Studeni 2025., verzija 01.

Sažetak javnog izvješća o ocjeni dokumentacije o lijeku

Artas 10 mg filmom obložene tablete
Artas 20 mg filmom obložene tablete
Artas 40 mg filmom obložene tablete
Artas 80 mg filmom obložene tablete
(atorvastatin)

Ovaj dokument objašnjava kako je lijek Artas ocijenjen, kao i koji su uvjeti za njegovu primjenu. Nije mu svrha dati detaljne upute o primjeni lijeka Artas.

Detaljne upute o primjeni lijeka Artas, bolesnici mogu pročitati u uputi o lijeku ili se obratiti svom liječniku ili ljekarniku.

Što je Artas i za što se koristi?

Artas je generički lijek. To znači da je Artas esencijalno sličan referentnom lijeku Sortis 10 mg; 20 mg; 40 mg; 80 mg filmom obložene tablete koji je već odobren u Europskoj uniji. Referentni lijek je onaj za kojeg je u odgovarajućim kliničkim ispitivanjima dokazano da je djelotvoran i siguran, te je već najmanje deset godina u primjeni na tržištu Europske unije. Generički lijek je lijek koji sadrži iste djelatne tvari u istoj količini kao referentni lijek te dolazi u istom obliku kao referentni lijek. Iako generički lijek ima različit naziv u odnosu na referentni lijek, sigurnost i djelotvornost generičkog i referentnog lijeka moraju biti jednake.

Artas se koristi za snižavanje lipida (kolesterola i triglicerida) u krvi u slučajevima kada ishrana sa smanjenim unosom masnoća i promjena načina života nisu dale očekivani rezultat. U osoba s povećanim rizikom od srčanih oboljenja, Artas se također može koristiti u svrhu snižavanja toga rizika, čak i u slučaju da su razine kolesterola u granicama normale.
Tijekom liječenja bolesnici se moraju i dalje pridržavati standardne dijete za snižavanje kolesterola.

Kako djeluje Artas?

Artas sadrži djelatnu tvar atorvastatin. Pripada skupini lijekova koji se nazivaju statini, a to su lijekovi za regulaciju masnoća (lipida) u krvi.

Kako se primjenjuje Artas?

Artas su filmom obložene tablete, uzimaju se uz malo vode, s hranom ili bez nje. Poželjno je tabletu uzimati u isto vrijeme svakoga dana.

Uobičajena početna doza ovog lijeka je 10 mg jednom na dan za odrasle osobe i djecu u dobi od 10 godina i stariju. Ako je potrebno, liječnik može povisivati dozu sve dok se ne postigne željeni terapijski učinak. Liječnik će dozu prilagođavati u razmacima od 4 tjedna ili dulje. Maksimalna doza lijeka Artas je 80 mg jednom na dan.

Za detaljne informacije o doziranju i trajanju liječenja korisnici trebaju pročitati dio 3. upute o lijeku.
Ovaj lijek izdaje se samo na liječnički recept.

Kako je dokazana sigurnost i djelotvornost lijeka Artas?
Budući da je Artas generički lijek, u svrhu dokaza njegove djelotvornosti i sigurnosti primjene provedeno je kliničko ispitivanje u kojem je dokazano da je bioekvivalentan referentnom lijeku Sortis. Dva su lijeka bioekvivalentna ako se njihovom primjenom postiže jednaka razina djelatne tvari u tijelu.

Koje su moguće nuspojave lijeka Artas?
Budući da je Artas generički lijek, njegove koristi i moguće nuspojave smatraju se jednakima referentnom lijeku.

Kao i svi drugi lijekovi, Artas može izazvati nuspojave, iako se one neće javiti kod svakoga.
Cjeloviti popis nuspojava naveden je u uputi o lijeku.

Na koji način je Artas odobren?
HALMED je ocjenom dokumentacije o lijeku utvrdio da je lijek Artas odgovarajuće farmaceutske kakvoće i bioekvivalentan referentnom lijeku Sortis. Stoga je HALMED zaključio da je, kao i kod referentnog lijeka, korist primjene lijeka Artas veća od rizika te je sukladno zahtjevima Europske unije i Zakonu o lijekovima (NN 76/13., 90/14. i 100/18.) odobrio stavljanje predmetnog lijeka u promet.

