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 ти в цки н э р т ипд рпд вГ с п с к рк з г и п и | ммуносупре заимодействтакие как те ориконазол, ларитромиц ифампицин ровни тако тобы соот акролимуса репараты, с ледует изб заимодейств онцентраци акролимуса.Следует избе такролиму ведении так иклоспоринСледует избе алийсберега | сси ия, лапин) илилим ветсдля одеегат ий,и в | и. Когда вещества с | потенциалом ры CYP3Aкетоконазол ин или | 4 ,, , у е , аа,, тят уо я о, |
|  | особенно сильные ингибито евир, босепревир, ритонавир,итраконазол, телитромиц |
| ру тр ьк |
|  | или индукторы CYP3A4 |  | (такие как |
| рифабутин), в сочетании с та са в крови должны контр вующим образом регулир поддержания его воздействи жащие зверобой (Hypericumпри приеме Энварсуса® что может привести к снижерови, так и терапевтического | кролимусом олироваться овать доз я. Травяныperforatum) из-за рискнию 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 илиут увеличить риск этих ут негативно влиять на цию во время лечения такролимуса. Следуеуированных вакцин. |
| Желудочно-кишечные расстройства. |
| Сообщалось о перфорации желудочно-кишечного тракта у ациентов, получавших такролимус. Поскольку перфорацияжелудочно-кишечного тракта является важным дл медицины событием, которое может привести к опасномуля жизни или серьезному заболеванию, следуе ассматривать возможность соответствующего лечения сраз же после появления подозрительных симптомов илиризнаков. |
| Поскольку уровни такр меняться во времяополнительный монито ремя приступов диареи | олимуса в крови м приступов диареринг 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. Большинствщими при остаточны льно превышающи | и в |
| ,хх е , |
| ох |
| личения риска эти предшествующие кортикостероидо ую недостаточност ки. Соответственн ющие существеннунтролироваться | 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 9-12малии, 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 пациентовидаемым синдромом врожденн . |  | как эхо | кар ер, | диография или |  |
| (наприм месяцев). зможноса лече может у щественнируэтну tes). Сс диагн ого удли |  | первоначальн | о |
|  | Ес | ли развиваютс снижения дозына друго инить интерва доказательствжелудочковую ует проявлят ированным илного интервал | я |
| ть ния дл ыею 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 расстройствадепрессантов, таки имер, базиликсимабувеличивают риск | , |
| , |
| х |
| , |
|  |
|  | связанных с ЭБВ | . |
| ельной реакцией н В (ВКА) имею фопролиферативны пациентов следуед 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,ммы. К нодепртен. К з-зай кожи жно бы зование защиты чая Э развитих, гр нефропирующ ), связа ны сузкой 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 солнечногть ограничено ношением м солнцезащитного крем. Пациенты, получающи нварсус®, подвергаютс я оппортунистически ибковых, вирусных иатия, связанная с вирусом ая мультифокальнанная с вирусом JC. Эт высокой суммарнона организм, и могу ертельным заболеваниям ь при дифференциальномым иммунитетом или Сообщалось, чтомус, развивался синдром (PRES). Если у пациентов вились симптомы PRESный 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 Pи ( пт*В*н д г по эБп 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 полностьюоответствующих мер.. |
| Истинная эритроцитарная аплазия |
| Сообщалось о сл PRCA) у пациациентов 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, доказательствоанелированных 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 аче уо рж( | 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 новорожденныормальный 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 кормитриеме 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)