

Sažetak javnog izvješća o ocjeni dokumentacije o lijeku

Rosuvastatin JGL 5 mg filmom obložene tablete
Rosuvastatin JGL 10 mg filmom obložene tablete
Rosuvastatin JGL 20 mg filmom obložene tablete
Rosuvastatin JGL 40 mg filmom obložene tablete

(rosuvastatin)

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

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

Što je Rosuvastatin JGL i za što se koristi?

Rosuvastatin JGL je generički lijek. To znači da je lijek Rosuvastatin JGL esencijalno sličan referentnom lijeku *Crestor filmomhulde tabletten* 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.

Rosuvastatin JGL se koristi:

- kod bolesnika koji imaju visoku razinu kolesterola, što znači da su izloženi riziku od srčanog ili moždanog udara.
Rosuvastatin JGL se koristi u odraslih, adolescenata i djece u dobi od 6 ili više godina za liječenje povišenog kolesterola.
- kod bolesnika koji promjenom prehrane i tjelovježbom nisu mogli dovoljno sniziti razinu kolesterola u krvi. Bolesnici trebaju nastaviti s prehranom za smanjenje kolesterola i tjelovježbom dok uzimaju ovaj lijek.

ili

- kod bolesnika koji imaju druge čimbenike koji povećavaju rizik od srčanog ili moždanog udara ili s njima povezanih zdravstvenih problema.

Kako djeluje Rosuvastatin JGL?

Rosuvastatin JGL sadrži djelatnu tvar rosuvastatin i pripada skupini lijekova koji se zovu statini.

Lijek se koristi za snižavanje razine masnoća u krvi koje se nazivaju lipidi i od kojih je najčešći kolesterol.

U krvi se nalaze različite vrste kolesterola, tzv. „loš“ kolesterol (LDL) i „dobar“ kolesterol (HDL).

- Rosuvastatin može sniziti razinu „lošeg“ i povisiti razinu „dobrog“ kolesterola.
- Djeluje tako da pomaže u sprječavanju nastanka „lošeg“ kolesterola u organizmu. Također, poboljšava sposobnost organizma da ukloni „loš“ kolesterol iz krvi.

Kako se primjenjuje Rosuvastatin JGL?

Rosuvastatin JGL tablete potrebno je uzeti jednom dnevno s čašom vode. Lijek se može uzimati u bilo koje doba dana, s hranom ili bez nje.

Početna doza za odrasle osobe ovisi o:

- Razini kolesterola bolesnika,
- razini rizika od nastanka srčanog ili moždanog udara,
- postojanju nekih čimbenika koji bolesnika mogu učiniti osjetljivijima na moguće nuspojave.

Liječenje lijekom Rosuvastatin JGL bolesnik mora početi s dozom od 5 mg ili 10 mg, čak i ako je ranije uzimao veće doze drugog statina.

Liječnik će odrediti početnu dozu lijeka kao i moguće povećanje doze.

Najviša dnevna doza lijeka Rosuvastatin JGL iznosi 40 mg. Ona se propisuje samo bolesnicima s visokom razinom kolesterola i s visokim rizikom od srčanog ili moždanog udara u kojih s dozom od 20 mg nije postignuto dovoljno sniženje razine kolesterola.

Raspon doza u djece i adolescenata u dobi od 6 do 17 godina je 5 do 20 mg jedanput dnevno. Uobičajena početna doza je 5 mg dnevno, a liječnik može postupno povećati dozu kako bi odredio odgovarajuću dozu lijeka Rosuvastatin JGL za svakog bolesnika. Maksimalna dnevna doza lijeka Rosuvastatin JGL je 10 ili 20 mg u djece dobi od 6 do 17 godina, ovisno o podležućem stanju koje se liječi. Dozu treba uzeti jednom dnevno.

Rosuvastatin JGL 40 mg filmom obložene tablete ne smiju se koristiti u djece.

Ovaj lijek izdaje se na recept, u ljekarni.

Kako je dokazana sigurnost i djelotvornost lijeka Rosuvastatin JGL?

Budući da je Rosuvastatin JGL generički lijek, u svrhu dokaza njegove djelotvornosti i sigurnosti primjene provedeno je ispitivanje bioekvivalencije, između ispitivanog lijeka i referentnog lijeka *Crestor filmomhulde tabletten*.

Koje su moguće nuspojave lijeka Rosuvastatin JGL?

Budući da je Rosuvastatin JGL generički lijek, njegove koristi i moguće nuspojave smatraju se jednakima referentnom lijeku.

Kao i svi drugi lijekovi, Rosuvastatin JGL može izazvati nuspojave, iako se one neće javiti kod svakoga.

Cjeloviti popis nuspojava naveden je u uputi o lijeku.

Na koji način je lijek Rosuvastatin JGL odobren?

HALMED je ocjenom dokumentacije o lijeku utvrdio da je lijek Rosuvastatin JGL odgovarajuće farmaceutske kakvoće i istovjetan referentnom lijeku *Crestor filmomhulde tabletten*. Stoga je HALMED zaključio da je, kao i kod referentnih lijekova, korist primjene lijeka Rosuvastatin JGL veća od rizika te je sukladno zahtjevima Europske unije i hrvatskom 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 Rosuvastatin JGL?

