Күні/ Дата 18.06.2019 Мөрдің орны/

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

**Дәрілік препараттың**

**қауіпсіздігі, тиімділігі және сапасы бойынша**

**жиынтық есеп**

Есептен құпия ақпарат алып тасталды

|  |  |
| --- | --- |
| Наименование лекарственного препарата | РОТАВАК ротовирусты инфекцияға арналған адамның ротовирустық моновалентті аттенуирленген тірі вакцинасы |
| Өндіруші | Бхарат Биотек Интернешнл Лимитед |
| Елі | ИНДИЯ |

1. Рәсім туралы анықтамалық ақпарат

|  |  |
| --- | --- |
| 1.1 | Мемлекеттік тіркеу кезінде дәрілік затқа сараптама жүргізуге тіркеу құжаттарының жиынтығын беру |

2. Ғылыми талқылау

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| 2.1 | Сапа аспектілері | |
| 2.1.1 | Белсенді фармацевтикалық субстанция: субстанцияның шығу тегі, сапасы жөніндегі мәлімдемелерге және пайдалану мүмкіндігі жөніндегі қорытындыларға талдау жасау | Белсенді фармацевтикалық субстанция ретінде 116Е тірі аттенуирленген ротавирус қолданылады. Бұл - Reoviridae тұқымдасының қостізбекті РНК вирусы. АТСС топтамасының 116Е-ротавирус штаммы Ұлттық аллергия және жұқпалы аурулар институтында (NIH) Bethesda, MD, АҚШ сатып алынған.  Вакциналарды өндіруге арналған жасушалық желіні таңдау TRS ДДСҰ басқарушылық қағидаларына негізделеді. БФС қасиеттері туралы ақпарат сапаны растау үшін жеткілікті көлемде ұсынылған.  Үш дәйекті серияға ұсынылған сертификаттар сапа тұрақтылығын және өнімнің біртектілігі сериядан серияға дейін сақталатынын және үдеріс бақылауда болатын дәлелдейді.  Ұсынылған деректер субстанциялардың сапасын және қолданылатын талдау әдістерінің барабарлығын толық растайды. БФС дайын өнімде қолдануға ұсынылады. |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| 2.1.2 | Қосымша заттар: пайдалануға рұқсат етілгені жөнінде қорытындылары бар сапасы, мөлшері жөніндегі мәлімдемелерді талдау | Қосымша заттар ретінде дәрілік препаратты өндіру кезінде келесі фармакопеялық сападағы эксципиенттер пайдаланылады: калий дигидрофосфаты, калий гидрофосфаты, сахароза, калий глутаматы, неомицин сульфаты, канамицин сульфаты, инъекцияға арналған су.  Препарат құрамында Қазақстан Республикасында пайдалануға тыйым салынатын қосымша заттар жоқ; бояғыштар, адам немесе жануардың текті қосымша заттар пайдаланылмайды.  Барлық қосымша заттардың сапасы фармакопеялық талаптарға сәйкес келеді, бұл әр зат үшін талдау сертификаттарымен расталған (USP 39, БФ 2017).  Құрамы жүргізілген фармацевтикалық талдама барысында таңдап алынды, таңдау әрбір заттың функциональді тағайындалуына сай негізделген, компоненттердің үйлесімділігі тұрақтылығын зерттеу жөніндегі деректермен айғақталды. |
| 2.1.3 | Дәрілік препарат | |
| Өндіріс туралы қорытынды | Өндіріс процесінің толық сипаттамасы және GMP талаптарына жауап беретін өндіріс процесін бақылау ұсынылған.  Валидациялық сынақтар нәтижелері өндіріс процесі тұрақты екенін және барлық параметрлері бойынша дайын өнімге қойылатын ерекшелік талаптарына жауап беретін сериядан серияға дейін өнімдерді алуға мүмкіндік береді. |
| Сапа спецификациясы | ICH Q2, Q6B нұсқауының аясында спецификациясына ұсынылған негіздеме препараттың сапасын және қолданылатын талдау әдістерінің адекваттылығын дәлелдейді.  Талдау әдістемесіне жүргізілген валидация нәтижелері мәлімделген дәрілік заттың сапасын дағдылы бақылауға арналған әдістемелерді қолдану мүмкіндігін айғақтайды. Бірізді үш серияда ұсынылған талдау сертификаты өнім сапасының тұрақтылығы және біртектілігі сериядан серияға сақталатындығын және үдерістің бақылауда болатындығын дәлелдеді. |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | Тұрақтылығы | Тұрақтылық сынақтары ICH Q1A (R2), Q1C талаптарына сәйкес өткізеді. Бастапқы қаптама мәлімделген деректерге сәйкес келеді .  