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 | Козэнтикс® |
| Өндіруші | Новартис Фарма Штейн АГ |
| Елі | ШВЕЙЦАРИЯ |

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 | "Секукинумаб" белсенді субстанциясы, Франция, "Novartis Pharma S. A. S." шығарған. Белсенді субстанция ХПА-Секукинумабқа ие (рекомбинантты адам моноклоналды IgG1 класты антиденелер? (каппа-жеңіл тізбек) адамға интерлейкин-17А (ИЛ-17А). Ауыр тізбектің молекулалық массасы-147 944 Иә. Секукинумабтың (215 аминқышқылдары) және ауыр тізбектің (457 аминқышқылдары) жеңіл тізбегіне арналған аминқышқыл дәйектілігі ДНҚ жүйелілігінен алынып, масс-спектрометриямен расталды. Опалесцирлейтін су ерітіндісіне дейін Мөлдір. Секукинумаб су ерітіндісінің РН 5,5 - 6,1 диапазонында орналасқан. Негізгі нұсқа үшін 8,4 изоэлектрлік капиллярлы фокустаумен анықталған секукинумабтың негізгі шыңының изоэлектрлік нүктесі (Pi). Аминқышқылына есептегенде 280 нм секукинумаб кезінде есептелген экстринкция коэффициенті 225520 М-1 см-1 құрайды. Биологиялық және иммунологиялық сипаттамалары - секукинумаб рекомбинантты жоғары коффинді толығымен адам моноклоналды антиденелер (IgG1 / ?) адам интерлейкинмен-17A (IL-17A) селективті байланысатын және осы цитокиннің биологиялық белсенділігін бейтараптандыратын. IL-17A кейбір жануарлар модельдерінде бірнеше аутоиммундық және қабыну процестерінде негізгі болып табылатын қабыну Т-жасушаларының белгілі бір кіші тобының орталық лимфокині болып табылады.  IL-17A негізгі қабынудың бірі цитокиндер иммуннитетте жанама қабыну аурулары деп танылды |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  |  | Секукинумабтың биологиялық белсенділігі адамның хондроциттерінің иммортизацияланған жасушалық желісінен IL-6 босатумен IL-17A индукцияланған индукцияланған индукцияланған ингибирленген қабілеті негізінде өлшенеді. Субстанция өндірушісі, шығарушы бақылау жүргізетін алаңдар, вирустық және микоплазмалық жүктемені тестілеу және биоактивтілік көрсетілген. Препаратты өндіру колбаға өсіндісі бар 1 құты егуден басталады, одан әрі көлемі 90 л, 450 л, 2000 л дейін артады, содан кейін өнімнің бірыңғай партиясымен шығуы бар 14500 л дейін масштабтау жүргізіледі. Колбада және биореакторларда инокулятор дайындау барысында клеткалар селекциялық қысымды сақтау үшін метотрексаттың қатысуымен өсіріледі. Өміршеңдік пен өнімділікті сақтау үшін глютамин мен глюкоза қосылады. Жасушалық дақылдардың супернатантын 10-14 күннен кейін 14500 л. биореакторда Центрифугалау және терең сүзу арқылы жинайды. Дақылдағы ең көп уақыт (жасушалар жасы) бір ірі масштабты прогон нәтижесінде алынған WCB алғаннан кейін 46,3 ұрпаққа дейін (49 күнге дейін), сондай-ақ жасуша банкісін кеңейтілген зерттеу нәтижелері. Ain457 мәдениетін жинау және тазалау процесін сипаттау (жиналған сұйықтықтан Центрифугалау және жарықтандыру арқылы тазартылады). A ақуызының Афин хроматографиясы, кейіннен вирусты инактивациялаумен, төмен рН-мен өңдеу, сүзу, селективті қалпына келтіру, катион алмасу хроматографиясы (SPSepharose FF шайыры), анион алмасу хроматографиясы (Q-Sepharose FF шайыры) және нанофильтрация. Ақуыз ультрафильтрация / диафильтрация арқылы шоғырланады. Дәрілік заттың негізгі ерітіндісі сүзіледі, бір реттік контейнерлерге толтырылады және ұзақ уақыт сақтау үшін мұздатылады. Сыни параметрлерді бақылау тазалау кезеңінен басталады және контейнерлерге толтыру кезеңіне дейін жалғасады (вирустық жүктемені, эндотоксинді, бионагрузка және т.