Дата 18.04.2019 Место печати

Қазақстан Республикасы Денсаулық сақтау министрлігінің "Дәрілік заттарды, медициналық мақсаттағы бұйымдарды және медицина техникасын сараптау ұлттық орталығы" шаруашылық жүргізу құқығындағы республикалық мемлекеттік кәсіпорны

Республиканское государственное предприятие на праве хозяйственного ведения "Национальный центр экспертизы лекарственных средств, изделий медицинского назначения и медицинской техники" Министерства здравоохранения Республики Казахстан

**Сводный** **отчет**

**по** **безопасности,** **эффективности** **и** **качеству** **лекарственного** **препарата**

Из отчета удалена конфиденциальная информация

|  |  |
| --- | --- |
| Наименование лекарственного препарата | Реагила® |
| Производитель | Гедеон Рихтер ОАО |
| Страна | ВЕНГРИЯ |

1. Справочная информация о процедуре

|  |  |
| --- | --- |
| 1.1 | Подача регистрационного досье на проведение экспертизы лекарственного средства при государственной регистрации |

2. Научное обсуждение

|  |  |
| --- | --- |
| 2.1 | Аспекты качества |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| 2.1.1 | Активная фармацевтическая субстанция: анализ сведений о происхождении, качестве и выводы о возможности использования субстанции | Активное вещество: "Карипразин" - МНН - Cariprazine, химическое наименование trans-N-{4-[2-[4-(2,3  -Dichlorophenyl)-piperazin-1-yl]-ethyl]-cyclohexyl}-N',N'-dimethylurea hydrochloride, молекулярная масса - 427.41 HCl 36.46, cariprazine hydrochloride: 463.87, хиральный центр -отсутствует, общие свойства - белый или слегка белый кристаллический порошок, не гигроскопичный, при плавлении наблюдается деградация, изомеризм - хиральный центр отсутствует. Структура активной субстанции доказана с помощью методов: ИК, масс и УФ спектрометрии. В субстанции могут присутствовать 10 потенциальных примесей (это как продукты деградации так и примеси самого продукта), не органические примеси -примеси палладия, алюминия и другие, генотоксичных примесей насчитывается около 9, концентрация которых в соответствии с руководством ICH не должна превышать 1.5 мкг в сутки. Стандартные образцы представлены на активную субстанцию карипразина гидрохлорид и на 5 примесей. Субстанция упаковывается в полиэтиленовый двойной пакет с закрытием пластиковым стрипом, в качестве вторичной упаковки используется бумажный пакет или фибровый барабан герметично закрывающийся. Данные по долгосрочной и ускоренной стабильности, подтверждают заявленный срок хранения активной субстанции, в ходе изучения фотостабильности установлено, что субстанция стабильна к свету. Лекарственная субстанция не описана в ГФ РК и других действующих на территории РК фармакопеях. Показатели качества и регламентируемые нормы соответствуют требованиям СП производителя. |
| 2.1.2 | Вспомогательные вещества: анализ сведений о качестве, количестве с выводами о допустимости использования | Вспомогательные вещества соответствуют требованиям ЕФ, действующего издания 9.0. При производстве лекарственного препарата используют желатиновые капсулы, входящий в их состав желатин соответствует Европейским требованиям по качеству, что подтверждается сертификатами о прионовой безопасности TSE/BSE, а также СЕР сертификатами. Магния стеарат растительного происхождения, что также подтверждено декларацией. На фармакопейные вспомогательные вещества аналитические методики и валидация не требуется. Эксципиенты человеческого происхождения и новые вспомогательные вещества не используются. |
| 2.1.3 | Лекарственный препарат | |