Тұрақтылығына ұзақ мерзімдік зерттеу нәтижелеріне сәйкес, дайын препараттың сапасына қауіпті көрсеткіштердің нәтижелеріне сәйкес, дайын препараттың сапа көрсеткіштерінде елеулі өзгерістер байқалмайды.  1. Сипаттамасы спецификация талаптарына сай келеді;  2. Ротавирустың мөлшері спецификацияға сай келеді;  3. Микоплазманың болмауы спецификация  талаптарына сай келеді;  Препараттың әрбір шығарылатын көлемі 0.5 мл, 2.5 мл, 5.0 мл тұрақтылығын зерттеу нәтижелері мәлімделген сақтау мерзімінің 5 жыл екендігін айғақтайды. |
| 2.2 | Клиникаға дейінгі аспектілер | Клиникаға дейінгі зерттеулер ұсынылған: 4.2.1. Фармакология 4.2.2. Фармакокинетикасы 4.2.3. Токсикология 4.2.3.1. Бір реттік дозадағы уыттылығы 4.2.3.2. 4.2.3.3.көп реттік дозадағы уыттылығы. Геноуыттылық 4.2.3.4. Канцерогендігі 4.2.3.5. Геноуыттылық және эмбриоуыттылық 4.2.3.6. Жергілікті төзімділік 4.2.3.7. 4.3 уыттылықты басқа да зерттеулер әдебиет (мақалалар мен ғылыми жарияланымдарға сілтемелер). |
| 2.3 | Клиникалық аспектілері | Ұсынылған клиникалық зерттеулер: 1. Дозасын арттыру арқылы қосарлы жасырын рандомизацияланған плацебо-бақылау жүргізу. 2. 8-20 апта (II кезең) жас шамасындағы тамақты тойып жей алмаудан зардап шекпейтін дені сау балаларда 116e әлсіз ротавирустың қауіпсіздігі мен иммуногендігін бағалау үшін жүргізілген Ib / IIa зерттеуі туралы есеп. 3. III фаза рандомизацияланған қосарлы плацебо-бақыланатын, ерте жастағы балалардағы ауыр ротавирустық гастроэнтеритке қарсы ротавирус (ORV) 116E пероральді вакцинасының үш дозасының қорғау тиімділігін бағалау бойынша жасырын зерттеу. 4.Дені сау балаларда буферлік агентпен бір мезгілде немесе онсыз rotavac әлсіз ротавирустық вакцинасын қолданған кезде иммуногендігін, реактогендігін және өмір қауіпсіздігін бағалау бойынша III фазаны көп орталықты рандомизацияланған жасырын зерттеу.5. Ересектер мен балаларға арналған АҚШ-тағы клиникалық сынақтар туралы есеп (IV кезең). 6. Ересектерге жүргізілген клиникалық сынақтардың есебі (IV кезең). 7. Балаларға жүргізілген клиникалық сынақтар туралы есеп (IV кезең). 8. Жарияланған клиникалық деректер. |
| 2.4 | Пайда-қаупін бағалау | Иммунитеті әлсіз балаларда, АИТВ немесе созылмалы гастроэнтериті бар жаңа туған нәрестелерде клиникалық зерттеулер кезінде РОТАВАК қауіпсіздігі мен тиімділігі туралы ақпарат жоқ. РОТАВАК енгізу иммунитеті әлсіреген немесе иммунитет тапшылығы бар адамдармен тығыз байланыста болған балаларда, егер дәрігердің пікірі бойынша пайда тәуекелден асып кетсе, сақтықпен жүргізілуі тиіс. Осыған ұқсас, инфекциялар мен ыстығының көтерілуі вакцинация мерзімін ауыстыру үшін себеп болуы мүмкін. Денесінің ыстығы аз көтерілген жағдайда және ЖРВИ-дің әлсіз көріністерінде РОТАВАК-ты қолдануға болады.  Қолда бар жарияланған деректер Ротавирустан вакцинаның 1 дозасын енгізгеннен кейін инвагинацияның шағын жиілігін көрсетеді. РОТАВАКқа жүргізілген клиникалық зерттеу барысында алынған қауіпсіздік бойынша деректер РОТАВАК енгізген кезде инвагинацияның жоғары қаупі анықталмаған. Алайда, медицина қызметкерлері инвагинацияның байқалатын симптомдарын мұқият қадағалауы тиіс, мысалы, ұзақ құсу, орындықтағы қан, іш қуысының қабынуы немесе іштің кебуі. Бұл туралы ата-аналарды/қамқоршыларды хабардар ету қажет.  G9p вакцина штаммының генотипі бар ротавирустық гастроэнтерит (RVGE): 13,296 дозасын алу кезінде анықталған гастроэнтериттің жиырма екі G9P жағдайын көрсетті (шамамен 600 дозадан 1 жағдай); 20 бірінші дозаны енгізгеннен кейін, 2 – екінші дозадан кейін және 0 – үшінші дозадан кейін пайда болды. Ротавирустық гастроэнтериттің ауыр жағдайлары G9P байланысты емес. Бұл жағдайдың екі ықтимал түсіндірмесі: вакцина сирек кездесетін жеңіл гастроэнтерит немесе гастроэнтерит тудырады.  