б. тексеру). Барлық бастапқы шикізатты бақылаудың сипаттамасы берілген. Критикалық кезеңдерді бақылау және субстанциипод өнімнің 3 сериясындағы валидация деректерімен расталады (№bf0005, №bf0006 және №bf0007). Дәлел Эдманды секвенирлеу, пептидті карталау әдістерімен анықталды. Үшінші құрылым CD-, флуорисцентті спектроскопия, Х-Рэй Кристаллография, дифференциалды сканерлейтін калориметрия және УК спектрофотометрия арқылы талданды. Субстанциялардың әлеуетті қоспалары пост-трансляциялық модификация үдерістерінен келіп түскен заттар, ақуыздар және иесінің жасушалары ДНҚ, индукторлар, антибиотиктер немесе орта болуы мүмкін. Белсенді субстанцияға ұсынылған аналитикалық әдістер валидациямен расталған күнделікті тестілеуде пайдалану үшін өзінің жарамдылығын растайды. Белсенді субстанция серияларға талдау ұсынылды. Регламенттелетін нормалар шегінде талдау нәтижелері, ал көрсеткіштер өндірушінің спецификациясына сәйкес келеді. Бастапқы стандарт қолданылатын стандартты материалдар Швейцария өндірушісінен алынған, ол бұдан әрі тестілеу процесінде жұмыс стандарттары ретінде пайдалану үшін дайындалған. Субстанцияларды сақтауға арналған контейнерлер ретінде ЕФ сәйкес полимерлік материалдан жасалған бір реттік контейнерлер пайдаланылады. Резюме және тұрақтылық бойынша деректер ұсынылды. Белсенді субстанция ҚР МФ, ЕФ, БФ, ФСШАДА сипатталмаған. Сапа көрсеткіштері өндірушінің спецификациясының талаптарына сәйкес келеді. |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  |  | активной субстанции. Регламенттелетін нормалар шегінде талдау нәтижелері, ал көрсеткіштер өндірушінің спецификациясына сәйкес келеді. Бастапқы стандарт қолданылатын стандартты материалдар Швейцария өндірушісінен алынған, ол бұдан әрі тестілеу процесінде жұмыс стандарттары ретінде пайдалану үшін дайындалған. Субстанцияларды сақтауға арналған контейнерлер ретінде ЕФ сәйкес полимерлік материалдан жасалған бір реттік контейнерлер пайдаланылады. Резюме және тұрақтылық бойынша деректер ұсынылды. Белсенді субстанция ҚР МФ, ЕФ, БФ, АҚШФ сипатталмаған. Сапа көрсеткіштері өндірушінің өзіндік ерекшелгінің талаптарына сәйкес келеді. |
| 2.1.2 | Қосымша заттар: сапасы, саны туралы мәліметтерді пайдалану мүмкіндігі туралы қорытындылармен талдау | Фармакопеялық талаптарға сәйкес дайын өнімді өндіру кезінде пайдаланылатын қосалқы заттар. Қосымша заттардың сапасын растайтын құжаттар ұсынылды (азот декларациясы, метионинге, трегалозға, l-гистидинге, l-метионинге, полисорбат-80 және азотқа талдау сертификаттары) (аталған заттарға микроорганизмдер мен бактериялық эндотоксиндердің құрамына валидация бойынша есептер берілген). Талдамалық әдістемелер ұсынылған жоқ, өйткені қосалқы заттар нормативтік құжаттарға сәйкес тестіленеді, мұндай әдістемелердің валидациясы қолданылмайды. Қосалқы заттардың негіздемесі Еуропалық талаптарға сәйкес келеді. |
| 2.1.3 | Дәрілік препарат | |
| Сапасының өзіндік ерекшелігі | Препаратты өндіруші Швейцария, бақылау Аустрия. Препаратқа арналған сериялардың мөлшері мен құрамы (өндірістік формула) 25 кг (23000 алдын ала толтырылған шприц), 53,5 кг (49000 алдын ала толтырылған шприц), 83,1 (76000 алдын ала толтырылған шприц) құрайды. Өндірістік процестердің сипаттамасы (өндіріс процесі L-гистиданнан, полисорбаттан, инъекцияға арналған Судан және метиониннен тұратын буферлік ерітіндіні дайындау, алынған өнімнің балкасын еріту және гомогензиялау, трегалозаны және инъекцияға арналған суды қосу, алынған ерітіндіні сүзу, стерильді азотпен толтыру, үрлеу және қақпақпен жабу және таңбалау (яғни өндіріс процесі парентеральды