Күні \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ 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**

И Есептен құпия ақпарат алынып тасталды

|  |  |
| --- | --- |
| Дәрілік препараттың атауы | Бикард АМ |
| Өндірушісі | Лекфарм СООО |
| Елі | БЕЛАРУСЬ |

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 | Препарат 2 белсенді заттан тұрады: бисопролол фумараты, Arevipharma GmbH өндірген, және Амлодипин (амлодипин бесилат түрінде), Rakshit Pharmaceuticals Limited, Үндістан өндірген. Амлодипинның жалпы қасиеттері - ақ, немесе аздап ақ ұнтақ, суда өте жақсы ериді, метанолда жақсы ериді, спиртте нашар ериді, 25 (0.3% w/v in water) кезінде рН ?C: 6.4 - 7.4, PKa - 9.45, амлодипинде изомерлер, полиморфтар – сусыз субстанция бар. Бисопролол фумараттың жалпы қасиеттері - ақ, немесе аздап ақ ұнтақ, иіссіз, бисопрололдың бір хиральді С-атомы бар, pKa (amino): 9.57, аздап гигроскопиялық, этил спиртінде 1:20 және суда ? 1-де 1 ериді. Өндірістік үрдістердің сипаттамасы, критикалық кезеңдерді бақылау, үрдісті валидациялау және өндірістік үрдісті әзірлеу, сипаттамасы бисопрололға ұсынылған, бисопролол құрылымының дәлелдемесі ИК спектердің әдісімен расталған, бисопролол полифомрфының тұрақтылығы рентгенограмма деректерімен расталған. Амплодипин құрылымының дәлелдемесі ЯМР әдісімен, көмірсутек, элементті талдаумен, ИК спектермен және т.б. расталған. Субстанцияның қоспалары бұл синтез кезінде бастапқы шикізатқа кіретін қоспалар, реагенттер мен катализаторлар субстанцияға көшірілмейді, өндіріс кезіндегі әлеуетті қоспалар ЕФ фармакопеясының қоспаларында сипатталған, деградация қоспалары қарапайым шартта түзілмейді, бисопролол фумаратына органикалық еріткіштен бұл 2 -изопроппоксиэтанол, толуен (2 класс), метанол (2 класс), ацетон (3 класс), 2-пропанол (3 класс). Амплодипин қоспалары бұл органикалық қоспалар (деградация өнімдері, бастапқы шикізат және т.б.), еріткіштер (этилацетат және метанол) және органикалық емес қоспалар. Амплодипин бесилатының стандартты үлгісі ЕФ сәйкес. Бисопролол фумараты және оның А, Е, G қоспаларының стандартты үлгісі EDQM сйәкес. Амлодипиннің субстанциясының қаптамасын полиэтилендің екілік пакеттерге, тығыз жабылған және фибро-барабандарға қапталған, бисопролол субстанциясын сондай-ақ полиэтилен пакетке салады және содан кейін алюминий-пластикалық пакетке және фибро-барабандарға салады. Қаптама материалы халықаралық талаптарға сәйкес келеді және осы өнімнің түрлерін сақтауға арналған. Белсенді субстанцияларды сақтау 48 сағат ішінде амлодипиннің тұрақтылығын ұзақ мерзімді және жылдамдатылған сынақ шартында (6 ай), ал бисопролол фумаратын 60 ай бойы ұсынылған. 