Koje su mjere poduzete kako bi se osigurala sigurna i učinkovita primjena lijeka Artas?
Kako bi se osiguralo da se Artas koristi što sigurnije razvijen je Plan upravljanja rizicima. Na temelju tog plana, važne sigurnosne informacije uvrštene su u sažetak opisa svojstava lijeka i uputu o lijeku za Artas, poput odgovarajućih mjera opreza koje trebaju slijediti zdravstveni djelatnici i bolesnici.

Sve sigurnosne informacije kontinuirano se prate. Nadalje, sve nuspojave koje HALMED-u prijavljuju bolesnici i zdravstveni djelatnici kontinuirano će se pratiti i pregledavati.

Ostale informacije o lijeku Artas
Rješenje o odobrenju za stavljanje lijekova Artas 10 mg filmom obložene tablete, Artas 20 mg filmom obložene tablete, Artas 40 mg filmom obložene tablete i Artas 80 mg filmom obložene tablete u promet u Republici Hrvatskoj dano je 21. listopada 2025. godine.

Cjelovito javno izvješće o ocjeni dokumentacije o lijeku nalazi se u nastavku ovog Sažetka.

Za više informacija o liječenju lijekom Artas, pročitajte uputu o lijeku (na internetskim stranicama HALMED-a u dijelu Lijekovi/ Baza lijekova) ili kontaktirajte svog liječnika ili ljekarnika.

Ovaj Sažetak je zadnji puta revidiran u studenom 2025.

Javno izvješće o ocjeni dokumentacije o lijeku

Znanstvena rasprava

Artas 10 mg filmom obložene tablete
Artas 20 mg filmom obložene tablete
Artas 40 mg filmom obložene tablete
Artas 80 mg filmom obložene tablete
(atorvastatin)

Datum: Studeni 2025.

I. UVOD

Na temelju ocjene kakvoće, sigurnosti primjene i djelotvornosti lijeka, Agencija za lijekove i medicinske proizvode Republike Hrvatske (HALMED) izdala je Rješenje o odobrenju za stavljanje u promet lijekova Artas 10 mg filmom obložene tablete, Artas 20 mg filmom obložene tablete, Artas 40 mg filmom obložene tablete i Artas 80 mg filmom obložene tablete, nositelja odobrenja Alpha-Medical d.o.o., dana 21. listopada 2025. godine.

Artas je indiciran, uz obveznu dijetu za snižavanje povišene koncentracije ukupnog kolesterola, LDL kolesterola, apolipoproteina B i triglicerida u odraslih bolesnika, adolescenata i djece u dobi od 10 godina i starije s primarnom hiperkolesterolemijom, uključujući obiteljsku hiperkolesterolemiju (heterozigotni oblik) ili kombiniranu (miješanu) hiperlipidemiju (koja odgovara tipovima IIa i IIb prema Fredricksonu), kad dijeta i ostale nefarmakološke mjere nisu dostatne.
Artas je indiciran i za snižavanje povišene koncentracije ukupnog kolesterola i LDL kolesterola u bolesnika s homozigotnom obiteljskom hiperkolesterolemijom, kao dodatak ostalim mjerama za snižavanje koncentracije lipida (npr. LDL afereza), ili kad te mjere nije moguće provesti.
Artas je također indiciran za prevenciju kardiovaskularnih događaja u odraslih bolesnika za koje je procijenjeno da imaju visok rizik od pojave prvog kardiovaskularnog događaja, kao dodatak uz korekciju ostalih čimbenika rizika.
Sveobuhvatan opis indikacija i doziranja dan je u sažetku opisa svojstava lijeka.

