Дата 24.05.2019 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 | Ацетилцистеин Вива Фарм |
| Производитель | ВИВА ФАРМ ТОО |
| Страна | КАЗАХСТАН |

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 | Молекула ацетилцистеина имеет один асимметричный атом углерода и это дает возможность наличия двух энантиомеров. Ацетилцистеин производства F.I.S. - Fabbrica Italiana Sintetici S.p.A. -Lonigo Plant (сертификат GMP действующий) имеет конфигурацию R. Вещество плавится при температуре от 106 до 110 ° С с разложением. Удельное вращение составляет от + 21 ° до + 27 °. Все партии ацетилцистеина, произведенного Lonigo Plant, демонстрируют одинаковую рентгеновскую дифрактограмму и профиль DSC (монопик с началом около 110 ° C). Ацетилцистеин референс-стандарт USP имеет такие же твердые характеристики, что и ацетилцистеин заявленного производства.Химическая структура подтверждена ИК, масс- спектрами, химической реакцией, ЯМР (1H-NMR). Профиль примесей: L-цистенин (ЕФ,примесь А) – исходный материал процесса А не более 0.5 % , цистеин (ЕФ,примесь В) – исходный материал процесса В не более 0.5 %, N,N'-диацетилцистеин ((ЕФ,примесь С)- неизолированный промежуточный продукт процесса А не более 0.5 %, N,S'- диацетилцистеин ((ЕФ,примесь D)- потенциальный побочный продукт процесса синтеза B, происходящий из ацетилирования амино и сульфанильных групп не более 0.5 %. Они определяются в соответствии с монографией ЕФ. Представлены результаты испытаний АФС (по 3 серии), полученных процессами А и В, подтверждающие соответствие их требованиям спецификации. СО – ЕР CRS. Стандартная упаковка состоит из прозрачного полиэтиленового пакета, нетоксичного и пищевого качества (соответствие ЕФ 3.1.3 и 3.1.4)., помещаемого в барабан (вторичная упаковка), облицованный вторым пищевым полиэтиленовым пакетом. Cтабильность в течение 5 лет подтверждена результатами долгосрочных и ускоренных испытаний. Сертификат анализа от производителя и данные входного контроля подтверждают фармакопейное качество АФС. |
| 2.1.2 | Вспомогательные вещества: анализ сведений о качестве, количестве с выводами о допустимости использования | На эксципиенты предоставлены сертификаты анализа от производителей и данные входного контроля. Результаты испытаний в пределах требований ЕФ (аскорбиновая кислота, сахароза), СП фирмы (ароматизатор, сукралоза). |
| 2.1.3 | Лекарственный препарат | |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | Заключение о производстве | Фармацевтическая разработка – совместимость действующего вещества с сахарозой, аскорбиновой кислотой, сукралозой и ароматизатором «Апельсин» со ссылкой на идентичность с составом референтного препарата АЦЦ® 200, порошок для приготовления раствора для приема внутрь, 200 мг и АЦЦ® Хот Дринк, порошок для приготовления раствора для приема внутрь, 600 мг, фирмы Гексал АГ, Германия. Представлены результаты анализа лабораторных серий разрабатываемого препарата – использовался прием «тритурации» для однородности распределения ацетилцистеина (АФИ) в массе, и получения технологичной массы для фасовки в саше-пакеты. Размеры лабораторных серий составляли 0,600 кг/200 саше-пакетиков, размеры опытно-промышленных серий – 6,000 кг/2 000 саше-пакетиков. 4 стадии производственного процесса: подготовка сырья; • получение массы для фасовки в саше-пакетики; фасовка массы в саше-пакетики; • упаковка и маркировка. Производственные формулы от 6 кг до 300кг |
| Спецификация качества | Проект АНД РК представляет необходимый перечень показателей качества для заявляемой лекарственной формы. Методики количественного определения и определения родственных примесей валидированы по параметрам – специфичность, правильность и прецизионность в пределах от 80 до 120 %. |
| Стабильность | Проведено ускоренное исследование стабильности в течение 6 месяцев и долгосрочное исследование при температурном режиме (25+/-2 С/60+/-5%) в течение 12 месяцев на трех опытно-промышленных сериях, объемами по 6 кг. Результаты испытаний в пределах требований проекта АНД РК. Значительных колебаний в численных значений не наблюдается. |
| 2.2 | Доклинические аспекты | Данный обзор составлен в целях регистрации в Республике Казахстан готового лекарственного препарата Ацетилцистеин 200 и 600 мг, порошок для приготовления раствора для приема внутрь, в соответствии требованиями подпункта 4 пункта 26 приложения 7 Приказа №736 " Правил проведения экспертизы лекарственных средств, изделий медицинского назначения и медицинской техники". В отчете по доклиническому обзору отражено современное состояние доклинических данных препарата Ацетилцистеина за период с 1990-2018гг. |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| 2.3 | Клинические аспекты | Согласно п.п.2 п.25 Приложения 7 Приказа №736 " Об утверждении Правил проведения экспертизы лекарственных средств, изделий медицинского назначения и медицинской техники", от заявителя, имеющего документ, подтверждающий соответствие производства надлежащей производственной практики стран-регионов ICH,PIC/S, не требуется предоставаление отчетов исследований эквивалентности ин-виво. Сертификат на соответствие требованиям надлежащих фармацевтических практик в сфере обращения лекарственных средств. Дата выдачи от 18.05.2018г. |
| 2.4 | Оценка польза-риск | При условии применения препарата согласно назначению врача и соблюдения инструкции соотношение польза/риск благоприятны. С учетом оценки польза/риск препарат не рекомендуется назначать:  при гиперчувствительности к ацетилцистеину или другим вспомогательным веществам препарата язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки в фазе обострения  • наследственной непереносимостью фруктозы, мальабсорбцией глюкозы-галактозы  беременности и период лактации  детском возрасте до 2 лет (для дозировки 200 мг) детском возрасте до 18 лет (для дозировки 600 мг)  *С* *осторожностью* *назначают* *при:* *язвенной* *болезни* *желудка* *и* *двенадцатиперстной* *кишки,* *варикозном* *расширении* *вен* *пищевода,* *кровохарканье,* *легочном* *кровотечении,* *фенилкетонурии,* *бронхиальной* *астме,* *заболеваниях* *надпочечников,* *печеночной* *и/или* *почечной* *недостаточности,* *артериальной* *гипертензии.* |
| 2.5 | Фармаконадзор | |
| Описание системы фармаконадзора | Предоставлен краткая характеристика системы фармаконадзора. Настоящее Руководство описывает систему фармаконадзора компании и определяет систему сбора, анализа и предоставления в уполномоченную организацию достоверную информацию о побочных действиях, серьезных побочных действиях и отсутствии эффективности лекарственных средств, необходимой для оценки соотношении "пользы и риска" при медицинском применении лекарственного средства. Препарат является воспроизведенным, не требуется план управления рисками. |
| Доклинические аспекты |
| 2.6 | Условия отпуска | Без рецепта врача. |