|  |  |
| --- | --- |
| Заключение о производстве | Качественный и количественный состав представленный в регистрационном досье на 1 капсулу с активным и вспомогательными компонентами, описанием функциональных характеристик, с ссылкой на НД и описанием упаковки соответствует готовому продукту. Производственная формула размером серии 200 капсул на пилотную партию представлена на дозировки 1,5 мг, 3 мг, 4.5 мг, 6.0 мг. Производственный процесс состоит из 2 этапов: приготовления смеси и заполнения капсул. Контроль критических этапов и промежуточный продукт описаны в разделе 3.2.Р.3.4. Отчет по валидации производственных процессов представлен на 3 пилотные серии готового продукта на 4 заявленные дозировки (на 20 кг). В фармацевтической разработке подробно описаны активное вещество, совместимость с вспомогательными веществами изучена в испытаниях стабильности в течение 4 недель при условиях испытания в ускоренных и долгосрочных испытаниях а также при температуре 500С. Разработка состава (представлены составы препаратов с указанием серий используемых в клинических испытаниях 1 и 2 фазы и с окончательным составом для исследований во 1, 2, 3 фазах клинических испытаний), разработка производственного процесса (исследовали изготовление препарата в лабораторных условиях и далее его оптимизацию в производственных условиях, описание процесса контроля и контроля критических этапов и промежуточного продукта, изучали однородность, деградацию примесей, профиль растворения и т.д.), исследование растворения (растворение исследовали на разных партиях карипразина в нескольких средах, в соответствии с требованиями ЕФ, pH 1.2, pH 4.5 ацетатный буфер, pH 5.0 ацетатный буфер (контрольная среда), pH 6.8 фосфатный буфер, результат растворения оценивали по фактору подобия f2 (сходство сравнения фактор выше 50). Заключение: коэффициент подобия выше 50 наблюдался во всех исследуемых сериях препарата на всех сериях. Избытки в процессе производства отсутствуют, Физико-химические свойства представлены в разделе 3.2.Р.2.1.1.2, карипразин относится к классу 2 по растворимости. В качестве первичной упаковки производителем выбрана упаковка из материала ПВХ/ПЭ/ПВДХ и фольги алюминиевой микробиологические характеристики соответствуют требованиям ЕФ. |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | Спецификация качества | Контроль качества готового продукта осуществляется в соответствии с СП фирмы. Спецификация содержит следующие необходимые для данной лекарственной формы показатели качества: описание, идентификация, однородность массы, растворение, родственные примеси, микробиологическая чистота, однородность дозированных единиц, количественное определение. Отчеты по валидации методик количественного определения активных веществ, идентификации, однородности дозированных единиц, растворение, родственных примесей, микробиологической чистоты подтверждают воспроизводимость аналитических методик и использование их в рутинной работе. Основной примесью деградации в готовом продукте является примесь De-BOC-alkyl-188, которая тем не менее обнаруживается ниже установленного предела. |
| Стабильность | Испытание на стабильность при регистрации было проведено в той же упаковке, что и при фармацевтической разработке в соответствии СП на 3 опытно-промышленных сериях, на период 60 месяцев. Данные по долгосрочной стабильности при температуре (25±2) °С и (30±2) °С и относительной влажности (60±5) % и в условиях ускоренных испытаний при температуре (40±2) °С и относительной влажности (65±5) % в течение 12 месяцев с тестированием по показателям качества описание, растворение, родственные примеси, количественное определение, микробиологическая чистота подтверждается результатами входящими в пределы регламентируемых норм и подтверждают срок хранения препарата. |
| 2.2 | Доклинические аспекты | Доклинические исследования представлены в виде обзора и статей. |
| 2.3 | Клинические аспекты | клинические исследования представлены в виде обзора и статей. |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| 2.4 | Оценка польза-риск | *Беременность и период лактации*  *Женщины* *детородного* *возраста/контрацепция*  Врач должен рекомендовать женщинам детородного возраста избегать беременности во время приема препарата Реагила®. Пациентки с сохраненной детородной функцией должны применять высокоэффективные методы контрацепции во время лечения и в течение минимум 10 недель после прекращения приема препарата Реагила®. В настоящее время неизвестно, обладает ли карипразин способностью снижать эффективность гормональных контрацептивов системного действия, поэтому пациентки, принимающие гормональные контрацептивы системного действия, должны дополнительно использовать барьерный метод контрацепции.  *Беременность*  Данные по применению карипразина у беременных женщин отсутствуют или их недостаточно.  Применение препарата Реагила® во время беременности и у женщин детородного возраста, не использующих надежные методы контрацепции, не рекомендуется.  Новорожденные, подвергавшиеся воздействию антипсихотических препаратов (в том числе карипразина) в течение третьего триместра беременности, имеют риск развития нежелательных реакций после родов, включая экстрапирамидные расстройства и/или синдром отмены, которые могут варьироваться по степени тяжести и продолжительности. У этих новорожденных были отмечены возбуждение, гипертонус, гипотонус, тремор, сонливость, респираторный дистресс-синдром и нарушение вскармливания. Тяжесть этих осложнений варьировала. В некоторых случаях симптомы прекращались самостоятельно, в то время как в других случаях требовались лечение в условиях отделения интенсивной терапии и продление госпитализации. Поэтому такие новорожденные нуждаются в тщательном наблюдении.  *Период* *лактации*  Неизвестно, проникают ли карипразин и его основные активные метаболиты в грудное молоко. Нельзя исключить риск для новорожденных/младенцев. Женщинам, принимающим препарат Реагила®, следует отказаться от грудного вскармливания. |
| 2.5 | Фармаконадзор | |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | Описание системы фармаконадзора | Описание глобальной системы фармаконадзора Группы компаний Гедеон Рихтер. Группа Рихтер осуществляет торговую деятельность на пяти континентах, присутствуя более чем в 40 странах. Компания имеет девять производственных и разрабатывающих  дочерних и совместных компаний, 24 представительства и 28 торговых и оптовых  предприятий. обеспечение ФН в клинических исследованиях, работа с SUSAR (непредвиденными серьезными нежелательными  реакциями), документация по ФН в клинических исследованиях, БИ (брошюра  исследователя), контракты, связи с КИО (контрактными исследовательскими  организациями), Совет по безопасности, оценка соотношения польза-риск.  PV HQ работает в тесном сотрудничестве с имеющими квалификацию в ФН  локальными ответственными по ФН филиалов в странах ЕС, как со штатными  сотрудниками, так и внештатными. В Компании имеется надлежащая система фармаконадзора (ФН), которая пользуется  услугами уполномоченного лица по фармаконадзору (УЛФ, QPPV) и располагает  необходимыми средствами сообщения о нежелательных реакциях. Д-р Аттила Олаг  Рабочий адрес  ОАО «Гедеон Рихтер» (Gedeon Richter Plc.) Медицинский отдел  Венгрия,  H-1103 г. Будапешт, ул. Дёмрёи, 19-21  mailto:a.olah@richter.huQPPV@richter.hu Место нахождения в ЕС  ОАО «Гедеон Рихтер» (Gedeon Richter Plc.) Венгрия, H-1103 Будапешт, ул. Дёмрёи, 19-21 |
| Доклинические аспекты |
| 2.6 | Условия отпуска | По рецепту. |