Басқа вакциналар сияқты РОТАВЕК басқа патогендерден туындаған ротавирустық гастроэнтериттен немесе гастроэнтериттен қорғауға кепілдік бермейді.  Байланыстан кейінгі алдын алу кезінде РОТАВАК пайдалану туралы ақпарат жоқ.  РОТАВЕК вакцинасын инъекциялық жолмен енгізуге болмайды, ешқандай жағдайда да.  Вакцина құрамында қосымша зат ретінде сахароза бар.  Фруктозаны көтере алмайтындығы, глюкоза мен галактоза мальабсорбциясы немесе сахаразды-изомальтазды жеткіліксіздігі сирек тұқым қуалайтын бұзылулары бар емделушілерге осы вакцинаны қолдануға болмайды.  Жүктілік және лактация кезінде  РОТАВЕК вакцинасы жүкті әйелдерді қоса алғанда, ересектерде қолдануға арналмаған. Клиникалық сынақтар кезінде емшекпен емізуге рұқсат етілген, оның ротавирустық гастроэнтериттен РОТАВАК енгізген кезде қорғанысқа әсер етпейтіні анықталған.  Көлік құралын және басқа да қауіпті механизмдерді басқару қабілетіне әсер ету ерекшеліктері  Вакцинациялауға жататын адамдар санатына қолданылмайды. |
| 2.5 | Фармакологиялық қадағалау |  |
|  | Фармакологиялық қадағалау жүйесін сипаттау    Клиникаға дейінгі аспектілері | "Bharat Biotech International Limited" өндіруші және тіркеу куәлігінің иесі ретінде фармакоқадағалау жүйесін үнемі өзекті ретінде қолдайды. "Bharat Biotech International Limited" бас кеңсесі 500 078, Үндістан, Шамирпет Мандал, Геном алқабында, Теланганның Ранг Редди ауданында орналасқан  Бұл фармакологиялық қадағалау жүйесі біздің зауыт шығаратын барлық вакциналарға таралады. Осы вакциналардың қауіпсіздігін талдауды кәсіпорындағы фармакологиялық қауіпсіздікке жауапты тұлға орындайды."Bharat Biotech International Limited" негізгі мақсаты құтырмаға, іш сүзегіне, полиомиелитке, дифтерияға, сіреспеге, көкжөтелге, Б гепатитіне және басқа да ауруларға қарсы вакциналарды өндіру, препараттарды өндіруші елде, сондай-ақ алыс және жақын шет елдерде тіркеу болып табылады. Кәсіпорын аумағында әкімшілік үй-жайлар, зауыттар, өндірістік шикізатты ,буып-түю материалдары мен дайын өнімді сақтауға арналған қойма үй-жайлары, дайын өнімді карантиндік сақтау қоймасы, зертханалар, офистік үй-жайлар, өндірістік үй-жайлар, персонал мен сервистік қызметке арналған үй-жайлар орналасқан.  "Bharat Biotech International Limited" фармакологиялық қадағалау қызметі Үндістан, Геном алқабы, Шамирпет Мандал, ранг Редди ауданы, Теланган, 500 078 мекенжайы бойынша жүзеге асырылады. "Bharat Biotech International Limited" фармакоқадағалау жүйесі өндірілетін вакциналардың сапасы мен қауіпсіздігі үшін кәсіпорынның жауапкершілігін арттыру, сондай-ақ олардың қауіпсіздігін арттыруға бағытталған шараларды уақтылы қабылдау мақсатында әзірленді, енгізілді және жұмыс жағдайында ұсталады.  Кәсіпорында Фармакологиялық қадағалау жөніндегі уәкілетті тұлғамен, Фармакологиялық қадағалау жөніндегі уәкілетті тұлғаның орынбасарымен және Фармакологиялық қадағалау жөніндегі байланысушы уәкілетті тұлғамен  телефон және электрондық пошта арқылы аптасына 7 күн 24-ші сағат бойына байланысу мүмкіндігі ұйымдастырылған.  Фармакоқадағалау жөніндегі уәкілетті тұлға Үндістанның реттеуші органына, сондай-ақ басқа елдердің реттеуші органдарына тіркелген жағымсыз реакциялар туралы ақпарат береді, заңнамаға сәйкес Үндістанның уәкілетті реттеуші органдарына және басқа елдердің реттеуші органдарына жіберілген жағымсыз реакциялар/құбылыстар туралы барлық қажетті ақпараттың мұрағаттық көшірмелерінің сақталуын және қол сұғылмауын қамтамасыз етеді. |
| 2.6 | Босатылу шарттары | Рецепт арқылы (тек мамандандырылған мекемелерге арналған) |