қолдануға арналған ерітіндіні дайындаудың стандартты процесі болып табылады). Өндіріс схемасы және оның сипаттамасы, сондай-ақ сипаттамасымен сыни кезеңдерді бақылау ұсынылған. Өндіріс процесінің жаңғыртылуы, көрсеткіштердің берілген қолайлылық критерийлеріне сәйкестігі және препаратты берілген сипаттамалармен алу өндірістік процестің 3 коммерциялық, өндірістік серияда валидация процесімен расталған (дайын өнімнің 3 сериясына валидация жүргізілді, стерильдейтін сүзгіні валидациялау, сүзгілерді валидациялау және тазартуды валидациялау жүргізілді) (3.2-бөлімде А. 1.келтірілген), сондай-ақ автоинжекторды жинау валидациясы. |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | Сапасының өзіндік ерекшелігі | Дайын өнімнің сапасын бақылау өндірушінің БК сәйкес жүзеге асырылады. Спецификацияда осы дәрілік түр үшін қажетті сапа көрсеткіштері бар: сипаттамасы, сәйкестендіру, мөлдірлігі, түсі, рН, механикалық қосылыстар, осмольльділігі, тазалығы, мономер, тектес қоспалар, алынатын көлемі, бактериялық эндотоксиндер, стерильділігі, сандық анықтамасы, спецификалық актмвность, шприцтердің герметикалылығы, ығысу күші. Көрсеткіштер бойынша аналитикалық әдістемелердің валидациясы бойынша есептер ұсынылған: мөлшерлеу дәлдігі, контейнердің герметикалығы, сырғу күші, эксклюзионды хроматография әдісімен тазалық, полисорбатты анықтау, стерильділік, УК спектрофотметрия әдісімен ақуызды сандық анықтау, айналмалы-фазалық ДЭЖХ әдісімен тазалық, метионинді сандық анықтау, бактериялық эндотоксиндер, сырғу күші, осмольльділік, туыстық қоспалар, СН-топтардың сандық анықтамасы, катионды-алмасу хроматографиясы әдісімен тазалық, ығысу күші, қозғалу күші, , катионды-алмасу хроматографиясы әдісімен сәйкестендіру (3.2. Р. 5.3 -бөлімді қараңыз.). |
| Тұрақтылық | Ұзақ мерзімді тұрақтылық бойынша деректер дайын өнімнің өнеркәсіптік серияларына (5±3) °C температурада 24 ай бойы сақтау мерзіміне және (25±2) °C температурада (60±5) % салыстырмалы ылғалдылықта 6 ай бойы жылдамдатылған сынақтар жағдайында ұсынылған. 6 ай бойы салыстырмалы ылғалдылығы (75±5) % кезінде (30 ± 2) ° C температурада. Сақтау процесінде сапаны бақылау дайын өнімге спецификацияда ұсынылған көрсеткіштер бойынша жүзеге асырылады. Нәтижелер нормаланған көрсеткіштерге сәйкес келеді. Тұрақтылық туралы деректер препараттың сақталу мерзімін 24 ай растайды., мәлімделген сақтау жағдайларында (5±3) °C ұсынылған бастапқы қаптамада. |
| 2.2 | Клиникаға дейінгі аспектілер | Төртінші модульде клиникаға дейінгі зерттеулер берілген. Барлық рәсімдер толық көлемде орындалды. |
| 2.3 | Клиникалық аспектілер | Бесінші модульде бірінші кезеңнен үшінші кезеңге дейін клиникалық зерттеулер ұсынылған. Барлық рәсімдер толық көлемде орындалды. |
| 2.4 | Пайда-қауіпті бағалау | Препаратты дәрігердің тағайындауына сәйкес қолданған және нұсқаулықты сақтаған жағдайда пайда/тәуекелдің арақатынасы қолайлы. |
| 2.5 | Фармакологиялық қадағалау | |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | Фармакологиялық қадағалау жүйесінің сипаттамасы | Фармакологиялық қадағалау жүйесінің сипаттамасы берілген.Фармакологиялық қадағалау жүйесі барлық жанама құбылыстар туралы кейіннен есеп жасай отырып, ақпаратты жинау мен бағалауды орындауға мүмкіндік береді. Жүйе сондай-ақ дәрілік препараттарды қолдану пайдасы мен тәуекелінің арақатынасын жүйелі бағалауды орындауға да қолданылады.  Тәуекелдерді басқару жоспары ұсынылды. |
| Клиникаға дейінгі аспектілер |
| 2.6 | Босату 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)