Atorvastatin je selektivni, kompetitivni inhibitor HMG-CoA reduktaze, enzima koji katalizira pretvorbu 3-hidroksi-3-metil-glutaril-koenzima A u mevalonat, koji je preteča sterola, uključivši kolesterol. U jetri se trigliceridi i kolesterol ugrađuju u lipoproteine vrlo niske gustoće (VLDL) i otpuštaju u plazmu kojom se prenose u periferna tkiva. Iz VLDL nastaje lipoprotein male gustoće (LDL) koji se prvenstveno katabolizira putem receptora visokoga afiniteta za LDL (LDL receptor).
Atorvastatin snižava koncentraciju kolesterola i lipoproteina u plazmi inhibirajući HMG-CoA reduktazu i sintezu kolesterola u jetri te povećava broj receptora za LDL na površini stanica jetre, čime se pospješuje vezanje i katabolizam LDL-a.

Odobrenje za stavljanje u promet lijekova Artas 10 mg filmom obložene tablete, Artas 20 mg filmom obložene tablete, Artas 40 mg filmom obložene tablete i Artas 80 mg filmom obložene tablete dano je na temelju članka 29. Zakona o lijekovima (NN 76/13., 90/14. i 100/18.).

Zahtjev za davanje odobrenja za stavljanje lijeka u promet temeljen je na dokazu da je predmetni lijek generički lijek referentnog lijeka Sortis 10 mg; 20 mg; 40 mg; 80 mg filmom obložene tablete, nositelja odobrenja Upjohn EESV, odobrenog prvi put 1996. godine u Europskoj uniji.

II. PODACI O KAKVOĆI LIJEKA

II.1 Uvod

Jedna Artas 10 mg filmom obložene tableta sadrži 10 mg atorvastatina (u obliku atorvastatinkalcija).
Jedna Artas 20 mg filmom obložena tableta sadrži 20 mg atorvastatina (u obliku atorvastatinkalcija).
Jedna Artas 40 mg filmom obložena tableta sadrži 40 mg atorvastatina (u obliku atorvastatinkalcija).
Jedna Artas 80 mg filmom obložena tableta sadrži 40 mg atorvastatina (u obliku atorvastatinkalcija)

Pakirane su u PA/Al/PVC-Al blistere ili PVC/PVDC-Al blistere. Artas filmom obložene tablete od 10 mg, 20 mg i 40 mg dostupne su u pakiranju od 28 i 56 filmom obloženih tableta, dok su Artas 80 mg filmom obložene tablete dostupne u pakiranju od 30 filmom obloženih tableta.
Pomoćne tvari u jezgri tablete su mikrokristalična celuloza (E460), kalcijev karbonat (E170), maltoza, umrežena karmelozanatrij (E468), mješavina polisorbata 80 i magnezijevog aluminometasilikata (tip I-A) (45-55% / 55-45%), magnezijev stearat (E572). Pomoćne tvari u ovojnici tablete su: hipromeloza (supstitucija tipa 2910) (E464), nisko supstituirana hidroksipropilceluloza (E463), trietilcitrat (E1505), polisorbat 80 (E433), titanijev dioksid (E171).

II.2 Djelatna tvar

Djelatna tvar atorvastatin opisana je u Europskoj farmakopeji.
Atorvastatin je bijeli ili gotovo bijeli do žućkasti prašak, amorfan ili kristaliničan, gotovo netopljiv u vodi, vrlo teško topljiv do vrlo lako topljiv u etanolu (96-postotnom), lako topljiv do vrlo lako topljiv u metanolu. Atorvastatin pokazuje polimorfizam.

Prijavljena su 2 proizvođača djelatne tvari te je za sve proizvođače korištena CEP procedura. Kada je djelatna tvar obuhvaćena monografijom Europske farmakopeje, proizvođači djelatne tvari mogu aplicirati za Ovjernicu o prikladnosti monografije Europske farmakopeje (CEP) koju izdaje Europsko ravnateljstvo za kakvoću lijekova Vijeća Europe (EDQM).
Ovjernica o prikladnosti monografije Europske farmakopeje osigurava da je kakvoća djelatne tvari u skladu sa zahtjevima Europske farmakopeje te zamjenjuje relevantne podatke u odgovarajućim dijelovima dokumentacije o kakvoći djelatne tvari.

Za podatke o proizvodnji djelatne tvari proizvođač se poziva na CEP-ove.

