rp na OTC. Zapisy te mogły być błędnie interpretowane. Jako działanie nierzetelne NIK ocenia dopuszczenie do funkcjonowania dokumentu zawierającego „znaczący błąd” na skutek niezobowiązania przez URPL podmiotu odpowiedzialnego do jego skorygowania w ramach zmiany porejestacyjnej.

### **3. Realizacja zadań dotyczących zgłoszeń o Niepożądanych Działaniach Produktów Leczniczych (NDPL) o kategorii dostępności OTC**

#### Opis stanu faktycznego

W latach 2019 – 2023 (do 30 kwietnia), w URPL odnotowano ogółem 74 450 zgłoszeń Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych (NDPL), z czego 1 574 zgłoszeń dotyczyło leków OTC. Najwięcej zgłoszeń NDPL (ogółem) wpłynęło do URPL w 2021 r. – 39 994 oraz w 2022 r. – 11 805.

Wiceprezes ds. Produktów Leczniczych wyjaśnił, że drastyczny wzrost liczby zgłoszeń w 2021 r. był spowodowany kampanią szczepień przeciw Covid-19 i szeroko rozpropagowaną akcją zgłaszania działań niepożądanych. Zgłoszenia NDPL dotyczące szczepionek przeciw Covid-19 stanowiły w 2021 r. 75% wszystkich zgłoszeń zgłoszonych do Urzędu.

W 2023 r. (wg stanu na 30 kwietnia) wpłynęło 290 zgłoszeń NDPL odnoszących się do produktów leczniczych z kategorią dostępności OTC. Stanowiły one 7,83% wszystkich zgłoszeń NDPL przekazanych do URPL w tym czasie. Dla porównania, liczba zgłoszeń NDPL dotyczących produktów leczniczych OTC stanowiła w 2022 r. 2,63%, w 2021 r. – 0,89 %, w 2020 r. – 3,79%, a w 2019 r. 2,75% zgłoszeń NDPL ogółem.



Odnosząc się do najwyższego odsetka zgłoszeń dotyczących leków OTC w ogólnej liczbie zgłoszeń NDPL w 2023 r. Wiceprezes ds. Produktów Leczniczych wyjaśnił, że w opinii Urzędu okres 4 miesięcy jest za krótki na wnioski dotyczące wzrostu liczby zgłoszeń działań niepożądanych leków OTC. Jedną z przyczyn czasowego zaburzenia ilości może być tendencja niektórych ośrodków do przysyłania na raz kilkunastu, a nawet kilkudziesięciu zgłoszeń dotyczących przedawkowania leków, także dostępnych bez recepty lekarskiej.

Najwięcej zgłoszeń dotyczyło leków:

- przeciwzakrzepowych stosowanych bez recepty w profilaktyce przeciwzawałowej,
- preparatów stanowiących źródło wapnia i witaminy D3,
- leków rozkurczowych,
- leków przeciwbólowych i przeciwzapalnych,
- leków przeciwbólowych i przeciwgorączkowych,
- leków stosowanych w zapaleniu pęcherza moczowego.

Odnosząc się do nowo zarejestrowanych w latach 2019 – 2023 (do 30 kwietnia) wybranych losowo 34 leków OTC, zgłoszenia NDPL dotyczyły trzech produktów leczniczych, w sprawie których odnotowano w sumie pięć zgłoszeń NDPL. Wpłynęły one do URPL w 2020 r., 2021 r., 2022 r. oraz dwa w 2023 r. Wszystkie te zgłoszenia zostały przekazane do EMA<sup>30</sup> w terminie od 22 do 26 czerwca 2023 r.<sup>31</sup> Cztery z nich z przekroczeniem ustawowych terminów (szczegółowy opis w sekcji *Stwierdzone nieprawidłowości*).

Odnosząc się do 32 losowo wybranych produktów leczniczych, którym zmieniono kategorię dostępności z Rp na OTC wpłynęło 38 zgłoszeń dotyczących dziewięciu leków. Siedem zgłoszeń nie podlegało wysyłce, a do EMA przekazano łącznie dziewięć zgłoszeń. Nie przekazano do EMA 22 zgłoszeń NDPL (szczegółowy opis w sekcji *Stwierdzone nieprawidłowości*).

