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 мен сапасы жөніндегі жиынтық есеп**

Есептен құпия ақпарат жойылды

|  |  |
| --- | --- |
| Дәрілік препараттың атауы | Энварсус® |
| Өндіруші | Rottendorph Pharma GmbH |
| Елі | ГЕРМАНИЯ |

1. Рәсімі туралы анықтамалық ақпарат

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

2. Ғылыми талқылау

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| 2.1 | Сапа аспектілері | |
| 2.1.1 | Белсенді фармацевтикалық субстанция:шығу тегі, сапасы туралы мәліметті талдау субстанцияны пайдалану мүмкіндігі туралы қорытынды | Белсенді фармацевтикалық субстанция ретінде такролимус қолданылады. БФС физикалық-химиялық қасиеттері туралы ақпарат субстанциялардың сапасын фармакопеялық талаптарға растау үшін жеткілікті көлемде ұсынылған. Ұсынылған үш сериялы талдау сертификаттары сапаның тұрақтылығын дәлелдейді және өнімнің біртектілігі сериядан серияға дейін сақталады және процесс бақылауда болады.  Ұсынылған деректер субстанцияның сапасын және қолданылатын талдау әдістерінің барабарлығын толық растайды. БФС дайын өнімде қолдану үшін ұсынылады. |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| 2.1.2 | Қосымша заттар: сапасы, саны туралы мәліметтерді пайдалану мүмкіндігі туралы қорытындылармен талдау | Қосымша заттар ретінде дәрілік препаратты өндіру кезінде фармакопеялық сападағы мынадай эксципиенттер пайдаланылады: гипромеллоза 2208, лактоза моногидраты, полиэтиленгликоль 6000, полоксамер 188, магний стеараты, тартар қышқылы, бутилгидрокситолуол, диметикон.  Препарат құрамында Қазақстан Республикасының аумағында қолдануға тыйым салынған қосымша заттар жоқ; бояғыштар, адам немесе жануар тектес қосымша заттар пайдаланылмайды. Барлық қосымша заттардың сапасы фармакопеялық талаптарға сәйкес келеді, ол әрбір зат үшін талдау сертификаттарымен расталған (ЕФ 9.5, БФ 2017). Құрамы фармацевтикалық даму барысында таңдалды, таңдау әр заттың функционалды мақсатына сәйкес негізделген, компоненттердің үйлесімділігі тұрақтылықты зерттеу деректерімен расталған. |
| 2.1.3 | Дәрілік препарат | |
| Өндірісі туралы қорытынды | GMP талаптарын қанағаттандыратын өндіріс процесінде өндіріс пен бақылау процесінің толық сипаттамасы келтірілген. Валидациялық сынақтардың нәтижелері өндіріс процесі тұрақты екенін және дайын өнімге компания сипаттамасының барлық параметрлері мен талаптарына сәйкес келетін сериядан серияға өнім алуға мүмкіндік беретінін көрсетеді. |
| Сапасының өзіндік ерекшелігі | EФ 9.5 стандарттары мен ICH Q2, Q6A, Q3А басшылығы шеңберіндегі сипаттаманың ұсынылған негіздемесі препараттың сапасы мен қолданылатын талдау әдістерінің сәйкестігін дәлелдейді.  Талдамалық әдістемелердің жүргізілген валидациясының нәтижелері мәлімделген дәрілік заттың сапасын күнделікті бақылау үшін әдістемелерді қолдану мүмкіндігін растайды.  Ұсынылған үш сериялы талдау сертификаттары өнімнің сапа тұрақтылығы мен біртектілігі сериядан серияға дейін сақталатынын және процестің бақылауда екенін дәлелдейді. |

Тұрақтылық Тұрақтылық сынақтары ICH Q1A (R2), Q1C талаптарына сәйкес жүргізілді.

Ұзақ мерзімді тұрақтылықты зерттеу нәтижелері бойынша дайын препарат сапасының сыни көрсеткіштерінде айтарлықтай өзгерістер байқалмайды.

1. Сипаттама спецификация талаптарына сәйкес келеді;

2. Қоспалардың құрамы спецификация шегінде болады;

3. Белсенді заттың сандық құрамының айтарлықтай өзгерістері байқалмайды.

Препараттың тұрақтылығын зерттеу нәтижелері мәлімделген сақтау мерзімін 2,5 жыл растайды.

Клиникаға дейінгі аспектілер 2.2

Клиникалық аспектілер

2.3

Клиникаға дейінгі зерттеулер толық көлемде 4 модульде ұсынылған.

Клиникалық зерттеулер толық көлемде 5 модульде ұсынылған. 1,2,3 фазалары. Зерттеу үшін бастапқы материалдар берілген.

