Дата 20.05.2019 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 | Ревекард |
| Производитель | Карагандинский фармацевтический комплекс 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 | Производитель субстанции –раствора Алтеплаза (rtPA) –АО «ГЕНЕРИУМ», РФ. Сертификат GMP № 0034-000146/17. По функциональным свойствам алтеплаза аналогична одноцепочечному активному ферменту из класса сериновых протеаз.Паспорт №1 от АО Генериум и Аналитический лист (входной контроль) на субстанцию серии 171032018 С/010118 представляет результаты по полному перечню показателей качества ФСП, за исключением Аномальной токсичности (данные производителя АФС). Данные по изучению стабильности субстанции-раствора опытно-промышленных серий 020512, 010314. 011015, объемами 5,3 л; 7,0 л; 11,5 л при температуре от 2 до 8 °С после хранения в течение 7 мес в полимерных контейнерах, в условиях, описанных в проекте ФСП (при температуре от 2 до 8 °С), оставались в пределах требований. Наблюдается тенденция к снижению специфической активности и рост родственных примесей. Установлен срок годности – 6 мес. Представлен отчет КФК по валидации методики определения остаточного белка штамма-продуцента, Результаты испытаний показали специфичность, линейность, внутрилабораторную воспроизводимость методики. Определен предел количественного обнаружения – 0.8 нг/ мл.Качество субстанции не вызывает сомнений в виду стандартизации с международным стандартом - Алтеплазы и поставкой на КФК донором АО "Генериум". |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| 2.1.2 | Вспомогательные вещества: анализ сведений о качестве, количестве с выводами о допустимости использования | Результаты валидации производственного процесса получения воды для инъекций на сериях 0110218, 0120218, 0140218 показали стабильность и надежность процесса. Долгосрочные испытания стабильности подтвердили пригодность материалов первичной упаковки, никаких отклонений от регламентируемых норм не наблюдалось. |
| 2.1.3 | Лекарственный препарат | |
| Заключение о производстве | Состав вспомогательных веществ буферного раствора ГЛФ, применяемого для разведения целевого белка rtPA обеспечивает стабильность действующего вещества, как в процессе лиофильной сушки, направленной на стабилизацию целевого белка, путем удаления влаги, так и при хранении продукта в течение срока годности. Кроме этого, наполнители способствуют образованию лиотаблетки требуемой формы. Для поддержания буферной емкости используют аминокислоту -аргинин, в качестве ПАВ полисорбат. Для стабилизации целевого белка субстанцию-раствор переводят в лекарственную форму в виде лиофилизата.Сублимационная сушка алтеплазы интенсивно протекает при температуре минус 26 - минус 23 °C и остаточном давлении на стадии первичной сушки 0,15мбар. Указанное значение остаточного давления в камере позволяет осуществлять процесс сублимации, как при температуре сублимации, так и при переходе к ней от температуры замораживания при сохранении интенсивного теплового потока от полок к флаконам с материалом.Учитывая свойства белка и состав лекарственной формы, стерилизующая фильтрация и проведение процесса розлива, лиофилизации и укупорки флаконов в асептических условиях является обоснованным и единственно приемлемым методом промышленной стерилизации, при котором микроорганизмы полностью удаляются из раствора препарата, что гарантирует стерильность и апирогенность лиофилизата в течение срока годности. Данные валидации производственного процесса получения порошка лиофилизированного на сериях 0190418, 0200418, 0210418 показали стабильность и надежность процесса |
| Спецификация качества | Отчет о трансфере аналитических методик представляет результаты сличительных испытаний по не фармакопейным методикам испытаний на трёх сериях Ревелиза (010317, 020317 и 030317) со статистическим анализом результатов на соответствие критериям приемлемости. |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | Стабильность | Данные по изучению стабильности препарата серий 0190418, 0200418, 0210418, производства КФК при долгосрочных испытаниях (25+/-2 С/60+/-5%) в течение 9 мес соответствует требованиям проекта спецификации. Паспорта качества на серии 0190418, 0200418, 0210418, производства КФК представляют данные по полному перечню показателей качества проекта АНД РК, результаты по Аномальной токсичности согласно протокола испытаний ИЛ АО Научный центр противоинфекционных препаратов. |