(akta kontroli str. 269-302)

7 grudnia 2022 r. na stronie internetowej URPL opublikowano Komunikat do fachowych pracowników ochrony zdrowia: Nurofen Plus (kodeina/ibuprofen): „Poważne zaburzenia kliniczne, w tym nerkowa kwasica kanalikowa i ciężka hipokaliemia, wynikające z długotrwałego stosowania połączenia kodeiny i ibuprofenu w dawkach większych niż zalecane z powodu uzależnienia od kodeiny”.

Firma Reckitt Benckiser (Poland) S.A. w porozumieniu z Europejską Agencją Leków i URPL poinformowała m.in., że:

- zgłaszane były przypadki ciężkiej hipokalemii i nerkowej kwasicy kanalikowej, zwykle po długotrwałym stosowaniu kodeiny/ibuprofenu w dawkach większych niż zalecane u pacjentów, którzy uzależnili się od kodeiny;
- inne poważne zaburzenia kliniczne, w tym perforacje przewodu pokarmowego, krwotoki z przewodu pokarmowego, ciężka niedokrwistość i niewydolność nerek były zgłaszane w związku z przypadkami nadużywania i uzależnienia od połączeń kodeiny z ibuprofenem, niektóre z nich zakończyły się zgonem.

Nurofen Plus został dopuszczony do obrotu pozwoleniem nr 09622, ważnym bezterminowo.

<sup>30</sup> Europejska Agencja Leków

<sup>31</sup> A więc w trakcie bieżącej kontroli NIK.



Dyrektor Generalny URPL poinformowała, że 19 maja 2022 r. Irlandzki Urząd Regulacji Produktów Zdrowotnych przekazał do oceny Komitetu ds. Oceny Ryzyka w Ramach Nadzoru nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii (z ang. Pharmacovigilance Risk Assessment Committee, PRAC) raport z oceny sygnału dotyczącego wystąpienia nerkowej kwasicy kanalikowej i hipokaliemii po zastosowaniu produktów leczniczych zawierających kodeinę z ibuprofenem. Po przeanalizowaniu sygnału w oparciu o dane z publikacji, dane zgłoszeń działań niepożądanych oraz dane z bazy EudraVigilance sygnał został potwierdzony przez Irlandię. Następnie w październiku 2022 r. PRAC uznał związek działania niepożądanego tzn. wystąpienia nerkowej kwasicy kanalikowej i następnie hipokaliemii z zastosowaniem produktów leczniczych zawierających łącznie kodeinę z ibuprofenem oraz wydał zalecenia dot. uaktualnienia druków informacyjnych. PRAC zauważył, że w Unii Europejskiej są dopuszczone do obrotu produkty lecznicze zawierające skojarzenie kodeiny i ibuprofenu, które są dostępne jako produkty lecznicze zakwalifikowane do kategorii OTC. Mając na uwadze, że ocena sygnału wykazała, że ww. zgłoszenia dotyczące produktów zawierających kodeinę z ibuprofenem pochodziły głównie z krajów, w których produkty te są dostępne bez recepty, PRAC uznał, że jednym ze sposobów minimalizacji ww. ryzyka mogłoby być zastosowanie statusu leku wydawanego wyłącznie na receptę jako rutynowego środka minimalizacji ryzyka. Decyzję w tej sprawie PRAC pozostawił na szczeblu krajowym tych państw członkowskich, w których produkty te są dostępne bez recepty. Dodatkowo PRAC ustalił kluczowe punkty komunikatu skierowanego do fachowych pracowników ochrony zdrowia. Urząd pismem z dnia 20 października 2022 r. wezwał podmiot odpowiedzialny do przygotowania oraz dystrybucji komunikatu dotyczącego bezpieczeństwa do fachowych pracowników ochrony zdrowia na terenie Polski w ww. sprawie w celu poinformowania oraz podniesienia świadomości pracowników służby zdrowia na temat ww. ryzyka oraz objawów, które mogą występować u pacjentów. Jednocześnie Urząd przeprowadził ocenę opartą na analizie dostępnych dokumentów oraz zgłoszeń z terenu Polski dotyczących ww. działań niepożądanych po zastosowaniu skojarzenia kodeiny z ibuprofenem, które wpłynęły do Urzędu od 2015 roku. W analizowanym okresie do Urzędu wpłynęło jedno zgłoszenie działania niepożądanego oraz jedno zgłoszenie uzyskano z bazy EVDas spełniające powyższe kryteria wyszukiwania. W opinii Urzędu nie było podstaw do zmiany kategorii dostępności z OTC na Rp dla produktów leczniczych zawierających skojarzenie kodeiny z ibuprofenem. Dotychczasowe środki minimalizacji ryzyka Urząd uznał za wystarczające. Ocena profilu bezpieczeństwa oraz ocena korzyść - ryzyko pozostały bez zmian. Zarówno opinia wydana przez PRAC na etapie oceny sygnału na poziomie europejskim, jak również wynik przeprowadzonej oceny danych zebranych z terenu Polski nie były wystarczające, aby wydać decyzję o cofnięciu pozwolenia dla produktu leczniczego Nurofen Plus przewidzianego w art. 33 ustawy Prawo farmaceutyczne.