Пайда-қауіпті бағалау Такролимус жағдайында қолдану қателері байқалды, оның ішінде дереу немесе ұзақ әсер ететін такролимустың дәрілік түрлерін байқаусызда, байқаусызда немесе бақылаусыз ауыстыру. Бұл күрделі жағымсыз реакцияларға, соның ішінде трансплантаттан бас тартуға немесе такролимустың жеткіліксіз немесе шамадан тыс әсерінен туындауы мүмкін өзге де жағымсыз реакцияларға әкелді.

2.4

Пациенттерді тиісті күнделікті дозалау схемасы шеңберінде такролимустың бірыңғай дәрілік түрінің көмегімен қолдау керек; дәрілік нысандағы немесе дозалау схемасындағы өзгерістер тек трансплантолог дәрігердің қатаң бақылауымен жүргізілуі тиіс. Ересек пациенттерде басқа иммунодепрессанттармен емдеуге төзімді аллотрансплантаттардың қабылданбауын емдеуге қатысты клиникалық зерттеу деректері ұзақ әсер ететін дәрілік түрге қатысты әлі қол жетімді емес. Ересектерде немесе ішек аллотрансплантаты реципиенттерінде Жүректе, өкпеде, ұйқы безінде трансплантаттардың қабылданбауының алдын алуға қатысты энварсус ® бойынша клиникалық деректер әлі қол жетімді емес. Трансплантациядан кейінгі бастапқы кезең ішінде мынадай параметрлерге үнемі мониторинг жүргізу қажет: артериялық қысым, ЭКГ, неврологиялық және көзбен көру мәртебесі, аш қарынға қандағы глюкоза деңгейі, электролиттер (әсіресе калий), бауыр мен бүйректің жұмыс істеуіне тестілер, гематология параметрлері, коагуляция мәні және плазмадағы ақуызды анықтау.

Егер клиникалық елеулі өзгерістер байқалса, режимді өзгерту мүмкіндігін қарастырған жөн

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  |  | и в ( в к р у ч т п с в к т  и в ц  к  и н э р т и  п  д р  п  д в  Г с п с к р  к з г и п и | ммуносупре заимодейств  такие как те ориконазол, ларитромиц ифампицин ровни тако тобы соот акролимуса репараты, с ледует изб заимодейств онцентраци акролимуса.  Следует избе такролиму ведении так иклоспорин  Следует избе алийсберега | сси ия, лап  ин) или  лим ветс  для оде  егат ий,  и в | и. Когда вещества с | | | | | | | | потенциалом ры CYP3A  кетоконазол ин или | | | 4 ,  , , у е , а  а  ,  , т  я  т у  о я о  , |
|  | особенно сильные ингибито евир, босепревир, ритонавир,  итраконазол, телитромиц | | | | | | |
| р  у т  р ь  к |
|  | или индукторы CYP3A4 | | | | | |  | (такие как | |
| рифабутин), в сочетании с та са в крови должны контр вующим образом регулир поддержания его воздействи жащие зверобой (Hypericum  при приеме Энварсуса® что может привести к сниже  рови, так и терапевтического | | | | | | | кролимусом олироваться овать доз я. Травяны  perforatum) из-за риск  нию как его воздействия | | |
| гать комбинированного введения циклоспорин са, и следует соблюдать осторожность при ролимуса пациентам, которые ранее получали . | | | | | | | | | | | |
| гать приема большого количества калия или ющих диуретиков. | | | | | | | | | | | |
| Определенные комбинации такро звестными своими нефр ейротоксическими эффектами, мог ффектов. Иммунодепрессанты мог еакцию на вакцинацию и вакцина аким образом, снижая эффект от збегать использования живых аттен | | | | | | лимуса с веществами отоксическими или  ут увеличить риск этих ут негативно влиять на цию во время лечения такролимуса. Следуе  уированных вакцин. | | | | | | |
| Желудочно-кишечные расстройства. | | | | | |
| Сообщалось о перфорации желудочно-кишечного тракта у ациентов, получавших такролимус. Поскольку перфорация  желудочно-кишечного тракта является важным дл медицины событием, которое может привести к опасному  ля жизни или серьезному заболеванию, следуе ассматривать возможность соответствующего лечения сраз же после появления подозрительных симптомов или  ризнаков. | | | | | | | | | | | | |
| Поскольку уровни такр меняться во время  ополнительный монито ремя приступов диареи | | | | | олимуса в крови м приступов диаре  ринг концентраци .  . | | | огут значительн | | | | |
| и | , рекомендуетс | | | |
| й такролимуса в | | | | |
| Сердечные расстройства | | | | |
| ипертрофия желудочка или гипер ообщаемая как кардиомиопатия, набл олучавших такролимус, в редких с лучаев были обратимыми, возникаю онцентрациях таколимуса, значите екомендуемые максимальные уровни.  Другие наблюдаемые факторы уве линических условий включали аболевания сердца, использовани ипертонию, почечную или печеночн нфекции, гиперволемию и оте ациенты с высоким риском, получа ммуносупрессию, должны ко | | | | | | | трофия перегородк юдались у пациенто лучаях. Большинств  щими при остаточны льно превышающи | | | | | и в |
| ,  х  х е , |
| о  х |
| личения риска эти предшествующи  е кортикостероидо ую недостаточност ки. Соответственн ющие существенну  нтролироваться | | | | | в ь |
| , |
| о, ю с | |