2 субстанцияға серияны талдау ұсынылған. Бисопролол фумараты белсенді субстанциясы ҚР МФ, ЕФ және БФ және АҚШФ сипатталмаған. Сапа көрсеткіштері фармакопеялық талаптарға, талдау нәтижелері реттелетін нормаларға сәйкес келеді. |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| 2.1.2 | Қосымша заттар: пайдалануға рұқсат туралы қорытындымен сапасы, мөлшері туралы мәліметтерді талдау | Дайын өнімді өндіру кезінде пайдаланылатын қосымша заттар Еуропалық талаптарға сәйкес микрокристаллды целлюлозаға, натрий крахмалы гликолятына, магний стеаратына, сусыз коллоидты кремнийдің қостотығына, темірдің қызыл тотығына және темірдің сары тотығына, фирманың СП сәйкес келеді. Аналитикалық әдістемелер және аналитикалық әдістемелердің валидациясы қолданылмайды, себебі барлық әдістемелер фармакопеялық сапада. Шығу тегі адам тектес қосымша заттар (шығу тегі өсімдік тектес магний стеараты, оған прион қауіпсіздігі туралы сертификат ұсынылған) және жаңа қосымша заттар қолданылмайды. |
| 2.1.3 | Дәрілік препарат | |

|  |  |
| --- | --- |
| Өндіріс туралы қорытынды | Әзірлеу кезінде сапалы және сандық құрам іріктеп алынған, ол референтті препаратпен ұқсас әзірленетін препараттар белсенді заттардың босап шығуын қамтамасыз ететін еді. Өндіріс технологиясы болып концентратты алдын ала дайындаумен құрғақ араластыру әдісі таңдалған. Құрамды әзірлеу үшін негіздеме адам организмінің рН физиологиялық диапазонында үш модельдік ортада референтті препараттың босап шығуы бойынша деректер болған: 1.хлосутектік қышқылдың ерітіндісі (pH 1,2); 2. 0,05 M ацетатты буферлік ерітінді (pH 4,5); 3. 0,05 M фосфатты буферлік ерітінді (pH 6,8). Зерттеулер Бикард АМ салыстыру препаратынан бисопролол фумараты мен амлодипиннің босап шығуы жылдам екенін көрсеткен (15 минуттың ішінде 85 % астам). Белсенді заттардың босап шығуының кинетикасын зерттеу кезінде Бикард АМ 10 мг/10 мг Конкор АМ 10 мг/10 мг препаратымен, Бикард АМ 5 мг/10 мг және 5 мг/5 мг и 10 мг/5 мг препаратының дозасын Бикард АМ 10 мг/10 мг препаратының дозасымен салыстырған. Салыстырмалы тестілер зерттелетін препараттардан бисопролол фумараты мен амлодипиннің босап шығуы 15 минутта 85 % асатынын көрсетті. Препараттың мұндай босап шығуы ұқсастық факторын есептеудің қажеті жоқ. Препараттың тұрақтылығын зерттеу барысында сақтау мерзімі 2 жыл белгіленген. Өндіріс кезінде артықшылық жоқ. Физика-химиялық қасиеттері дайын өнімге сапа көрсеткіштерінің сипаттамасы түрінде ұсынылған. Өндірістік үрдісті әзірлеу кезінде концентратты алдын ала дайындаумен құрғаз араластыру әдісі таңдалған. Оңтайлы технологиялық сипаттамаға кепілдік беретін қосымша материалдардың осындай арақатынасы іріктеп алынған. Өндіріс үрдісі мынадай қадамдарды қамтиды: компоненттерді дайындау, өлшеу, концентратты дайындау, құрғақтай араластыру және таблеткалау. Қорытынды сатысы өлшеп салу және қаптау. Қаптама түрінде полимерлік үлбірден және алюминий фольгадан жасалған пішінді ұяшықты қаптама пайдаланылады. Екінші қаптама түрінде картон қорапша пайдаланылады. Барлық микробиологиялық сипаттамалар ЕФ талаптарына сәйкес келеді. 1г дәрілік затта Escherichia coli жоқ болғанда аэробтың жалпы көлемінің 103 КОЕ (АЖК) және саңырауқұлақтың жалпы көлемінің 102 КОЕ (СЖК) аспайтын көлемінің бар болуына жол беріледі. Сынақ шартында дәрілік заттың микробқа қарсы әсерге ие болады. Үйлесімділігі - Бикард АМ таблеткалар дәрілік затын қолдану алдында еріткішті немесе еріту үшін дозаторды пайдалануды қажет етпейді. Серияға құрамы 40 кг таблетка-массада ұсынылған. Өндіріс концентратты алдын ала дауындаумен, үрдісті