W Polsce, połączenie ibuprofenu i kodeiny dostępne jako produkt leczniczy OTC występuje tylko w postaci leku Nurofen Plus.

Prezes URPL, mimo powzięcia informacji o nowych istotnych ryzykach związanych ze stosowaniem produktu leczniczego Nurofen Plus nie zawiesił ważności pozwolenia na dopuszczenie do obrotu tego produktu leczniczego do czasu zaktualizowania ulotki dla pacjenta, mimo takiej możliwości przewidzianej w art. 33 ust. 1a ustawy Pf (szczegółowy opis w sekcji *Stwierdzone nieprawidłowości*).

(akta kontroli str. 357-409)



W Polsce dopuszczonych było do obrotu<sup>32</sup> w kategorii dostępności OTC łącznie 61 produktów leczniczych zawierających pseudoefedrynę, kodeinę i dekstrometorfan, a więc substancje o działaniu psychoaktywnym, wymienione w rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 16 grudnia 2016 r., w sprawie wykazu substancji o działaniu psychoaktywnym oraz maksymalnego poziomu ich zawartości w produkcie leczniczym, stanowiącego ograniczenie w wydawaniu produktów leczniczych w ramach jednorazowej sprzedaży<sup>33</sup>.

Zgodnie z art. 71a ust. 1 ustawy Pf obrót detaliczny produktami leczniczymi zawierającymi w składzie substancje o działaniu psychoaktywnym, określone w przepisach wydanych na podstawie ust. 5, posiadającymi kategorię dostępności „wydawane bez przepisu lekarza – OTC”, mogą prowadzić wyłącznie apteki ogólnodostępne i punkty apteczne. W ust. 2 zapisano, że wydawanie z aptek ogólnodostępnych i punktów aptecznych produktów leczniczych, o których mowa w ust. 1, w ramach jednorazowej sprzedaży, podlega ograniczeniu ze względu na maksymalny poziom zawartości w nich określonej substancji o działaniu psychoaktywnym niezbędny do przeprowadzenia skutecznej terapii w dopuszczalnym okresie bezpiecznego leczenia dla jednej osoby, z wyłączeniem produktów leczniczych wydawanych z przepisu lekarza.

Zgodnie z art. 36b ust. 1 pkt 8 ustawy Pf zadaniem Prezesa URPL jest współpraca i wymiana informacji z jednostkami, które realizują zadania związane z zatruciami produktami leczniczymi lub zajmują się leczeniem uzależnień od produktów leczniczych.

Zgodnie z art. 36b ust. 1 pkt. 14, zadaniem Prezesa URPL jest gromadzenie danych o wielkości sprzedaży produktów leczniczych na terytorium RP, przesyłanych przez podmiot odpowiedzialny.

