Күні 01.07.2019 Мөр орны

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 жөніндегі салыстырмалы есеп**

Есептен құпия ақпарат алынып тасталды

|  |  |
| --- | --- |
| Дәрілік препараттың атауы | Престозек комби |
| Өндірушісі | Pharmaceutical Works Polfa in Pabianice Joint-Stock Co. |
| Елі | ПОЛЬША |

1. Рәсім туралы анықтамалық ақпарат

|  |  |
| --- | --- |
| 1.1 | Мемлекеттік тіркеу кезінде дәрілік заттың сараптамасын жүргізуге тіркеу дерекнамасын беру |

2. Ғылыми талқылау

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| 2.1 | Сапа аспектілері | |
| 2.1.1 | Белсенді фармацевтикалық субстанция: шығу тегі, сапасы туралы мәліметтерді талдау және субстанцияны пайдалану мүмкіндігі туралы қорытындылар | Белсенді фармацевтикалық субстанция ретінде амлодипин бесилат және периндоприл терт-бутиламин пайдаланылады. EDQM берген Еуропалық фармакопея монографиясына (СЕР) қолданыстағы сәйкестік сертификаты ұсынылды. Белсенді фармацевтикалық субстанцияның физика-химиялық қасиеттері туралы ақпарат субстанция сапасының өндірушінің талаптарына сәйкестігін растау үшін жеткілікті мөлшерде ұсынылған. Үш соңғы серияларға ұсынылған талдау сертификаттары сапаның тұрақтылығын дәлелдейді және өнімнің біртектілігі сериядан серияға дейін сақталады және үрдіс бақылауда болады.  Ұсынылған деректер субстанцияның сапасын және қолданылатын талдау әдістерінің баламалылығын толығымен растайды. Белсенді фармацевтикалық субстанция дайын өнімде қолдану үшін ұсынылады. |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| 2.1.2 | Қосымша заттар: пайдалануға рұқсат туралы қорытындымен сапасы, мөлшері туралы мәліметтерді талдау | Дәрілік препаратты өндіру кезінде қосымша заттар ретінде төмендегі фармакопеялық сападағы эксципиенттерді пайдаланады.  Препараттың құрамында Қазақстан Республикасының аумағында қолдануға тыйым салынған қосымша заттар жоқ; бояғыштар, адами немесе жануар тектес қосымша заттар пайдаланылмайды. Барлық қосымша заттардың сапасы фармакопеялық талаптарға сәйкес келеді, бұл әр зат үшін талдау сертификатымен расталған (ЕФ 9.5, БФ 2017). Қосымша заттардың құрамы жүргізілген фармацевтикалық өңдеу барысында іріктеп алынған, компоненттердің үйлесімділігі тұрақтылығын зерттеу бойынша деректермен расталған. Препараттың құрамында Қазақстан Республикасының аумағында қолдануға тыйым салынған қосымша заттар жоқ; бояғыштар, адами немесе жануар тектес қосымша заттар пайдаланылмайды. Барлық қосымша заттардың сапасы фармакопеялық талаптарға сәйкес келеді, бұл әр зат үшін талдау сертификатымен расталған (ЕФ 9.5, БФ 2017). Қосымша заттардың құрамы жүргізілген фармацевтикалық өңдеу барысында іріктеп алынған, компоненттердің үйлесімділігі тұрақтылығын зерттеу бойынша деректермен расталған. |
| 2.1.3 | Дәрілік препарат | |
| Өндіріс туралы қорытынды | GMP талаптарын қанағаттандыратын өндіріс үрдісінің және өндіріс үрдісін бақылаудың толық сипаттамасы ұсынылған. Валидациялық сынақтардың нәтижелері өндірістік үрдіс тұрақты екенін көрсетеді және дайын өнімге фирма спецификациясы талаптарының барлық параметрлері бойынша сәйкес келетін сериядан серияға дейін өнімді алуға мүмкіндік береді. |
