Күні 09.07.2019 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 | Рабишилд, құтыруға қарсы адами моноклоналды антиденелер |
| Өндірушісі | Serum Institute of India Pvt. Ltd. |
| Елі | ҮНДІСТАН |

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 субстанцияны SERUM INSTITUTE OF INDIA PVT. LTD, Үндістан өндіреді. Химиялық фармакопеялық атауы және ХПА жоқ, аминқышқылды жүйеліктің ауыр тізбегінің сиквенсі түрінде құрылымдық формуласы ұсынылған, балк вакцина моноклоналды антиденелер болып табылады, молекулалық массасы 145280 Да құрайды, көрінетін бөлшектерден бос мөлдір түссіз сұйықтық, ақуыздың концентрациясы 4 бастап 5 мг/мл дейін, белсенді субстанцияның өндірушісі және бақылауды іске асыратын зертханалар көрсетілген. Көрсеткіштің сапасын бақылаумен субстанцияны өндіру үрдісі. Ішкі өндірістік спецификациямен критикалық кезеңдерді бақылау. Өндірістік үрдістің валидациясы мен әзірлеуі ұсынылған - қоспалар сипаттамасының бөлімі – белсенді субстанция құрылымының дәлелдемесі расталған: изоэлектрлік фокустау – изоформаның бар болуын растайды және еріткен кезде олардың сапасы нашарламайды, ақуыздың концентрациясы 11,8 мг/мл референс стандартына сәйкес, гель электрофорездің көмегімен анықталады, өкпенің және ауыр тізбекті анықтау (гликолизирленген жалпы ақуыз түріндегі ауыр тізбек бұл 66.8 %, жасалмаған гликозирленген форманың 0.55 % ақуыз, 111 және 182 кДа молекулярлық массасы бар ақуыздың 2 жоғары молекулярлық түрі анықталған), амин қышқылды талдау расталған, антидененің белсенділігі «ЭЛИСА» ИФТ әдісімен расталған, тазалығы мен биологиялық сипаттамасы сондай-ақ расталған. Қоспалар саласы – иесінің қалдық жасушалары және қалдық А протеині өндірушінің СП сәйкес келеді. Үнді изоляттан бөлінген штаммның құтыру вирусының белсенділігін тежеу Үнді штамма белсенділігі бойынша Британдықтан қалмайтыны расталған алынған нәтижелері бойынша Британия коллекциясынан штаммдармен салыстырылған. Бас көрсеткіштер бойынша аналитикалық әдістемені салыстыру және аналитикалық әдістемені валидациялаумен балк өнімге спецификация ұсынылған, дайын өнімнің 6 сериясын талдау және спецификация негіздемесі. Талдау сертификатында ұсынылған сапа көрсеткіштері және реттелетін нормалар спецификацияда ұсынылғанға сәйкес келеді. ҚР қолданыстағы фармакопеяларда субстанцияға монография жоқ. Субстанция өндіруші спецификациясының талаптарына сәйкес келеді. Стандартты үлгілерді бастапқы, бірінші және анықтамалық материалды пайдаланады. RAB1 Mab бұл культураны "MassBioLogics (MBL)" зертханасы дайындаған және эталондық стандарт ретінде пайдаланылған (оның сипаттамасы ұсынылған), RAB1-005C (оның сипаттамасы ұсынылған), National Reference Standard (NRS) Үндістанның ғылыми-зерттеу институты ұсынған. Антидененің балк өнімі ЕФ және АҚШФ талаптарына сәйкес келетін 1 класстағы бейтарап шыныдан жасалған шыны құтыларға салынған. Тұрақтылық бойынша деректер қаптамалық-тығындау жүйесімен және мәлімделген шартта сақтау мерзімімен препараттың үйлесімділігі расталған.  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| 2.1.2 | Қосымша заттар: пайдалануға рұқсат туралы қорытындымен сапасы, мөлшері туралы мәліметтерді талдау | Үнді және Британдық талаптарға сәйкес дерекнамада ұсынылған дайын өнімді өндіру кезінде пайдаланылатын қосымша заттар (лимон қышқылы, және натрий цитраты, натрий хлориді, полисорбат 80). Аналитикалық әдістемелер ұсынылмаған осылайша қосымша заттар фармакопеялық талаптарға сәйкес тестіленеді, сондай-ақ мұндай әдістеменің валидациясы қолданылмайды. Шығу тегі адами қосымша заттар және жаңа заттар жоқ.  |
| 2.1.3 | Дәрілік препарат |
| Өндіріс туралы қорытынды | 200 литр серияға құрамы ұсынылған, өндіріс мынадай кезеңнен тұрады: дайындық, асептикалық араластыру, буфермен асептикалық араластыру, сүзу және асептикалық толтыру, жабу және таңбалау. Өндірістік үрдістің сызбасы, өндірістік үрдістің сипаттамасы, критикалық кезеңді бақылау және аралық өнім (температура, қысым, уақыт және т.б. параметрлерді сипаттаумен және аралық өнімнің әр кезеңі үшін сапаның көрсеткішін сипаттаумен өндірістің критикалық кезеңдері ұсынылған) ұсынылған. Өндірістік үрдісті валидациялау бойынша деректермен рұқсаттың мәлімделген критерийлеріне сәйкес дайын өнімді алу тұрақтылығы, біртектілігі расталған.  |
