Күні 18.04.2019 Мөр орны

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

**Дәрілік препараттың қауіпсіздігі, тиімсіздігі және сапасы туралы жиынтық есеп**

Есептен құпия ақпарат алып тасталған

|  |  |
| --- | --- |
| Дәрілік препарат атауы | Реагила® |
| Өндіруші | Гедеон Рихтер ААҚ |
| Елі | ВЕНГРИЯ |

1. Рәсім туралы анықтамалық ақпарат

|  |  |
| --- | --- |
| 1.1 | Мемлекеттік тіркеу кезінде дәрілік затқа сараптама жүргізуге тіркеу дерекнамасын беру |

2. Ғылыми талқылау

|  |  |
| --- | --- |
| 2.1 | Сапа аспектілері |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| 2.1.1 | Белсенді фармацевтикалық субстанция: шығу тегі, сапасы туралы мәліметтерді талдау және субстанцияны пайдалану мүмкіндігі туралы қорытындылар | Белсенді зат: «Карипразин» - ХПА - Cariprazine, химиялық атауы trans-N-{4-[2-[4-(2,3  -Dichlorophenyl)-piperazin-1-yl]-ethyl]-cyclohexyl}-N',N'-dimethylurea hydrochloride, молекулалық салмағы - 427.41 HCl 36.46, cariprazine hydrochloride: 463.87, хиральді орталығы – жоқ, жалпы қасиеттері – ақ немесе сәл ақ кристалды ұнтақ, гигроскопиялы емес, балқытқан кезде ыдырауы байқалады, изомеризм – хиральді орталығы жоқ. Белсенді субстанция құрылымы ИК, салмақ және УФ спектрометрия әдістерінің көмегімен дәлелденген. Субстанция құрамында әлеуетті 10 қоспа болуы мүмкін (бұл – әрі ыдырау өнімдері, әрі өнімнің өзінің қоспалары), органикалық емес қоспалар – палладий, алюминий қоспалары және басқалар, 9-ға жуық геноуытты қоспалар саны есептеледі, концентрациясы ICH нұсқамасына сәйкес тәулігіне 1.5 мкг-ден аспауы тиіс. Стандартты үлгілер карипразин гидрохлориді белсенді субстанцияға және 5 қоспаға берілген. Субстанция пластик стриппен жабылған полиэтиленді екі қабат пакетпен қапталады, екінші қаптама ретінде герметикалық жабылатын қағаз пакет немесе фибро дабыл пайдаланылады. Ұзақ мерзімді және жеделдетілген тұрақтылық деректері белсенді субстанцияны сақтаудың мәлімделген мерзімін растайды, фототұрақтылығын зерттеу барысында субстанцияның жарыққа тұрақты екені анықталды. Дәрілік субстанция ҚР МФ және ҚР аумағында қолданылатын басқа фармакопеяларда сипатталмаған. Сапа көрсеткіштері және регламенттелетін нормалар өндірушінің СК талаптарына сәйкес келеді. |
| 2.1.2 | Қосымша заттар: пайдалануға болатыны туралы қорытындылармен сапасы, саны туралы мәліметтерді талдау | Қосымша заттар қолданымдағы 9.0 басылымындағы ЕФ талаптарына сәйкес келеді. Дәрілік препарат өндірісінде құрамына желатин кіретін желатин капсулалар пайдаланылады, сапасы бойынша Еуропалық талаптарға сәйкес келеді, бұл TSE/BSE прион қауіпсіздігі туралы сертификаттармен, сондай-ақ СЕР сертификаттарымен расталады. Магний стеараты өсімдік тектес, ол да декларациямен расталған. Фармакопеялық қосымша заттарға талдамалық әдістемелер және валидация жүргізу қажет емес. Адам тектес эксципиенттер және жаңа қосымша заттар пайдаланылмайды. |
| 2.1.3 | Дәрілік препарат | |