сипаттаумен және 4 дозаға өндіріс сызбасымен құрғақ араластыру әдісін пайдаланумен стандартты үрдіс болып табылады. Өндірістік үрдісті валидациялау өнімділігін, сенімділігін және өндіріс үрдісінің нақтылығын растайды және рұқсат етілген барлық мәлімделген критерийлерге сәйкес келеді. |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | Сапа спецификациясы | Спецификация осы дәрілік түр үшін қажетті сапа көрсеткіштерін қамтиды: сипаттамасы, сәйкестендіру, орташа массасы және массаның біртектілігі, еруі, ұқсас қоспалар, микробиологиялық тазалығы, дозаланған бірліктің біртектілігі, сандық анықтамасы. «Еруі», «Сандық анықтамасы» және «Ұқсас қоспалар» аналитикалық әдістемелерін валидациялау бойынша есептер оларды рутиналық үрдісте пайдалануды растайды. Бисопролол фумаратында екінші стандартты үлгілер пайдаланылады. Екінші стандартты үлгілер үшін ArevipharmaGmbH, Германия өндірген амлодипин бесилаты субстанциясы пайдаланылады. Екінші стандартты үлгі үшін Rakshit Pharmaceuticals Limited, Үндістан өндірген бисопролол фумараты субстанциясы пайдаланылады. Бисопролол үшін ФСО (Eur. Ph.) хроматографиялық жүйенің жарамдылығын тексеру үшін G қоспасы пайдаланылады. |
| Тұрақтылығы | Ұзақ мерзімді тұрақтылық бойынша (25±2) ?С температура және (60±5) % ылғалдылық кезінде 24 ай бойы және жылдамдатылған сынақта (40±2) ?С температура және (75±5) % ылғалдылық кезінде 6 ай бойы 4 дозаға 3 тәжірибелік-өнеркәсіптік серияға деректер ұсынылған. Сақтау барысында сапаны бақылау дайын өнімге спецификацияда ұсынылған көрсеткіштер (сипаттамасы, ұқсас қоспалар, сандық анықтамасы, микробиологиялық тазалығы, еруі) бойынша іске асырылады. Нәтижелері нормаланған көрсеткіштерге сәйкес келеді және 2 жыл сақтау мерзімін растайды. |
| 2.2 | Клиникаға дейінгі аспектілер | Клиникаға дейінгі зерттеулер шолу және мақала түрінде ұсынылған. |
| 2.3 | Клиникалық аспектілер | **Биобаламалылықтың клиникалық зерттеуі ұсынылған**  **Зерттеу мақсаты:** ашық, рандомизацияланған, тоғыспалы, 2 кезеңде және 2 жүйелікте, бір рет ашқарынға қабылдау шартында жүргізу.  био-эквивалентного клинического испытания лекарственных средств БИКАРД AM, 10мг/10мг таблеткалар, өндірген СООО «ЛЕКФАРМ», Беларусь Республикасы және **Конкор** AM, 10мг/10мг таблеткалар, өндірген «ЭГИС фармацевтикалық зауыты» ААҚ, ВЕНГРИЯ дені сау еріктілерде (GCP) тиісті клиникалық практика талаптарына және BSAM-LF-2015 сынақтар бағдарламасына сәйкес дәрілік заттың биобаламалы клиникалық сынақтары.  **Зерттеу нысаны:** БИКАРД AM, 10мг/10мг таблеткалар, өндірген СООО «ЛЕКФАРМ», Беларусь Республикасы генерикалық дәрілік заты.  **Жұмыстың мазмұны:** 36 дені сау еріктілер таңғы асқа дейін таңертең бір рет БИКАРД AM 1 таблеткасын немесе KOН KOP 1 таблеткасын қабылдаған. |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| 2.4 | Пайда-қауіпті бағалау | Амлодипин бойынша: Жүрек жеткіліксіздігі бар пациенттерге амлодипинді сақтықпен қабылдау қажет. NYHA жіктемесі бойынша III-IV сатыдағы жүрек жеткіліксіздігі бар пациенттерде амлодипин өкпе ісінуінің пайда болу қаупін арттырады, бұл СЖЖ барысы симптомының күшеюімен