Dyrektor Generalna wyjaśniła, że Urząd otrzymuje od jednostek, które realizują zadania związane z zatruciami produktami leczniczymi lub zajmują się leczeniem uzależnień od produktów leczniczych dane w postaci pojedynczych zgłoszeń dotyczących zatruc produktami leczniczymi oraz działań niepożądanych jakie spowodowało zażycie przez pacjenta produktu leczniczego. Zgodnie z definicją zawartą w ustawie Prawo farmaceutyczne art. 2 pkt. 3a działaniem niepożądanym produktu leczniczego jest każde niekorzystne i niezamierzone działanie produktu leczniczego. W związku z powyższym zgłoszenia te w Urzędzie podlegają standardowej procedurze oceny i dalszej wysyłce do EudraVigilance. Urząd nie prowadzi oddzielnego rejestru takich zgłoszeń i nie jest możliwe wyodrębnienie ich z bazy zgłoszeń działań niepożądanych. Poinformowała ponadto, że leki dostępne bez przepisu lekarza (OTC) zawierające kodeinę, pseudoefedrynę lub dekstrometorfanem są bezpieczne, jeżeli stosowane są zgodnie ze wskazaniem zawartymi w ulotce dla pacjenta i ChPL. Ich użycie w celach medycznych jest znane od bardzo dawna, a profil bezpieczeństwa został dobrze poznany. Ze względu na działanie odpowiednio przeciwkaszlowe lub hamujące nieżyt nosa są stosowane powszechnie w objawowym leczeniu przeziębień i innych infekcji dróg oddechowych. Aby ograniczyć ich wykorzystanie niemedyczne, a szczególnie użycie jako prekursorów do nielegalnej produkcji substancji psychoaktywnych wprowadzono ograniczenia sprzedaży oraz ilości substancji czynnej, a zatem wszystkie elementy bezpiecznego stosowania ww. leków były brane pod uwagę. Poinformowała też, że art. 36b zawiera ogół zadań Prezesa Urzędu w obszarze produktów leczniczych stosowanych u ludzi. Zapis art. 36b ust. 1 pkt 14 w brzmieniu: gromadzenie danych o wielkości sprzedaży produktów leczniczych na

<sup>32</sup> Wg stanu na 30 kwietnia 2023 r.

<sup>33</sup> Dz. U. z 2016 r. poz. 2189.



terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, przesyłanych przez podmiot odpowiedzialny” w kontekście braku takiego obowiązku dla podmiotów odpowiedzialnych określonych w katalogu z art. 36g ww. ustawy oznacza, że jeżeli takie dane zostaną przez podmiot odpowiedzialny przekazane do Prezesa Urzędu, to należy je gromadzić. Jednocześnie ustawa nie określa obowiązków Prezesa Urzędu w zakresie dalszego procedowania z ww. danymi.

(akta kontroli str. 103-107, 260-268)

Stwierdzone  
nieprawidłowości

W działalności kontrolowanej jednostki w przedstawionym wyżej zakresie stwierdzono następujące nieprawidłowości:

1. URPL przekazał do EMA część zgłoszeń NDPL z przekroczeniem terminów określonych w art. 36i ustawy Prawo farmaceutyczne, a części zgłoszeń nie przekazał w ogóle.

Odnosnie nowo zarejestrowanych leków OTC, trzy zgłoszenia NDPL zakwalifikowane jako „ciężkie przypadki”, które należało przekazać do EMA nie później niż 15 dni od dnia powzięcia informacji o ich wystąpieniu, URPL przekazał do EMA po 67, 475 i 988 dniach. W skrajnym przypadku opóźnienie wyniosło więc 973 dni w stosunku do terminu ustawowego. Jedno zgłoszenie NDPL nie zakwalifikowane jako ciężkie, które należało przekazać nie później niż 90 dni od dnia powzięcia informacji o ich wystąpieniu, przekazano do EMA po 707 dniach od przyjęcia zgłoszenia. Nastąpiło to więc 617 dni po terminie określonym w ustawie Pf.

Odnosnie 32 produktów leczniczych po zmianie kategorii dostępności z Rp na OTC dokonanej w ramach procedury narodowej, łącznie dziewięciu zgłoszeń dokonano w terminie od 302 do 1424 dni (termin ustawowy to 90 dni). Zgłoszenia jednego ciężkiego przypadku NDPL dokonano po upływie 194 dni od dnia powzięcia informacji o tym przypadku, czyli z opóźnieniem wynoszącym 179 dni w stosunku do ustawowego terminu. Nie przekazano do EMA 22 zgłoszeń NDPL, co było niezgodne z art. 36i ustawy Pf.