Zahtjev kakvoće proizvođača lijeka za djelatnu tvar atorvastatin je odgovarajući i postavljen je u skladu s važećom Ph. Eur. monografijom i važećim Ovjernicama.
Dostavljeni su certifikati analize proizvođača lijeka za više serija atorvastatina oba proizvođača. Svi rezultati su unutar postavljenog zahtjeva kakvoće.

Za podatke o ispitivanju stabilnosti djelatne tvari proizvođač lijeka se poziva na prijavljene CEP-ove.

II.3 Lijek

Artas 10 mg filmom obložene tablete su bijele do prljavo bijele, eliptične, bikonveksne tablete, glatke s jedne strane te s utisnutim „10“ s druge strane. Tablete su dimenzija 8,0 mm x 4,4 mm.
Artas 20 mg filmom obložene tablete su bijele do prljavo bijele, eliptične, bikonveksne tablete s utisnutim „20“ s jedne strane te razdjelnom crtom s druge strane. Tablete su dimenzija 10,0 mm x 5,5 mm.
Tableta se može razdijeliti na jednake doze.
Artas 40 mg filmom obložene tablete su bijele do prljavo bijele, eliptične, bikonveksne tablete s utisnutim „40“ s jedne strane te razdjelnom crtom s druge strane. Tablete su dimenzija 12,8 mm x 6,9 mm.
Tableta se može razdijeliti na jednake doze.
Artas 80 mg filmom obložene tablete su bijele do prljavo bijele, eliptične, bikonveksne tablete s utisnutim „80“ s jedne strane te razdjelnom crtom s druge strane. Tablete su dimenzija 16,0 mm x 8,7 mm.
Tableta se može razdijeliti na jednake doze.

Lijek Artas dolazi u obliku filmom obloženih tableta s trenutnim oslobađanjem te se smatra standardnim farmaceutskim oblikom. U odnosu na referentni lijek prisutna je razlika u tri pomoćne tvari. Kakvoća pomoćnih tvari uglavnom odgovara Ph.Eur. zahtjevima.
Djelatna tvar spada u BCS klasu II. Proveden je i opisan razvoj formulacije kako bi se postigla terapeutska ekvivalentnost referentom lijeku *Lipitor 80 mg film-coated tablets*.
Provedeno je ispitivanje bioekvivalencije između referentnog i ispitivanog lijeka (na jačini lijeka od 80 mg) čime je dokazana njihova bioekvivalentnost. Obzirom da je formulacija lijeka nižih jačina proporcionalna, za jačine lijeka od 10 mg, 20 mg i 40 mg zatraženo je izuzeće od ispitivanja bioekvivalencije, na temelju sličnosti profila oslobađanja testnog lijeka jačina 80 mg, 40 mg, 20 mg i 10 mg.

Proizvodni postupak je odgovarajuće opisan. Dostavljeni su odgovarajući podaci o procesnoj kontroli i validaciji proizvodnog postupka.

Priloženi su zahtjevi kakvoće za svaku jačinu lijeka, za puštanje lijeka u promet i u roku valjanosti, koji propisuju iste parametre i iste granice ispitivanja. Zahtjevom kakvoće popisana su ispitivanja prikladna za ovaj farmaceutski oblik i u skladu su s ICH Q6A.
Priložen je opis analitičkih metoda za sva propisana ispitivanja te odgovarajući podaci o validacijama metoda.
Dostavljeni su rezultati analize za po tri serije svake jačine lijeka. Svi rezultati su unutar propisanih granica zahtjeva kakvoće.

Stabilnost lijeka ispitana je u skladu s važećim smjernicama na više serija jačina lijeka od 10 mg i 80 mg opremljenih u pakiranja predložena za tržište. Primjenom *bracketing* dizajna rezultati ispitivanja stabilnosti na ekstremnim jačinama (10 mg i 80 mg) mogu se ekstrapolirati na srednje jačine (20 mg i 40 mg). Rezultati ispitivanja fotostabilnosti ukazuju da lijek nije osjetljiv na svjetlost.
Na temelju priloženih rezultata ispitivanja stabilnosti prihvaćen je rok valjanosti lijeka od 36 mjeseci za lijek opremljen u PA/Al/PVC-Al blistere te 30 mjeseci za lijek opremljen u PVC/PVDC-Al blistere.