байланысты емес. Бисопролол бойынша: Бисопрололмен емдеуді тоқтату кенеттен болмауы тиіс, әсіресе ЖИА бар пациенттерде, егер тек қана препаратты тоқтатуға нақты көрсетілім болмаса. Бисопрололды кенеттен тоқтату каридиалды патологияның уақытша нашарлауына әкелуі мүмкін. Бисопролол артериялықгипертензиясы немесе стенокардиясы бар пациенттерге жүрек жеткіліксіздігімен бірге айрықша сақтықпен тағайындау қажет. Басқа бета-адреноблокатор сияқты бисопролол аллергендерге жоғары сезімталдықты және анафилаксиялық реакцияны күшейтуді туындатуы мүмкін, сондықтан бір уақытта жүргізілетін десенсибилизациялаушы еммен сақ болу қажет. Адреналинді қолдану үнемі күтілетін емдік әсерді бермеуі мүмкін. Бисопрололды қолдану кезінде гипертиреоздың симптомдары жасырын болуы мүмкін. Феохромоцитомасы бар пациенттерде бисопролол альфа-адренорецепторлардың блокадасынан кейін ғана тағайындалуы қажет. Жалпы анестезияны жүргізу алдында анестезиологқа пациенттің бета-адреноблокаторларды қабылдағаны туралы хабарлау қажет. Егер хирургиялық араласу алдында бета-адреноблокаторларды тоқтату қажет болса бұл біртіндеп орындалуы және анестезияға дейін 48 сағат бұрын тоқтатылуы қажет. Бронх демікпесі немесе ӨСОА кезінде бронхдилатациялаушы дәрілерді бір уақытта қолдану көрсетілген. Бронх демікпесі бар пациенттерде тыныс алу жолдарының қарсыласуының артуы ықтимал, бұл бета2-адреномиметиктердің жоғары дозасын қажет етеді. Жүктілік және лактация кезеңі Бикард АМ дәрілік затын тек қана оған қатаң көрсетілім болмаса жүктілік кезінде қолдану ұсынылмайды. Егер Бикард АМ дәрілік затымен емдеу қажет болса, жатыр-плаценталық қан ағымы және шарананың өсуі мұқяит мониторингіленуі тиіс. Жүктіліккке немесе шаранаға теріс әсер еткен жағдайда балама емдеу туралы мәселені шешу қажет. Босанғаннан кейін жаңа туган нәрестені мұқият тексеру қажет. Өмірінің алғашқы үш күні брадикардия және гипогликемия симптомдары пайда болуы мүмкін. Бисопролол мен амлодипиннің адамның емшек сүтіне бөлініп шығуы туралы куәландыратын деректер жоқ. Дегенмен дигидропиридиннің кейбір БМКК-туындылары емшек сүтімен шығарылатыны белгілі. Осыған байланысты лактация кезеңінде дәрілік затты тағайындау кезінде емшек емізуді тоқтатқан жөн. |
| 2.5 | Фармакологиялық қадағалау | |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | Фармакологиялық қадағалау жүйесінің сипаттамасы | Кәсіпорында ұйымдастырушылық құрылымның, құжаттама жүйесінің барлық тараптарын және фармакологиялық қадағалау жүйесінің тиімді қызмет етуі үшін барлық қажетті ресурстарды қамтитын ТКП 564-2015 (33050) талаптарына сәйкес фармакологиялық қадағалау жүйесі әзірленген және енгізілген.  Фармакологиялық қадағалау жөніндегі уәкілетті тұлға ретінде жетекші маман фармакологиялық қадағалау бойынша қызметті және фармакологиялық қадағалау бойынша сапа жүйесін басқаруды ске асырады.  Фармакологиялық қадағалау бойынша қызмет төмендегі мекенжай бойынша іске асырылады:  Минская к-сі, 2а-үйі, 301-к, Логойск қ-сы, Минск облысы, Беларусь Республикасы, 223141. |
| Клиникаға дейінгі аспектілер |
| 2.6 | 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)