| 2.2 | Доклинические аспекты | В регистрационном досье представлен Обобщённый отчет по доклиническим исследованиям GNR-004 Ревелиза. Анализ данных по доклиническим исследованиям: токсичности (острая, хроническая), канцерогенности, эмбриотоксичности, тератогенности, мутагенности, местно-раздражающего действия, влияния на иммунную систему, специфической фармакологической (биологической) активности |
| 2.3 | Клинические аспекты | В регистрационном досье представлен: ОТЧЁТ О КЛИНИЧЕСКОМ ИССЛЕДОВАНИИ No КИ - 18/12 ПИЛОТНОЕ ОТКРЫТОЕ РАНДОМИЗИРОВАННОЕ СРАВНИТЕЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ В ПАРАЛЛЕЛЬНЫХ ГРУППАХ ПЕРЕНОСИМОСТИ И ФИБРИНОЛИТИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ ПРЕПАРАТА « РЕВЕЛИЗА» (ЗАО«ГЕНЕРИУМ», РОССИЯ) У БОЛЬНЫХ ОСТРЫМ ИНФАРКТОМ МИОКАРДА В СРАВНЕНИИ С ПРЕПАРАТОМ «АКТИЛИЗЕ» («БЕРИНГЕР ИНГЕЛЬХАЙМ ФАРМА» ГмбХ И КоКГ, ГЕРМАНИЯ) (I-II фаза) Спонсор исследования: ЗАО «ГЕНЕРИУМ». По результатам исследования № REV-STEMI-III По вторичным конечным точкам эффективности (таким как частота реперфузии миокарда по данным ЭКГ; частота проведения чрескожного коронарного вмешательства; сердечно-сосудистая смертность в период до 30 суток и в течение 3 месяцев после перенесённого острого инфаркта миокарда; частота развития постинфарктных осложнений в первые 30 суток, за исключением нарушений ритма; выраженность ферментемии в течение первых 14 дней после перенесенного острого инфаркта миокарда и уровень фибриногена и D-димера в динамике (на 1-е, 2-е и 3-и сутки)) изучаемый препарат Ревелиза® не отличается от препарата сравнения Актилизе®. |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| 2.4 | Оценка польза-риск | При условии применения препарата согласно назначению врача и соблюдения инструкции соотношение "польза/риск" благоприятны. Показан взрослым для профилактики атеротромботических нарушений: тромболитическая терапия острого инфаркта миокарда: 90-минутный (ускоренный) режим дозирования: для пациентов, у которых лечение может быть начато в течение 6 часов после развития симптомов; 3-часовой режим дозирования: для пациентов, у которых лечение  может быть начато в промежутке между 6 и 12 часами после развития симптомов; применение препарата Ревекард приводит к сокращению числа летальных исходов в течение 30 дней у пациентов с острым инфарктом миокарда. тромболитическая терапия острой массивной эмболии легочной артерии, сопровождающейся нестабильной гемодинамикой. Этот диагноз должен быть, по возможности, подтвержден объективно, например, ангиографией легочной артерии, или неинвазивными методами, например, томографией легких. тромболитическая терапия острого ишемического инсульта. Показана только в том случае, если начинается в течение первых 4,5 часов после развития симптомов инсульта и, если исключено внутричерепное кровоизлияние (геморрагический инсульт) с помощью соответствующих методов визуализации, например, компьютерной томографии (КТ) головного мозга. Эффект от проводимой терапии зависит от времени: более раннее начало лечения повышает вероятность благоприятного исхода. |
| 2.5 | Фармаконадзор | |
| Описание системы фармаконадзора | В регистрационном досье представлены: мастер-файл системы фармаконадзора ТОО Карагандинский фармацевтический комплекс (дата утверждения 04.07.2018). ПРОГРАММА УПРАВЛЕНИЯ РИСКАМИ (RISK MANAGEMENT PLAN). Препарат Ревекард Держатель регистрационного удостоверения ТОО « Карагандинскийфармацевтический комплекс». Декларация, подписанная держателем регистрационного удостоверения о том, что он имеет систему фармаконадзора для выполнения задач и обязанностей по пострегистрационному контролю безопасности лекарственных средств. Ответственное лицо за локальный фармаконадзор в РК: - документ, подтверждающий назначение ответственного лица за фармаконадзор в РК Контактные данные ответственного лица за фармаконадзор в РК. |
| Доклинические аспекты |
| 2.6 | Условия отпуска | По рецепту. |