Дата 04.03.2019 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 | Эквамер® |
| Производитель | Гедеон Рихтер ОАО |
| Страна | ВЕНГРИЯ |

1. Справочная информация о процедуре

|  |  |
| --- | --- |
| 1.1 | Подача регистрационного досье (государственная регистрация; продление срока действия регистрационного удостоверения; внесение изменения (тип) к регистрационному досье) |

2. Научное обсуждение

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| 2.1 | Аспекты качества | |
| 2.1.1 | Активная фармацевтическая субстанция: анализ сведений о происхождении, качестве и выводы о возможности использования субстанции | Используются три активные фармацевтические субстанции -лизиноприла дигидрат, амлодипина бесилат и розувастатин кальция. На лизиноприла дигидрат и амлодипина бесилат представлен действующий сертификат соответствия монографии Европейской фармакопеи (СЕР), выданный EDQM. Субстанция розувастатина кальция не фармакопейная, производитель контролирует качество субстанции по СП фирмы. Информация о физико-химических свойствах АФС представлена в объеме, достаточном для подтверждения качества субстанций фармакопейным требованиям. Представленные сертификаты анализа на три последовательные серии доказывают постоянство качества, и однородность продукта сохраняется от серии к серии и что процесс находится под контролем. Представленные данные полностью подтверждают качество субстанций и адекватность применяемых методов анализа. АФС рекомендуются для применения в готовом продукте. |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| 2.1.2 | Вспомогательные вещества: анализ сведений о качестве, количестве с выводами о допустимости использования | В качестве вспомогательных веществ, при производстве лекарственного препарата используют эксципиенты фармакопейного качества. В составе препарата отсутствуют запрещенные к применению на территории Республики Казахстан вспомогательные вещества; красители, вспомогательные вещества человеческого или животного происхождения не используются. Качество всех вспомогательных веществ соответствует фармакопейным требованиям, что подтверждено сертификатами анализа для каждого вещества (ЕФ 9.5). Состав был подобран в ходе проведенной фармацевтической разработки, выбор обоснован в соответствии с функциональным назначением каждого вещества, совместимость компонентов подтверждена данными по изучению стабильности. |
| 2.1.3 | Лекарственный препарат | |
| Заключение о производстве | Представлено полное описание процесса производства и контроля в процессе производства, которое удовлетворяет требования GMP. Результаты валидационных испытаний показывают, что производственный процесс стабилен и позволяет получать продукцию от серии к серии, соответствующую по всем параметрам требованиям спецификации фирмы на готовый продукт. |
| Спецификация качества | Предложенное обоснование спецификации в рамках стандартов ЕФ 9.5 и руководства ICH Q2, Q6A, Q3А, доказывает качество препарата и адекватность применяемых методов анализа. Результаты проведенной валидации аналитических методик подтверждают возможность применения методик для рутинного контроля качества заявленного лекарственного средства. Представленные сертификаты анализа на три последовательные серии доказывают что постоянство качества и однородность продукта сохраняется от серии к серии и что процесс находится под контролем. |
| Стабильность | Испытания стабильности проводились в соответствии требованиями ICH Q1A (R2), Q1C. Первичная упаковка соответствует заявленным данным. Согласно результатам долгосрочного исследования стабильности не наблюдается значительных изменений критических показателей качества готового препарата. Содержание примесей находиться в пределах спецификации; не наблюдается существенных изменений количественного содержания действующего вещества. Результаты исследования стабильности препарата подтверждают заявленный срок хранения 3 года. |
| 2.2 | Доклинические аспекты | Заявитель не представил собственных доклинических исследований. В регистрационном досье представлен литературный обзор по доклиническим исследованиям. |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| 2.3 | Клинические аспекты | Заявитель ссылается на ранее проведенные исследования фармакокинетики на отдельные составляющие активные субстанции, в виде литературных обзоров. Совместное введение лизиноприла, амлодипина и розувастатина. Исследований взаимодействия (или исследования фармакокинетического взаимодействия) не проводилось с одновременным введением этих трех препаратов. Однако заявитель предполагает, что потенциал взаимодействия между компонентами был оценен во время утверждения отдельных компонентов и что потенциальное взаимодействие будет одинаковым для свободных комбинаций и фиксированной комбинации. В регистрационном досье, модуль 5 имеется протокол и отчет клинического исследования № 08072012-LAR-001 « Рандомизированное, открытое, двухстороннее, однократное, перекрестное исследование биоэквивалентности LISINOPRIL + AMLODIPINE + ROSUVASTATIN 20 мг / 10 мг / 20 мг капсулы (Gedeon Richter Plc, Венгрия) и совместно применяемых IRUMED® (лизиноприл) 20 мг таблеток (BELUPO Pharmaceuticals & Cosmetics d.d., Хорватия) + NORVASC® (амлодипин) 10 мг таблеток (Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH,Германия) + CRESTOR® (розувастатин) 20 мг таблетки с пленочным покрытием (IPR Pharmaceuticals Inc.,Пуэрто-Рико) у здоровых добровольцев на тощак. |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| 2.4 | Оценка польза-риск | При условии применения препарата согласно назначению врача и соблюдения инструкции соотношение "польза/риск" благоприятны. Эквамер® показан в качестве заместительной терапии у взрослых пациентов, состояние которых уже адекватно контролируется приемом амлодипина, лизиноприла и розувастатина в тех же дозах, что и в препарате Эквамер®, при лечении артериальной гипертензии и сопутствующей дислипидемии: - первичной гиперхолестеринемии (тип IIa по классификации Фредриксона, за исключением семейной гетерозиготной гиперхолестеринемии) или смешанная гиперхолестеринемия (тип IIb по классификации Фредриксона), когда диета и другие немедикаментозные методы (например, физические упражнения, снижение массы тела) оказываются недостаточными; - семейной гомозиготной гиперхолестеринемии в качестве дополнения к диетотерапии и другим методам липидснижающей терапии или когда диета или другая липидснижающая терапия (например, ЛПНП-аферез) недостаточно эффективна; -первичнаой профилактике основных сердечно-сосудистых осложнений у пациентов высокого риска, в качестве дополнения к коррекции других факторов риска. С учетом оценки польза/риск препарат противопоказан при: -Повышенной чувствительности к амлодипину или другим производным дигидропиридина. - Повышенной чувствительности к лизиноприлу или другим ингибиторам АПФ. - Повышенной чувствительности к розувастатину. -Повышенной чувствительности к любому из вспомогательных веществ препарата. - Ангионевротическом отеке в анамнезе, в том числе и от применения ингибиторов АПФ. - Наследственной или идиопатической ангионевротический отек. - Тяжелой артериальной гипотензии (систолическое АД менее 90 мм рт. ст.). - Шок (включая кардиогенный шок). - Обструкции выводного тракта левого желудочка (включая тяжелый аортальный стеноз). - Гемодинамически нестабильной сердечной недостаточности после острого инфаркта миокарда. -Одновременном применении препарата Эквамер® с алискирен–содержащими препаратами у пациентов с сахарным диабетом или почечной недостаточностью (СКФ менее 60 мл/мин/1,73 м2). - Заболеванях печени в активной фазе, включая стойкое повышение активности трансаминаз в сыворотке крови, а также любое повышение активности трансаминаз (более чем в 3 раза по сравнению с верхней границей нормы). - Тяжелых нарушениях функции почек (КК менее 30 мл/мин). - Миопатии. - Одновременном приеме циклоспорина. - Предрасположенности к развитию миотоксических осложнений. - У женщин: беременность, период грудного вскармливания, отсутствие адекватных методов контрацепции. - Детский возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены,). -Непереносимость лактозы, дефицит лактазы или глюкозо-галактозная мальабсорбция. - Беременность - Прием препарата Эквамер® противопоказан во время беременности. |
| 2.5 | Фармаконадзор | |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | Описание системы фармаконадзора | По запросу предоставлены материалы по фармаконадзору: Описание глобальной системы фармаконадзора Группы компаний Гедеон Рихтер16-я Версия от 15 марта 2018 г. Уполномоченное лицо по фармаконадзору Д-р Аттила Олаг Рабочий адрес ОАО «ГедеонРихтер» (Gedeon Richter Plc.) Медицинский отдел Венгрия, H-1103 г. Будапешт, ул. Дёмрёи, 19-21 Телефон+36-1-8898528 (врабочее время) +36-1 -505-7032 (в нерабочее время) Факс+36-1-431-5954 Мобильный телефон +36-20-2190637 Электронный адрес a.olah@richter.hu mailto:a.olah@richter.huQPPV@richter.hu Местонахождения в ЕС ОАО «ГедеонРихтер» (Gedeon Richter Plc.) Венгрия, H-1103 Будапешт, ул. Дёмрёи, 19-21 В 2008 г. Компания Гедеон Рихтер внедрила новую электронную систему фармаконадзора. Электронная система состоит из двух модулей: ARISg и ag Xchange ESM. Дополнительно имеется стороннее программное обеспечение в решении on-premise - встроенная программа SAP Business Objects, которая применяется для пользовательского отчёта. Штаб-квартира ГедеонРихтер, г. Будапешт, отвечает за работу всех модулей электронной системы. Административное управление приложением (пользователи, контроль изменений, библиотеки, параметры рассылок, база данных и серверы) осуществляется специально назначенными для этой цели специалистами группы информационных технологий медицинского отдела. Система соответствует согласованным международным стандартам электронного репортирования сообщений о нежелательных реакциях, согласно требованиям правил надлежащей практики фармаконадзора (GVP). Копия регистрации УЛФЕЭЗ в базе EudraVigilance и описание процесса электронного репортирования. Локальные УЛФ также зарегистрированы для подсистем. Приказ по представительству ОАО «Гедеон Рихтер» в РК о назначении ответственного лица по Фармаконадзору в РК. Назначена Калыкбаева Ардак Шалтабаевна. |
| Доклинические аспекты |
| 2.6 | Условия отпуска | Условия отпуска. По рецепту. |