III. NEKLINIČKI PODACI

Artas je generički lijek referentnog lijeka Sortis te nisu dostavljeni novi neklinički podaci o farmakologiji, farmakokinetici i toksikologiji što je opravdano za ovaj tip zahtjeva.

Procjena rizika koji lijek može imati na okoliš (*Environmental risk assessment*, ERA)

Podnositelj je dostavio procjenu rizika za okoliš (ERA) za djelatnu tvar atorvastatin, koja je pripremljena prema novoj smjernici (EMEA/CHMP/SWP/4447/00 Rev. 1- Corr.) koja je stupila na snagu u rujnu 2024., pri čemu podnositelj nije proveo vlastite studije, već je koristio javno dostupne podatke uključujući one za referentni lijek (Sortis). Podnesena ERA predmetnog lijeka u kojoj podnositelj raspravlja o fazi II i PBT procjeni temeljem podataka referentnog lijeka i/ili dodatnih literaturnih izvora, prihvatljiva je kao opravdanje za izostavljanje ERA studija. Zaključeno je da omjeri rizika za različita okolišna područja (površinske vode, sediment, mikroorganizme u uređajima za pročišćavanje otpadnih voda te podzemne vode) nisu iznad granične vrijednosti zbog čega se ne očekuje rizik za okoliš primjenom predmetnog lijeka.

IV. KLINIČKI PODACI

Za ovu generičku aplikaciju dostavljeni su rezultati jednog ispitivanja bioekvivalencije u kojem je farmakokinetički profil ispitivanog lijeka Artas 80 mg filmom obložene tablete uspoređen s farmakokinetičkim profilom referentnog lijeka *Lipitor 80 mg film-coated tablets*, s tržišta Belgije.

Sukladno Smjernici za ispitivanje bioekvivalencije (CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev. 1/ Corr **), za jačine lijeka od 10 mg, 20 mg i 40 mg zatraženo je izostavljanje od provođenja ispitivanja bioekvivalencije (eng. *biowaiver*), s obzirom da su zadovoljeni uvjeti za *biowaiver* propisani smjernicom.

Provedeno je otvoreno, randomizirano, križno ispitivanje bioraspoloživosti jednom dozom (80 mg) u uvjetima natašte između ispitivanog i referentnog lijeka s periodom ispiranja od 7 dana. Budući da ne postoje posebne preporuke za primjenu atorvastatina uz hranu, odnosno da hrana nema utjecaja na njegovu apsorpciju, ispitivanje bioekvivalencije provedeno je natašte, u skladu sa smjernicom *„ICH M13A Guideline on bioequivalence for immediate-release solid oral dosage forms“* (EMA/CHMP/ICH/953493/2022).
U ispitivanju je sudjelovalo 48 zdravih odraslih muških ispitanika. Ukupno su 44 ispitanika završila sve periode ispitivanja, a farmakokinetička i statistička analiza bioekvivalencije provedena je na 47 ispitanika.

Uzorci krvi ispitanika uzimani su u odgovarajućim vremenskim razmacima do 36 sati nakon uzimanja lijeka. U uzorcima plazme određivala se djelatna tvar atorvastatin i njegovi aktivni metaboliti orto-hidroksi atorvastatin i para-hidroksi atorvastatin.
Nije bilo većih odstupanja od protokola. Bioanalitička metoda odgovarajuće je validirana. Metode korištene za farmakokinetičke i statističke analize su odgovarajuće.

U sljedećoj tablici prikazane su farmakokinetičke vrijednosti, netransformirani podaci; aritmetička sredina ± SD, t_{max} median, raspon) atorvastatin; N=47

Tretman	AUC_{0-t} [ng/ml/h]	$AUC_{0-\infty}$ [ng/ml/h]	C_{max} [ng/ml]	t_{max} [h]
Ispitivani lijek	569,67 ± 292,041 (N = 91)	579,44 ± 294,866 (N = 91)	147,88 ± 107,649 (N = 92)	1,50 (0,50 – 5,00) (N = 92)
Referentni lijek	571,88 ± 280,488	581,55 ± 282,364	133,58 ± 82,153	1,52 (0,50 – 8,00)
***Omjer (90% CI)**	**97,49% (92,54 – 102,71%)**	/	**105,27% (96,18 – 115,23%)**	

AUC_{0-t}	Površina ispod krivulje koncentracije u plazmi od doziranja do posljednje izmjerene koncentracije u vremenu t.
$AUC_{0-\infty}$	Površina ispod krivulje koncentracije u plazmi ekstrapolirane u beskonačno vrijeme.
C_{max}	Najveća koncentracija analita u plazmi.
t_{max}	Vrijeme postizanja najveće koncentracije analita u plazmi.