| Сапа спецификациясы | Дайын өнімнің сапасын бақылау өндірушінің СП сәйкес іске асырылады. Спецификация осы дәрілік түр үшін қажетті сапа көрсеткіштерінен тұрады: сипаттамасы, сәйкестендіру, рН, механикалық қоспалар, осмолярлығы, шығарылатын көлемі, стерильділігі, бактериялық эндотоксиндер, тұтастыққа тест, тазалығы, ақуыздың сандық анықтамасы, спецификалық белсенділігі.  |
| Тұрақтылығы | Ұзақ мерзімді бойынша дайын өнімнің 3 өнеркәсіптік сериясына 18 айдың ішінде температурада (2…8) °С және (25±2) °С температурада жылдамдатылған сынақ шартында және салыстырмалы ылғалдылықта (60±5) % 6 айдың ішінде және (40±2) °С температурада және (75±5) % салыстырмалы ылғалдылықта 6 айдың ішінде 100 ХБ/2.5 мл дозалауға ұсынылған. Тұрақтылық сынақтарын фармацевтикалық әзірлеу кезінде сол қаптамада жүргізіледі және тіркеу дерекнамасының "Қаптама" 3.2.Р.7. бөлімінде ұсынылған қаптамаға сәйкес келеді. Сақтау барысында сапаны бақылау сақтау мерзіміне спецификацияда ұсынылған көрсеткіштер бойынша іске асырылады. Нәтижелері нормаланған көрсеткіштерге сәйкес келеді. Тұрақтылық бойынша деректер сақтау шартында және қаптамада мәлімделген дайын өнімнің сақтау мерзімін растайды.  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| 2.2 | Клиникаға дейінгі аспектілер | Массачусетс университеті медициналық мектебінен (Бостон, АҚШ) MassBiologics әзірлеген құтыру вирусының G гликопротеиніне қарсы адами моноклоналды антиденелер шарт бойынша әрі қарай әзірлеу үшін Serum Institute of India Limited (SIIL), Пуна, Үндістанға жіберілген. SII RMAb бұл антиденелер G-гликопротеин эктодоменнің комформациялық эпитопымен байланысатын толығымен адами IgG1 болып табылады. SII RMAb бірреттік дозаның және қайталанған дозаның уыттылығын егеуқұйрықтарға және қояндарға зерттеуден өтті, атжалманда in vivo уыттылығын зерттеу, су шошқасында аллергенділікті/аса жоғары сезімталдықты зерттеу және адам мен атжалман тіндерінде тоғыспалы реактивтілікті зерттеу болып табылады. Ұсынылған клиникаға дейінгі зерттеуден ДП қауіпсіздік проблемасы анықталған жоқ.  |
| 2.3 | Клиникалық аспектілер | Тиімділігі 2 бақыланатын клиникалық сынақтарда белгіленген (Phase I-III Study). SII RMAb тиімділігі флюоресцентті фокусты (RFFIT) жылдам тежеу тестісінің көмегімен құтыруды бейтараптандыратын циркуляциялайтын (сарысулық) антидененің белсенділігін өлшеу арқылы анықталған.Қауіпсіздігі 2 бақыланатын клиникалық сынақтарда белгіленген. SII RMab тиімділігін зерттейтін клиникалық сынақтар туралық құжаттар ұсынылған.Қорытындылар. Контактіден кейінгі профилактика үшін SII RMAb + RABIVAX® сызбасы Эссен әсерінен кейін иммундау ДДҰ ұсынылған сызбасына сәйкес ол берілген кезде HRIG + RABIVAX® орын бермейтін құтыру вирусының белсенділігін бейтараптандыратын белсенділікті туындатқан.  |
| 2.4 | Пайда-қауіпті бағалау | ҚР бұрын тіркелген ДП, сондай-ақ басқа құжаттармен клиникаға дейінгі, фармакологиялық және клиникалық (зерттеудің 1-3 фазасы) тарапынан қолда бар клиникалық деректерді бағалау рұқсат етілген қауіпсіздік деңгейімен және белгіленген фармакодинамикалық саласымен ұсынылған көрсеткіштер бойынша осы дәрілік препарат үшін пайда-қауіптің жағымды арақатынасына көмектеседі.  |
| 2.5 | Фармакологиялық қадағалау |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | Фармакологиялық қадағалау жүйесінің сипаттамасы | Ұсынылды: 1) тіркеуге мәлімделген түпнұсқалық иммунобиологиялық дәрілік затты қолдану кезінде фармакологиялық қауіпсіздікті бақылау жүйесінің қысқаша сипаттамасы және қауіптерді басқару". 2) 28.06.2017ж. өзгерістермен тіркеу куәлігін ұстаушысының фармакологиялық қадағалау жүйесінің қысқаша сипаттамасы 3) ФҚ жүйесінің мастер-файлы және оның орналасқан жері. 4) ТКҰ ұйымдастырушылық құрылымы. 5) ФҚ жөніндегі уәкілетті тұлға. 6) Ақпараттық жүйелер мен ФҚ жүйесінің деректер базасының функционалдығы мен оперативті жауапкершілігінің сипаттамасы. 7) Қауіптерді басқару жоспары және қауіптерді азайту бойынша іс-шаралар нәтижелерін мониторингілеу.  |
| Клиникаға дейінгі аспектілер |
| 2.6 | Босатылу шарттары | Дәріханадан босатылу шарттары: Рецепт бойынша  |

**Created by the trial version of PDF Focus .Net 6.9.7.6!**

The trial version sometimes inserts "trial" into random places.

[Get the full version of PDF Focus .Net.](https://www.sautinsoft.com/products/pdf-focus/order.php)