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  |  | исп ЭК чер ано Эн им QT тог тах ост ож QT Ли опу | ользованием таких процедур, Г до и после трансплантации ез 3 месяца, а затем через 9-12  малии, следует рассмотреть во варсуса&reg; или переход мунодепрессант. Такролимус  , но, при этом, отсутствуют су о, что он может вызвать п икардию (Torsades de Poin орожность в случае пациентов  идаемым синдромом врожденн . | | |  | как эхо | | | | кар ер, | | диография или | |  |
| (наприм месяцев). зможнос  а лече может у щественн  ируэтну tes). С  с диагн ого удли | | | | |  | первоначальн | о |
|  | Ес | ли развиваютс снижения дозы  на друго инить интерва доказательств  желудочковую ует проявлят ированным ил  ного интервал | | я |
| ть ния дл ые  ю лед ост нен | |  |
| й |
| л а |
| ь |
| и |
| а |
|  |
| мфопролиферативные расстройства и злокачественны холи. | | | | | | | | | | | | е |
|  |
| Сообщалось, что у пациентов, получ развиваются лимфопролиферативн связанные с ЭБВ. Комбинация иммуно как антилимфоцитарные антитела (напр даклизумаб), вводимых одновременно, лимфопролиферативных расстройств, Сообщалось, что пациенты с отрицат капсидные антигены вируса ЭБ повышенный риск развития лим расстройств. Поэтому для этой группы уточнить серологию ЭБВ-ВКА пере Энварсусом®. | | | | | | | авших такролимус ые расстройства  депрессантов, таки имер, базиликсимаб  увеличивают риск | | | | | | , |
| , |
| х |
| , |
|  |
|  | связанных с ЭБВ | | | | | . |
| ельной реакцией н В (ВКА) имею фопролиферативны пациентов следуе  д началом лечени | | | | | | а |
| т |
| х |
| т |
| я |
|  |
| Во время лечения рекомендуется проводить тщательны мониторинг на предмет ЭБВ-ВКА. | | | | | | | | | | | | | й |
|  |
| Положительная полимеразн длиться на протяжении м является свидетельство расстройства или лимфо сильнодействующих имму вторичного рака неизвес иммунодепрессантов, и злокачественных изменени света и ультрафиолета дол защитной одежды и исполь с высоким коэффициентом иммунодепрессанты, вклю повышенному риску инфекций (бактериальны протозойных). Среди них -BK, и прогресс лейкоэнцефалопатия (PML инфекции часто связа иммуносупрессивной нагр привести к серьезным и которые врачи должны уч диагнозе пациентов с ос неврологическими симпт пациентов, получавших т обратимой задней энцефало принимающих такролиму такие как головная боль, и судороги и нарушения з | | ая цеп есяцев,  м  мы. К нодепр  тен. К з-за  й кожи жно бы зование защиты чая Э развити  х, гр нефроп  ирующ ), связа ны с  узкой ли см итыват лабленн омами. акроли патии | | | ная реакция на ЭБВ може | | | | | | | | т |
|  | и, сама по себе, она н | | | | | | | е |
| лимфопролиферативног ак и в случае други ессантов, риск развити ак и в случае други потенциального риск , воздействие солнечног  ть ограничено ношением м солнцезащитного крем  . Пациенты, получающи нварсус®, подвергаютс я оппортунистически ибковых, вирусных и  атия, связанная с вирусом ая мультифокальна  нная с вирусом JC. Эт высокой суммарно  на организм, и могу ертельным заболеваниям ь при дифференциальном  ым иммунитетом или Сообщалось, что  мус, развивался синдром (PRES). Если у пациентов вились симптомы PRES  ный психический статус то должны быть пров | | | | | | | | о |
| х |
| я |
| х |
| а |
| о |
|  |
| а |
| е |
| я |
| х |
|  |
| я |
| и |
| й |
| т |
| , |
|  |
| с |
| у |
|  |
| , |
| с | , поя | | , |
| зменен рения, | | | , |
| е |
|  |