* ln-transformirane vrijednosti

Omjer farmakokinetičkih parametara AUC_{0-t} i C_{max} ulazi u predefinirani interval pouzdanosti 80.00 – 125.00% (90% CI) te se prema smjernici CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev. 1/ Corr ** može zaključiti da su ispitivani lijek Artas 80 mg filmom obložene tablete i referentni lijek *Lipitor 80 mg film-coated tablets* bioekvivalentni u uvjetima natašte.

U svrhu izostavljanja ispitivanja bioekvivalencije (eng. *biowaiver*) za jačine lijeka od 10 mg, 20 mg i 40 mg dostavljeni su usporedni profili oslobađanja između ispitivanog lijeka jačina 80 mg, 40 mg, 20 mg i 10 mg. Uvjeti u kojima su provedeni usporedni profili oslobađanja su u skladu s regulatornim standardima te su prihvatljivi. Pri pH 6,8 dolazi do brzog oslobađanja atorvastatina (>85% nakon 15 min) te je time potvrđena sličnosti svih jačina, dok se pri pH 0,1 i 4,5 sličnost utvrdila izračunom f2 na više doza za niže jačine u usporedbi s jačinom 80 mg.

Farmakovigilancijski sustav

Podnositelj zahtjeva je dostavio dokaz da raspolaže lokalnom odgovornom osobom za farmakovigilanciju i Sažetak opisa farmakovigilancijskog sustava (PSMF).

Dostavljeni Sažetak opisa farmakovigilancijskog sustava zadovoljava formu propisanu smjernicom *Guideline on good pharmacovigilance practices* (GVP) Modul I.

Plan upravljanja rizikom (*Risk Management Plan*, RMP)

Podnositelj zahtjeva dostavio je Plan upravljanja rizikom u skladu s važećom verzijom smjernice *Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP)* Modul V, opisujući farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije kojima će identificirati, karakterizirati, spriječiti ili minimalizirati rizike vezane uz lijek Artas.

V. ISPITIVANJE RAZUMLJIVOSTI UPUTE O LIJEKU

Razumljivost upute o lijeku prihvaćena je na temelju ocjene veznog izvješća koje je izrađeno povezivanjem na rezultate dvaju ispitivanja razumljivosti provedenih na „sličnim“ uputama o lijeku, koji su prethodno prihvaćeni.

VI. UKUPAN ZAKLJUČAK, OMJER KORISTI I RIZIKA I PREPORUKE

Lijek Artas odgovarajuće je farmaceutske kakvoće i generički je lijek referentnog lijeka Sortis 10 mg; 20 mg; 40 mg; 80 mg filmom obložene tablete čija je djelotvornost i sigurnost primjene dokazana.
Ispitivanjem bioekvivalencije između tableta lijeka Artas i referentnog lijeka (jačine 80 mg) te dodatnim usporednim profilima oslobađanja djelatne tvari iz lijeka (na jačinama 10 mg, 20 mg, 40 mg i 80 mg) potvrđena je bioekvivalentnost lijeka Artas s referentnim lijekom.

Sažetak opisa svojstava lijeka, uputa o lijeku i označivanje lijeka napisani su u skladu s važećom Uputom o sadržaju i načinu prilaganja informacija o lijeku u nacionalnom postupku.

Na temelju dostavljene dokumentacije HALMED je izdao odobrenje za stavljanje u promet lijekova Artas 10 mg filmom obložene tablete, Artas 20 mg filmom obložene tablete, Artas 40 mg filmom obložene tablete i Artas 80 mg filmom obložene tablete 21. listopada 2025. godine.