| Сапа спецификациясы | ЕФ 9.5 стандартының және ICH Q2, Q6A, Q3А нұсқауының шеңберінде ұсынылған спецификацияның негіздемесі препараттың сапасын және қолданылатын талдау әдістерінің баламалылығын дәлелдейді.  Аналитикалық әдістемелердің жүргізілген валидация нәтижелері мәлімделген дәрілік заттың сапасын рутиналық сапасын бақылау үшін әдістемені қолдану мүмкіндігін растайды.  Үш соңғы серияға ұсынылған талдау сертификаттары сапаның тұрақтылығын дәлелдейді, өнімнің біртектілігі сериядан серияға дейін сақталады. |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | Тұрақтылығы | Тұрақтылық сынақтары ICH Q1A (R2), Q1C талаптарына сәйкес жүргізілген. Бастапқы қаптама мәлімделген деректерге сәйкес келеді.  Тұрақтылықты ұзақ мерзімді зерттеу нәтижелеріне сәйкес дайын препараттың критикалық сапа көрсеткіштерінің елеулі өзгерістері байқалмайды.  Сипаттамасы спецификация талаптарына сәйкес келеді;  Қоспалардың құрамы спецификация шеңберінде болады;  Қолданыстағы заттың сандық құрамының елеулі өзгерістері байқалмайды.  Препараттың тұрақтылығын зерттеу нәтижелері мәлімделген сақтау мерзімін растайды. |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| 2.2 | Клиникаға дейінгі аспектілер | Тіркеу дерекнамасының 2-модулінде ұсынылған: 2.4 Клиникаға дейінгі деректерді шолу және 2.6 Клиникаға дейінгі деректердің есебі. Қолжетімді әдеби көздердің негізінде жасалған. 4.3-модульде тек қана пайдаланылған әдеби көздердің көшірмелері ұсынылған. Өтініш беруші периндоприл және амлодипин көп жылдық клиникалық тәжірибесі бар қосылыстар болғандықтан, жеке сондай-ақ біріктірілімде, қандай да бір қосымша біріктірілген токсикологиялық зерттеулерді қажет жоқ екендігін көрсеткен. Осыған байланысты, өтініш беруші әдеби деректердің негізінде клиникалық емес шолуды ұсынған. Өтініштерге арналған клиникаға дейінгі құжаттама бойынша нұсқауға сәйкес «Клиникалық емес зерттеулер, әдетте, клиникалық тиімділіктің және қауіпсіздіктің барлық аспектісін белгілейтін жеткілікті жақсы құжатталған клиникалық тәжірибе қажет етілмейді». Клиникалық зерттеулер бойынша қолжетімді әдебиет бар. Бұл біріктірілімнің тиімділігі кеңінен қамтылған. Бұдан басқа, биобаламалылық зерттеуі периндоприл мен амлодипинді қолдану кезінде пациенттерде қауіпсіздік проблемасы пайда болмайтынын көрсеткен. Егеуқұйрықтарға, тышқандарға, маймылдарға, иттерге және қояндарға арналған клиникалық емес деректер өтініш берушінің мәлімделген көрсеткіштерінің фармакодинамикалық қасиеттерін көрсеткен. Екі заттың да синергиялық әсері клиникалық емес модельдерге көрсетілген. Жаңа өнімнің фармакокинетикалық сала сондай-ақ жақсы белгілі және мазасыздықты туындатпайды. Синергетикалық фармакологиялық әсерлер кезінде монотерапиямен салыстырғанда біріктірілген ем кезінде бүйрек және репродуктивті уыттылықты арттыруды күтуге болады. Осылайша, осы біріктірілген препаратты пайдаланатын пациенттерде бүйректің белсенділігі бақылануы тиіс. бұдан басқа, пациенттерге арналған алғышартта, әсіресе жүкті әйелдерге немесе жүктілікті жоспарлайтын әйелдерде шарананың дамуына/уыттылығына қатысты пациенттер үшін арнайы алғышартты қосқан жөн. ТК иесі жануарларға ешқандай қосымша зерттеулерді жүргізген жоқ. Нарықта периндоприлдің/амлодипиннің бірнеше басқа біріктірілген өнімдері бар болғандықтан және біріктірілімнің токсикологиялық саласы жалпыға белгілі болғандықтан, екі қосылыс біріктірілімінің қауіпсіздігін арнайы клиникаға дейінгі зерттеу болмағандықтан өтініш беруші ақталған болып есептеледі. Осылайша өтініш беруші бұл жаңа дәрілік препарат жеке таблеткалар түрінде ппрепаратты қазіргі сәтте пайдаланатын пациенттер үшін тиімді және қауіпсіз деген қорытынды шығарады. |