Wyjaśniając przyczyny wyżej wspomnianych opóźnień w przekazaniu zgłoszeń o NDPL do EMA oraz nieprzekazania 22 zgłoszeń NDPL dotyczących leków którym zmieniono kategorię dostępności z Rp na OTC Wiceprezes ds. Produktów Leczniczych wyjaśnił, że główną przyczyną opóźnień w przekazaniu była duża ilość zgłoszeń dotyczących szczepionek przeciw Covid – 19. Ocena i wysłanie do EudraVigilance (EV) tych zgłoszeń było priorytetowe i odbyło się kosztem innych zadań. Inne przyczyny, które powodują opóźnienia to:

- zgłoszenia działań niepożądanych są często pisane ręcznie, niewyraźnie, niekiedy brakuje w nich kluczowych informacji, co powoduje konieczność kontaktu z osobą zgłaszającą celem wyjaśnienia wątpliwości. Zabiera to niewątpliwie czas, ale jest niezbędnym elementem dobrej oceny dokumentacji;
- zbyt duża ilość pracy w stosunku do liczby pracowników, duża rotacja kadry merytorycznej. Z Urzędu odchodzą doświadczeni pracownicy, którzy swoje obowiązki wykonywali sprawnie i szybko. Nowi pracownicy wymagają przeszkolenia (kosztem czasu bardziej doświadczonych pracowników), większej kontroli i muszą dopiero nabrać wprawy w ocenie przypadków;
- przygotowywanie różnego typu zestawień na potrzeby URPL oraz innych instytucji (np. GIF, STOP NOP, prokuratura itp.). Z uwagi na brak bazy danych i posiadania dokumentacji w wersji papierowej czynności te zajmują zbyt dużo czasu. Do wykonywania zestawień angażowani są pracownicy kosztem czasu przeznaczonego na ocenę zgłoszeń;



- zwiększająca się świadomość społeczeństwa w zakresie możliwości żądania odszkodowań od firm farmaceutycznych powoduje, iż rośnie grupa pacjentów domagających się od Urzędu dodatkowej korespondencji.

W ocenie NIK, wykonywanie innych obowiązków i pozostałe wyżej wymienione czynniki wskazane przez Wiceprezesa ds. Produktów Leczniczych nie usprawiedliwiają takich opóźnień w przekazywaniu zgłoszeń NDPL do EMA lub nieprzekazywania ich w ogóle. Z ustaleń niniejszej kontroli wynika, że w ramach rozpatrywania wniosków o zmianę kategorii dostępności produktów leczniczych z Rp na OTC, z bazy EMA generowane są w URPL dane dotyczące zgłoszeń NDPL odnoszące się do tych produktów leczniczych lub zawartych w nich substancji czynnych, do celów oceny dokumentacji składanej przez podmioty odpowiedzialne. Opóźnienia URPL w przekazywaniu zgłoszeń NDPL do EMA oraz nieprzekazywanie tych zgłoszeń w ogóle, mogą więc rzutować na rozstrzygnięcia w postępowaniach dotyczących zmiany kategorii dostępności produktów leczniczych z Rp na OTC. Konieczne jest zatem terminowe przekazywanie tych zgłoszeń. Ponadto, podnoszona przez Wiceprezesa ds. Produktów Leczniczych zwiększająca się świadomość społeczeństwa w zakresie możliwości żądania odszkodowań od firm farmaceutycznych i wzrost liczby pacjentów domagających się od Urzędu dodatkowej korespondencji powinna skutkować dostosowaniem organizacyjno – kadrowym URPL umożliwiającym realizację zarówno ustawowych obowiązków dotyczących zgłoszeń NDPL, jak również nowych zadań wynikających ze wspomnianego wzrostu świadomości społeczeństwa odnoszącej się do możliwości uzyskiwania odszkodowań od firm farmaceutycznych.

(akta kontroli str. 269-302)

2. Prezes URPL nie zawiesił ważności pozwolenia na dopuszczenie w kategorii dostępności OTC produktu leczniczego Nurofen Plus do czasu zaktualizowania ulotki dla pacjenta, mimo takiej możliwości przewidzianej w art. 33 ust. 1a ustawy Pf, co było działaniem nierzetelnym.