|  |  |
| --- | --- |
| Өндіріс туралы қорытынды | Тіркеу дерекнамасында белсенді және қосымша компоненттері, функционалдық ерекшеліктерінің сипаттамасы, НҚ сілтемесі және қаптама сипаттамасымен 1 капсулаға ұсынылған сапалық және сандық құрамы дайын өнімге сәйкес келеді. Пилоттық партиясына 200 капсула серия мөлшерімен өндірістік формуласы 1,5 мг, 3 мг,4.5 мг, 6.0 мг дозаларына ұсынылған. Өндірістік үдеріс 2 сатыдан: қоспаны әзірлеуден және капсуланы толтырудан тұрады. Қатер шегіндегі сатыларын бақылау және аралық өнім 3.2.Р.3.4. бөлімінде сипатталған. Өндірістік үдерістерді валидациялау есебі 4 мәлімделген дозасына (20 кг) дайын өнімнің 3 пилоттық сериясына берілген. Фармацевтикалық әзірленімінде белсенді зат толық сипатталған, қосымша заттармен үйлесімділігі жеделдетілген және ұзақ мерзімді сынақтар кезіндегі сынау жағдайларында 4 апта бойы, сондай-ақ 500С температурада зерттелген. Құрамды әзірлеу (1 және 2 фазадағы клиникалық сынақтарда пайдаланылатын серияларының көрсетілімімен және клиникалық сынақтардың 1, 2, 3 фазаларындағы зерттеулерге арналған түпкілікті құрамымен препараттардың құрамдары берілген), өндіріс үдерісін әзірлеу (зертхана жағдайларында препаратты дайындау және оны әріқарай өндіріс жағдайларында оңтайландыру, бақылау үдерісінің және қатерлі шектегі сатыларды және аралық өнімді бақылау сипаттамасы зерттелді, қоспалардың біркелкілігі, ыдырауы, еріту бейіні және т.б. зерттелді), ерітуді зерттеу (еріту бірнеше ортадағы карипразиннің әртүрлі pH 1.2, pH 4.5 ацетатты буфер, pH 5.0 ацетатты буфер партияларында (бақылау ортасы) ЕФ талаптарына сәйкес зерттелді, pH 6.8 фосфатты буфер, еріту нәтижесі f2 тектестік факторы бойынша бағаланды (салыстыру ұқсастығы 50-ден жоғары фактор). Қорытынды: 50-ден жоғары тектестік коэффициенті барлық сериялардағы препараттың зерттеуге алынған барлық серияларынан байқалды. Өндіріс үдерісінде артық мөлшерлері жоқ, Физикалық-химиялық қасиеттері 3.2.Р.2.1.1.2 бөлімінде берілген, карипразин ерігіштігі бойынша 2 класқа жатады. Бірінші қаптама ретінде өндіруші ПВХ/ПЭ/ПВДХ материалынан және алюминий фольгадан жасалған қаптаманы таңдады, микробиологиялық сипаттамалар ЕФ талаптарына сәйкес келеді. |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | Сапа спецификациясы | Дайын өнімнің сапасын бақылау фирманың СК-не сәйкес жүзеге асырылады. Спецификациясында осы дәрілік түрге қажетті мынадай сапа көрсеткіштері болады: сипаттама, сәйкестендіру, салмақтың біркелкілігі, еріту, тектес қоспалар, микробиологиялық тазалық, дозаланған бірліктер біркелкілігі, сандық анықтама. Белсенді заттарды сандық анықтау әдістемелерін валидациялау, сәйкестендіру, дозаланған бірліктер біркелкілігі, еріту, тектес қоспалар, микробиологиялық тазалық туралы есептер талдамалық әдістемелердің өнімділігін және олардың дағдылы жұмыста пайдаланылуын растайды. Дайын өнімдегі ыдыраудың негізгі қоспасы De-BOC-alkyl-188 қоспасы болып табылады, дегенмен ол анықталған шектен төмен күйде анықталады. |
| Тұрақтылық | Тіркеу кезіндегі тұрақтылық сынағы 60 ай кезеңіндегі 3 тәжірибелік-өнеркәсіптік серияларда СК сәйкес фармацевтикалық әзірленім кезіндегідей қаптамада өткізілді. Сапа көрсеткіштері - сипаттамасы, еріту, тектес қоспалар, сандық анықтамасы, микробиологиялық тазалығы бойынша тест өткізумен 12 ай бойы жүргізілген (25±2) °С және (30±2) °С температура және (60±5) % салыстырмалы ылғалдылық кезіндегі және (40±2) °С температура және (65±5) % салыстырмалы ылғалдылық кезіндегі жеделдетілген сынақтар жағдайларында ұзақ мерзімді тұрақтылық деректері регламенттелген нормалар шектеріне кіретін нәтижелермен расталады және препараттың сақталу мерзімін растайды. |
| 2.2 | Клиникаға дейінгі аспектілер | Клиникаға дейінгі аспектілер шолу және мақалалар түрінде ұсынылған. |