Клиникалық аспектілер

2.3

5-модульде дені сау еріктілер аш қарынға бірреттік қабылдау кезінде Периндоприл трет-бутиламин/Амлодипин, 8мг/10мг таблеткалар (Adamed Sp. zo.o.) в сравнении с оригинальными монопрепаратами Престариум® (периндоприл аргинин), 10 мг таблеткалар (Les Laboratoires Servier) және Норваск® (амлодипин), 10 мг таблеткалар (Pfizer Europe MAEEIG) түпнұсқалық монопрепараттарымен салыстырғанда біріктірілген препараттың биобаламалылығын зерттеу есебі ұсынылған. Зерттеу нәтижелері бойынша Периндоприл трет-бутиламин/Амлодипин препаратының биобаламалылығы Престариум® и Норваск® түпнұсқалық монопрепараттарымен салыстырмалы екендігін болжауға болады.

Пайда-қауіпті бағалау Препаратты дәрігердің тағайындауына сәйкес қолданған және нұсқаулығын сақтаған кезде пайда/қауіп арақатынасы жағымды. «Пайда-қауіп» арақатынасын ескере отырып препараттың қарсы көрсетілімі:

**Қарсы көрсетілімдері**

2.4

2.5 Фармакологиялық қадағалау

• белсенді затарға, АӨФ тежегіштеріне, дигидропириннің өнімдеріне немесе қосымша заттардың кез келгеніне аса жоғары сезімталдық

• ауыр бүйрек жеткіліксіздігі

• АӨФ тежегіштерімен алдыңғы емдеумен байланысты анамнезде ангионевроздық ісінудің бар болуы

• туа біткен немесе идиопатиялық Квинке ісінуі

• жүктіліктің екінші және үшінші триместрі

• ауыр гипотензия

• шок, оның ішінде кардиогендік

• сол жақ жүрекшеден қайту жолының тарылуы (мысалы, жоғаы деңгейлі аорталық стеноз)

• жедел миокард инфарктісінен кейінгі гемодинамикалық тұрақсыз жүрек жеткіліксіздігі

• Престозек комбиді құрамында алиск бар препараттармен бір уақытта қолдану диабет немесе бүйрек функциясы бұзылған (СКФ <60мл/мин м2) пациенттерге қарсы көрсетілген

• теріс зарядталған беткейлермен қан байланыста болатын емдеудің экстракорпоралды түрлері

• бүйрек артериясының елеулі екі жақты стенозы немесе жұмыс істейтін бүйрекпен бірге артерияның ауыр стенозы

• 18 жастан кіші балалар және жасөспірімдер

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | Фармакологиялық қадағалау жүйесінің сипаттамасы | Дәрілік заттардың қауіпсіздігін тіркеуден кейінгі бақылау бойынша тапсырмалар мен міндеттерді орындау үшін фармакологиялық қадағалау жүйесінің бар болуы туралы фармакологиялық қадағалау жүйесінің қысқаша сипаттамасы және тіркеу куәлігінің ұстаушысы қол қойған декларация ұсынылған.  Тіркеу куәлігінің ұстаушысының иелігінде Қазақстан Республикасының аумағында жаһандық және жергілікті фармакологиялық қадағалауға жауапты білікті тұлға бар.  Фармакологиялық қадағалау жүйесінің мастер-файлы сақталатын жерге сілтеме (мекенжай): Маршал Юзеф к-сі Пилсудский 5, 95-200 Пабьянице, Польша ev\_код: MFL2338.  Препарат қайта өндірілген болып табылады. Тіркеу дерекнамасында 5-модульде периндоприл трет-бутиламин / амлодипиннің қауіптерді басқару жоспары (RMP) ұсынылған. |
| Клиникаға дейінгі аспектілер |
| 2.6 | Босатылу шарттары | Рецепт бойынша |