Дата 18.06.2019 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 | РОТАВАК Моновалентная человеческая, живая аттенуированная вакцина для профилактики ротовирусной инфекции |
| Производитель | Бхарат Биотек Интернешнл Лимитед |
| Страна | ИНДИЯ |

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 | В качестве активной фармацевтической субстанции используется – ротавирус 116Е живой аттенуированный. Это двухцепочечный РНК вирус рода Reoviridae. Штамм 116Е- ротавирус из коллекции АТСС, закуплен в Национальном институте аллергии и инфекционных заболеваний (NIH) Bethesda, MD, США. Выбор клеточной линии для производства вакцин основывается на руководящих принципах ВОЗ TRS. Информация о свойствах АФС представлена в объеме, достаточном для подтверждения качества. 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 субстанции и адекватность применяемых методов анализа. АФС рекомендуется 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 следующие эксципиенты фармакопейного качества: калия дигидрофосфат, калия гидрофосфат, сахароза, калия глутамат, неомицин сульфат, канамицин сульфат, вода для инъекции.  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 (USP 39, БФ 2017). 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 руководства ICH Q2, Q6B, 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.  1. Описание соответствует требованиям спецификации;  2. Содержание ротавируса соответствует спецификации;  3. Отсутствие микоплазм соответствует требованиям спецификации.  Результаты исследования стабильности каждого выпускаемого объема 0.5 мл, 2.5 мл, 5.0 мл препарата подтверждают заявленный срок хранения 5 лет. |
| 2.2 | Доклинические аспекты | Представлены доклинические исследования: 4.2.1. Фармакология 4.2.2. Фармакокинетика 4.2.3. Токсикология 4.2.3.1. Токсичность при однократной дозе 4.2.3.2. Токсичность при многократных дозах 4.2.3.3. Генотоксичность 4.2.3.4. Канцерогенность 4.2.3.5. Генотоксичность и эмбриотоксичность 4.2.3.6. Местная переносимость 4.2.3.7. Другие исследования токсичности 4.3 Литература (Ссылки на статьи и научные публикации). |
| 2.3 | Клинические аспекты | Представлены клинические исследования: 1. Двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование с повышением дозировки. 2. Отчет об исследовании Ib / IIa для оценки безопасности и иммуногенности ослабленного ротавируса 116E у здоровых, не страдающих от недоедания детей, возраст 8-20 недель (II фаза). 3. III фаза рандомизированное двойное плацебо-контролируемое, слепок исследование по оценке защитной эффективности трех доз пероральной вакцины ротавируса (ORV) 116E, против тяжелого ротавирусного гастроэнтерита у детей раннего возраста. 4. Многоцентровое рандомизированное слепое исследование III фазы по оценки иммуногенности, реактогенности и безопасность жизни при применении ослабленной ротавирусной вакцины ROTAVAC® в серии из 3 доз, одновременно с буферным агентом или без него у здоровых детей. 5. Отчет о клинических испытаниях в США для взрослых и детей (IV фаза). 6. Отчет клинического испытания на взрослых (IV фаза). 7. Отчет о клинических испытаниях детей (IV фаза). 8. Опубликованные клинические данные. |
| 2.4 | Оценка польза-риск | Информация по безопасности и эффективности РОТАВАК во время клинических исследованиях у детей с ослабленным иммунитетом, новорожденных с ВИЧ или хроническим гастроэнтеритом отсутствует. Введение РОТАВАК должно происходить с осторожностью у детей с ослабленным иммунитетом или, находящихся в тесном контакте с иммунодефицитными людьми, если, по мнению врача, польза превышает риск. Аналогичным образом, острые инфекции и жар могут стать причиной для переноса сроков вакцинации. Слабое проявление жара и ОРВИ не являются |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  |  | противопоказаниями к применению РОТАВАК.  Имеющиеся опубликованные данные показывают небольшую частоту инвагинации после введения 1 дозы вакцины от Ротавируса. Данные по безопасности, полученные в ходе клинического исследования РОТАВАК не выявили повышенного риска инвагинации при введении РОТАВАК. Однако, медицинские работники должны тщательно следить за проявляющимися симптомами инвагинации, например, продолжительная рвота, кровь в стуле, воспаление брюшной полости или вздутие живота. Необходимо проинформировать об этом родителей/опекунов.  