| 2.3 | Клиникалық аспектілер | Клиникалық зерттеулер шолу және мақалалар түрінде ұсынылған. |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| 2.4 | Пайда-қаупін бағалау | *Жүктілік және лактация кезеңі*  *Бала туу жасындағы әйелдер / контрацепция*  Дәрігер бала туу жасындағы әйелдерге Реагила® препаратын қабылдау кезінде жүкті болы қалмауға кеңес беруі тиіс. Бала туу функциясы сақталған пациент әйелдер Реагила® препаратымен емделу кезінде және оны қабылдауды тоқтатқан соң кемінде 10 апта ішінде жоғары тиімді контрацепция әдістерін қолдануы тиіс. Қазіргі уақытта карипразиннің жүйелі әсер ететін гормональді контрацептивтер тиімділігі төмендету қабілетінің бар-жоғы белгісіз, сондықтан жүйелі әсер ететін гормональді контрацептивтер қабылдайтын пациент әйелдер контрацепциялық бөгеу әдісін қосымша пайдалануы тиіс.  *Жүктілік*  Жүкті әйелдерде карипразин қолдану деректері жоқ немесе олар жеткіліксіз.  Жүктілік кезінде және сенімді контрацепция әдістерін пайдаланбайтын бала туу жасындағы әйелдерде Реагила® препаратын қолдануға кеңес берілмейді.  Жүктіліктің үшінші триместрінде психозға қарсы препараттардың (соның ішінде карипразин) әсеріне ұшыраған жаңа туған нәрестелер, экстрапирамидалық бұзылыстарды және/немесе ауырлық дәрежесіне және ұзақтығына қарай құбылуы мүмкін тоқтату синдромын қоса, босанудан кейінгі жағымсыз реакциялардың даму қаупі болады. Осы жаңа туған нәрестелерде қозу, гипертонус, гипотонус, тремор, ұйқышылдық, респираторлық дистресс-синдром және қоректену қабілетінің бұзылуы білінген. Осы асқынулардың ауырлығы ауытқумен болды. Кейбір жағдайларда симптомдар өз бетінше тоқтатылды, ал басқа жағдайларда қарқынды ем бөлімінің талаптарында емдеу және ауруханаға жату уақытын ұзарту қажет болды. Сондықтан ондай жаңа туған нәрестелерді мұқият бақылау талап етіледі.  *Лактация кезеңі*  Карипразин мен оның негізгі белсенді метаболиттерінің емшек сүтіне өтуі белгісіз. Жаңа туған нәрестелер/сәбилер үшін қаупін жоққа шығаруға болмайды. Реагила® препаратын қабылдайтын әйелдер бала емізуден бас тарту керек. |
| 2.5 | Фармакологиялық қадағалау | |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | Фармакологиялық қадағалау жүйесінің сипаттамасы | Гедеон Рихтер компаниялар тобының жаһандық фармакологиялық қадағалау жүйесінің сипаттамасы. Рихтер тобы 40 елден астам қатысатын бес континентте сауда қызметін жүзеге асырады. Компанияның тоғыз өндірістік және әзірлеуші еншілес және бірлескен  компаниясы, 24 өкілдік және 28 сауда және көтерме кәсіпорыны, клиникалық зерттеулерде ФҚ қамтамасыз ету, SUSAR-мен (күтілмеген күрделі жағымсыз  реакциялармен), клиникалық зерттеулердегі ФҚ бойынша құжаттама, ЗБ (зерттеуші брошюрасы), келісім-шарттар, КЗҰ (келісім-шартты зерттеу ұйымдарымен байланыстар), Қауіпсіздік жөніндегі кеңес, пайда-қауіп арақатынасын бағалау қызметттері бар.  PV HQ ЕО елдеріндегі филиалдарда ФҚ бойынша біліктілігі бар штаттағы да, штаттан тыс та жергілікті жауапты қызметкерлермен тығыз ынтымақтастықта жұмыс істейді. Компанияда фармакологиялық қадағалау бойынша уәкілетті тұлға (ФУТ, QPPV) қызметтерін пайдаланатын және жағымсыз реакциялар туралы хабарлауға қажетті құралдарға иелік ететін тиісті фармакологиялық қадағалау (ФҚ) жүйесі бар.  Д-р Аттила Олаг  Жұмыс мекенжайы  «Гедеон Рихтер» ААҚ (Gedeon Richter Plc.) Медициналық бөлім  Венгрия,  H-1103 г. Будапешт, Дёмрёи к-сі, 19-21  mailto:a.olah@richter.huQPPV@richter.hu ЕО-та орналасқан орны  «Гедеон Рихтер» ААҚ (Gedeon Richter Plc.) Венгрия, H-1103 Будапешт, Дёмрёи к-сі, 19-21 |
| Клиникаға дейінгі аспектілер |
| 2.6 | Босатылу шарттары | Рецепт арқылы. |

**Created by the trial version of PDF Focus .Net 6.9.7.6!**

The trial version sometimes inserts "trial" into random places.

[Get the full version of PDF Focus .Net.](https://www.sautinsoft.com/products/pdf-focus/order.php)