Po opublikowaniu 7 grudnia 2022 r. komunikatu do fachowych pracowników ochrony zdrowia<sup>34</sup>, 14 grudnia 2022 r. podmiot odpowiedzialny złożył z własnej inicjatywy w URPL wniosek o dokonanie zmian polegających na aktualizacji druków informacyjnych. Do 18 sierpnia 2023 r. nie dokonano ich aktualizacji, w tym ulotki dla pacjenta.

Ulotka nie zawierała więc ostrzeżeń o ryzykach związanych z zażywaniem tego leku OTC, w tym ciężkiej hipokalemii i nerkowej kwasicy kanalikowej, zwykle po długotrwałym stosowaniu kodeiny/ibuprofenu w dawkach większych niż zalecane u pacjentów, którzy uzależnili się od kodeiny; o innych poważnych zaburzeniach klinicznych, w tym perforacji przewodu pokarmowego, krwotokach z przewodu pokarmowego, ciężkiej niedokrwistości i niewydolności nerek zgłaszanych w związku z przypadkami nadużywania i uzależnienia od połączeń kodeiny z ibuprofenem, z których część zakończyła się zgonem.

Z wyjaśnień złożonych z upoważnienia Prezesa URPL przez Wiceprezesa ds. Wyrobów Medycznych wynika, że treść druków informacyjnych jest w trakcie ustalania z podmiotem odpowiedzialnym. Proces ten przedłuża się w związku ze złożeniem w międzyczasie jeszcze dwóch zmian porejestacyjnych, które również mają wpływ m.in. na treść ulotki dla pacjenta. W URPL zdecydowano o jednoczesnym procedowaniu tych trzech zmian.

<sup>34</sup> Nurofen Plus (kodeina/ibuprofen): „Poważne zaburzenia kliniczne, w tym nerkowa kwasica kanalikowa i ciężka hipokalemia, wynikające z długotrwałego stosowania połączenia kodeiny i ibuprofenu w dawkach większych niż zalecane z powodu uzależnienia od kodeiny”.



W ocenie NIK nierzetelnym było tak długotrwałe procedowanie w URPL zmiany druków informacyjnych złożonej przez podmiot odpowiedzialny 14 grudnia 2022 r. W związku z powzięciem przez Prezesa URPL informacji o tak poważnych ryzykach związanych ze stosowaniem leku Nurofen Plus oraz decyzją o niecofaniu pozwolenia na dopuszczenie tego produktu leczniczego w Polsce w kategorii OTC, zasadnym było doprowadzenie do jak najszybszej aktualizacji druków informacyjnych, w tym ulotki dla pacjenta. W przypadku leków OTC, ulotka jest dla pacjentów głównym źródłem wiedzy o wskazaniach, przeciwwskazaniach i ryzykach związanych ze stosowaniem danego produktu leczniczego. Skoro wg URPL nie było podstaw do zmiany kategorii dostępności z OTC na Rp, należało jak najszybciej zaktualizować druki informacyjne.

W ocenie NIK Prezes URPL, na podstawie art. 33 ust. 1a ustawy Pf powinien wydać decyzję o zawieszeniu ważności pozwolenia do czasu zaktualizowania ulotki dla pacjenta. Dalsza bowiem dostępność w kategorii OTC leku Nurofen Plus dla którego ulotka dla pacjenta nie zawiera informacji o tak poważnych nowych istotnych zagrożeniach związanych ze stosowaniem tego leku skutkowałą pozbawieniem pacjentów możliwości uzyskania wiedzy o tak poważnych ryzykach dla ich zdrowia i życia.