Ротавирусный гастроэнтерит (RVGE) с генотипом штамма вакцины G9P: показал двадцать два G9P случая гастроэнтерита которые выявились при получении 13,296 доз Ротавак (примерно 1 случай из 600 доз); 20 возникли после введения первой дозы, 2 – после второй дозы и 0 – после третьей дозы. Никаких тяжелых случаев ротавирусного гастроэнтерита не было связано с G9P. Два возможных объяснения данной ситуации: вакцина вызывает редкий в основном легкий гастроэнтерит или гастроэнтерит вызван другими не идентифицированными патогенами.  Как и другие вакцины, РОТАВАК не гарантирует защиту от ротавирусного гастроэнтерита или гастроэнтерита, вызванного другими патогенами.  Информация по использованию РОТАВАК при постконтактной профилактике отсутствует.  ***Вакцину*** ***РОТАВАК*** ***не*** ***следует*** ***вводить*** ***инъекционным*** ***путем,*** ***ни*** ***при*** ***каких*** ***обстоятельствах.***  Вакцина содержит сахарозу в качестве вспомогательного вещества. Пациентам с редкими наследственными нарушениями непереносимости фруктозы, мальабсорбции глюкозы и галактозы или сахаразно-изомальтазной недостаточности не следует применять данную вакцину.  *Беременность* *и* *период* *лактации*  Вакцина РОТАВАК не предназначена для применения у взрослых, включая беременных женщин. Кормление грудью было разрешено во время клинических испытаний. Кормление грудью не влияет на защиту от ротавирусного гастроэнтерита при введении РОТАВАК  *Особенности* *влияния* *на* *способность* *управлять* *транспортным* *средством* *и* *другими* *потенциально* *опасными* *механизмами*  Не применимо к категории людей, подлежащих вакцинации. |
| 2.5 | Фармаконадзор | |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | Описание системы фармаконадзора | «Bharat Biotech International Limited» как производитель и владелец регистрационных удостоверений все время поддерживает систему фармаконадзора в актуальном состоянии. Головной офис «Bharat Biotech International Limited» расположен по адресу: Индия, долина Геном, Шамирпет Мандал, район Ранга Редди, Телангана, 500 078 Данная система фармаконадзора распространяется на все вакцины выпускаемые нашим заводом. Анализ безопасности данных вакцин выполняет ответственное лицо за фармакологической безопасностью на предприятии. Основной целью «Bharat Biotech International Limited» является производство вакцин против бешенства, брюшного тифа, полиомиелита, дифтерии, столбняка, коклюши, гепатита Б и других заболеваний, регистрация препаратов в стране производителя, а также в странах дальнего и ближнего зарубежья. На территории предприятия расположены административные помещения, заводы, складские помещения для хранения производственного сырья, упаковочных материалов и готового продукта, склад карантинного хранения готовой продукции, лаборатории, офисные помещения, производственные помещения, помещения для персонал и сервисной службы. Деятельность по фармаконадзору «Bharat Biotech International Limited» осуществляется по адресу: Индия, долина Геном, Шамирпет Мандал, район Ранга Редди, Телангана, 500 078. Система фармаконадзора на «Bharat Biotech International Limited» разработана, внедрена и поддерживается в рабочем состоянии с целью повышения ответственности предприятия за качество и безопасность производимых вакцин, а также своевременного принятия мер, направленных на повышение их безопасности. На предприятии организована 24-х часовая связь 7 дней в неделю с Уполномоченным лицом по фармаконадзору, Заместителем уполномоченного лица по фармаконадзору и Уполномоченным контактным лицом по фармаконадзору по телефону и электронной почте. Уполномоченное лицо по фармаконадзору предоставляет информацию о зарегистрированных случаях нежелательный реакциях в регуляторный орган Индии, а также регуляторные органы других стран, согласно законодательства обеспечивает сохранность и неприкосновенность архивных копии всей необходимой информации о нежелательных реакциях/явлениях направленной в уполномоченные регуляторные органы Индии и регуляторные органы других стран. |
| Доклинические аспекты |
| 2.6 | Условия отпуска | По рецепту (только для специализированных учреждений). |