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  |  | д д к с т в  ( п п с P  и ( п  т  *В*  н д г п  о э  Б  п р д о с с н э р а в э п в | ена радиологическая процедура иагностируется PRES, реко онтроль над соответствующим удорогами, и немедленно прек акролимуса. Большинство ыздоравливают после принятия с | | | | | (например, МРТ). Если мендуется осуществить кровяным давлением и ратить прием системного пациентов полностью  оответствующих мер.  . | | | | |
| Истинная эритроцитарная аплазия | | | | |
| Сообщалось о сл PRCA) у паци  ациентов присут арвовирусная и опутствующий RCA. | | учаях истинной эритроцитарной аплазии ентов, получавших такролимус. У всех ствовали факторы риска PRCA, такие как нфекция B19, основное заболевание или лекарственный препарат, связанный с  *и* | | | | | | | |
| *Особые* *популяци* | |
| Имеется небольшой опыт с не-европеоидными пациентами пациентами с повышенным иммунологическим риском например, ретрансплантация, доказательство  анелированных антител, PRA). | | | | | | | | | |
| Снижение дозы может п яжелой печеночной недост | | | | отребоваться для пациентов с аточностью.  *а* | | | | | |
| *спомогательные* *веществ* | | | |
| Энварсус® содер аследственными ефицита лактазы алактозы не до репарат. | | | жит лактозу. Пациенты с редкими трудностями в переносимости галактозы, или слабого всасывания глюкозы-лжны принимать этот лекарственный | | | | | | |
| Детская популяция | | |
| Энварсус® не рекомендуется для д граниченных данных о бе ффективности. | | | | | | етей младше 18 лет из-за зопасности и / или | | | |
| ***Беременност*** | ***ь*** ***и*** ***период*** ***лактации*** | | | | |
| еременность |
| Клинические данные показывают, что роходит сквозь плаценту. Ограниченные еципиентов трансплантантов органов не показ оказательств риска побочных эффектов в те кончанию беременности при лечении такрол равнению с другими иммунодепрессантам ообщалось о случаях самопроизвольного вык астоящего времени нет других соотв пидемиологических данных. Лечение такролим ассматриваться в отсутствии более льтернатив, и когда ожидаемая выгода от него озможный риск для плода. В случае внут кспозиции, рекомендуется мониторинг новоро редмет потенциальных побочных действий (в оздействие на почки). | | | | | | | д а  ч  е у  о р  ж  ( | такролимус анные от ли никаких ение и по имусом по | |
| и | . Однако |
| идыша. До тствующих сом может безопасных правдывает иутробной денного на частности, | |
| Существует риск преждевременных родов | | | | | | | <37 недел | |

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  |  | ь) (частот однако, д имели н возраста), возникнов которая, т | а возникновения в 66 родах из 123, т.е. 53.7% анные показали, что большинство новорожденны  ормальный вес для своего внутриутробног а также гиперкалиемии у новорожденных (частот ения в 8 из 111 новорожденных, т.е. 7.2 %)  ем не менее, самостоятельно нормализуется. | | ; х |
| о а , |
| Лактация. |
| Клинические выделяется из влияния на н грудью при п | | данные показывают, что такролиму грудного молока. Нельзя исключать вредног оворожденного, женщинам не стоит кормит  риеме Энварсуса®. | с о |
| ь |
|  |
| Фертильность | |
| Наблюдалось вредное воздействие такролимуса на мужскую детородную функцию в виде пониженной численности сперматозоидов и подвижности после опытов на крысах | | | |
| 2.5 | Фармакологиялық қадағалау | | | | |
| Фармакологиялық қадағалау жүйесінің сипаттамасы | Фармакологиялық қадағалау жүйесінің егжей-тегжейлі сипаттамасы және "Chiesi Farmaceutici S. p.A." компаниясының тіркеу куәлігінің ұстаушысының туәкелді басқару жоспары ұсынылған | | | |
| Клиникаға дейінгі аспектілер аспекты |
| 2.6 | Босату шарттары | Рецепт бойынша. | | | |

Осы құжат «Электрондық құжат және электрондық цифрлық қолтаңба туралы» 2003 жылғы 7 қаңтардағы Қазақстан Республикасының N 370II Заңы 7- бабының 1- тармағына сәйкес қағаз жеткізгіштегі құжатпен бірдей.

Данный документ согласно пункту 1 статьи 7 ЗРК от 7 января 2003 года N370-II «Об электронном документе и электронной цифровой подписи» равнозначен документу на бумажном носителе.

**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)