(akta kontroli str. 357-409)

#### OCENA CZĄSTKOWA

Niewprowadzenie części zgłoszeń o NDPL odnoszących się do leków OTC oraz wprowadzenie części z nich do bazy EV z opóźnieniem, naruszało art. 36i ustawy Prawo farmaceutyczne. Dodatkowo działanie to należy ocenić negatywnie w kontekście uniemożliwienia bieżącego dostępu do zgłoszonych do URPL przypadków NDPL odnoszących się do leków lub substancji czynnych w nich zawartych na etapie dokonywania przez URPL ocen wniosków o zmianę kategorii dostępności leków z Rp na OTC, co może rzutować na decyzje wydawane w sprawie tych wniosków. Nieskorzystanie przez Prezesa URPL z możliwości zawieszenia ważności pozwolenia na dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego OTC Nurofen Plus do czasu aktualizacji druków informacyjnych skutkowało tym, że przez ponad osiem miesięcy pozbawiono pacjentów możliwości dostępu do wiedzy o ryzykach związanych ze stosowaniem produktu leczniczego Nurofen Plus.

### III. Wnioski

W związku ze stwierdzonymi nieprawidłowościami, Najwyższa Izba Kontroli, na podstawie art. 53 ust. 1 pkt 5 ustawy o NIK, przedstawia następujące wnioski:

#### Wnioski

1. Akceptowanie w treści ulotki dla pacjenta jednoznacznych zapisów odnoszących się do stosowania leku OTC zgodnie z jego przeznaczeniem.
2. Podejmowanie decyzji o przyznaniu produktom leczniczym kategorii dostępności OTC wyłącznie w oparciu o ocenę warunków określonych w rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 14 listopada 2008 r. w sprawie kryteriów zaliczenia produktu leczniczego do poszczególnych kategorii dostępności.
3. Dopuszczanie do obrotu opakowań produktów leczniczych OTC zawierających nie więcej niż maksymalne zalecane dawki tych leków.
4. Zapewnienie terminowego przekazywania do bazy EMA zgłoszeń przypadków NDPL, w tym odnoszących się do leków OTC.
5. Podejmowanie adekwatnych działań w sytuacji powzięcia informacji o nowych istotnych ryzykach związanych ze stosowaniem produktów leczniczych, w tym



korzystanie z możliwości zawieszenia ważności pozwolenia na dopuszczenie produktu leczniczego do obrotu.

#### IV. Pozostałe informacje i pouczenia

Wystąpienie pokontrolne zostało sporządzone w dwóch egzemplarzach; jeden dla kierownika jednostki kontrolowanej, drugi do akt kontroli.

Prawo zgłoszenia  
zastrzeżeń

Zgodnie z art. 54 ustawy o NIK kierownikowi jednostki kontrolowanej przysługuje prawo zgłoszenia na piśmie umotywowanych zastrzeżeń do wystąpienia pokontrolnego, w terminie 21 dni od dnia jego przekazania. Zastrzeżenia zgłasza się do Prezesa Najwyższej Izby Kontroli. Prawo zgłaszania zastrzeżeń, zgodnie z art. 61b ust. 2 ustawy o NIK, nie przysługuje do wystąpienia pokontrolnego zmienionego zgodnie z treścią uchwały w sprawie zastrzeżeń.

Obowiązek  
poinformowania  
NIK o sposobie  
wykorzystania uwag  
i wykonania wniosków

Zgodnie z art. 62 ustawy o NIK należy poinformować Najwyższą Izbę Kontroli, w terminie 21 dni od otrzymania wystąpienia pokontrolnego, o sposobie wykorzystania uwag i wykonania wniosków pokontrolnych oraz o podjętych działaniach lub przyczynach niepodjęcia tych działań.

W przypadku wniesienia zastrzeżeń do wystąpienia pokontrolnego, termin przedstawienia informacji liczy się od dnia otrzymania uchwały o oddaleniu zastrzeżeń w całości lub zmienionego wystąpienia pokontrolnego.

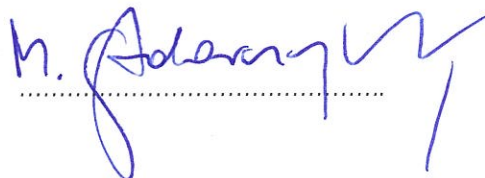
Warszawa, 27 października 2023 r.

Prezes  
Najwyższa Izba Kontroli  
Marian Banaś  
/-/

.....

*Zmian w wystąpieniu pokontrolnym dokonał:*

Marcin Stolarczyk  
p.o. Dyrektor  
Departamentu Zdrowia

  
.....