Kako bi se osiguralo da se Rosuvastatin JGL 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 lijek Rosuvastatin JGL, 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 Rosuvastatin JGL

Rješenje o odobrenju za stavljanje lijekova Rosuvastatin JGL 5 mg filmom obložene tablete, Rosuvastatin JGL 10 mg filmom obložene tablete, Rosuvastatin JGL 20 mg filmom obložene tablete i Rosuvastatin JGL 40 mg filmom obložene tablete u promet u Republici Hrvatskoj dano je 13. listopada 2020. godine.

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

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

Ovaj Sažetak je zadnji put revidiran u studenom 2020.

Javno izvješće o ocjeni dokumentacije o lijeku

Znanstvena rasprava

**Rosuvastatin JGL 5 mg filmom obložene tablete
Rosuvastatin JGL 10 mg filmom obložene tablete
Rosuvastatin JGL 20 mg filmom obložene tablete
Rosuvastatin JGL 40 mg filmom obložene tablete
(rosuvastatin)**

Datum: Studeni 2020.

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 Rosuvastatin JGL 5 mg filmom obložene tablete, Rosuvastatin JGL 10 mg filmom obložene tablete, Rosuvastatin JGL 20 mg filmom obložene tablete i Rosuvastatin JGL 40 mg filmom obložene tablete, nositelja odobrenja Jadran Galenski laboratorij d.d., RH, dana 13. listopada 2020. godine.

Rosuvastatin JGL se koristi za:

- Liječenje hiperkolesterolemije

U odraslih, adolescenata i djece u dobi od 6 godina ili starijih s primarnom hiperkolesterolemijom (tip IIa, uključujući heterozigotnu obiteljsku hiperkolesterolemiju) ili miješanom dislipidemijom (tip IIb), kao dodatak dijeti ako odgovor na dijetu i druge nefarmakološke mjere liječenja (primjerice vježbanje, smanjenje težine) nije zadovoljavajući.

U odraslih, adolescenata i djece u dobi od 6 godina ili starijih s homozigotnom obiteljskom hiperkolesterolemijom, kao dodatak dijeti i drugim mjerama liječenja za snižavanje lipida (npr. LDL afereza) ili u slučajevima u kojima takvi postupci liječenja nisu primjereni.

- Prevenciju kardiovaskularnih događaja

Prevencija ozbiljnih kardiovaskularnih događaja kod bolesnika za koje je procijenjeno da imaju povišen rizik od pojave prvog kardiovaskularnog događaja (vidjeti dio 5.1), kao dodatak korekciji drugih čimbenika rizika.

Sveobuhvatan opis indikacija i doziranja dan je u sažetku opisa svojstava lijeka.

Odobrenje za stavljanje u promet lijekova Rosuvastatin JGL 5 mg filmom obložene tablete, Rosuvastatin JGL 10 mg filmom obložene tablete, Rosuvastatin JGL 20 mg filmom obložene tablete i Rosuvastatin JGL 40 mg filmom obložene tablete u promet 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 referentnih lijekova *Crestor filmomhulde tabletten*, nositelja odobrenja *Astra Zeneca B.V.*, koji je odobren prvi put u Europskoj uniji 2002. godine.

II. PODACI O KAKVOĆI LIJEKA

II.1 Uvod

Rosuvastatin JGL 5 mg filmom obložene tablete
Jedna tableta sadrži 5 mg rosuvastatina (u obliku rosuvastatinkalcija).

Rosuvastatin JGL 10 mg filmom obložene tablete
Jedna tableta sadrži 10 mg rosuvastatina (u obliku rosuvastatinkalcija).

Rosuvastatin JGL 20 mg filmom obložene tablete
Jedna tableta sadrži 20 mg rosuvastatina (u obliku rosuvastatinkalcija).

Rosuvastatin JGL 40 mg filmom obložene tablete
Jedna tableta sadrži 40 mg rosuvastatina (u obliku rosuvastatinkalcija).

Rosuvastatin JGL filmom obložene tablete dostupne su u OPA/Al/PVC//Al blisteru ili PVC/PVDC//Al blisteru te u kalendarskom pakiranju, u OPA/Al/PVC//Al blisteru ili PVC/PVDC//Al blisteru.

U blisteru se nalazi 28 tableta.

Pomoćne tvari u jezgri tablete su mikrokristalična celuloza, laktoza hidrat, krospovidon (tip B), hidroksipropilceluloza, natrijev hidrogenkarbonat i magnezijev stearat.

Ovojnica tablete sadrži laktozu hidrat, hipromelozu 6 Cp, titanijev dioksid (E 171) i triacetin.

Dodatno, ovojnica tableta jačine od 5 mg sadrži i žuti željezov oksid (E172), a ovojnica tableta jačine 10 mg, 20 mg i 40 mg sadrži crveni željezov oksid (E172).

II.2 Djelatna tvar

Djelatna tvar rosuvastatinkalcij opisan je u Europskoj farmakopeji.

Rosuvastatinkalcij je bijeli do gotovo bijeli prašak, teško topljiv u vodi, lako topljiv u metilenkloridu te gotovo netopljiv u etanolu, bezvodnom.

Za jednog proizvođača djelatne tvari korištena je ASMF (eng. *Active substance master file*) procedura te je HALMED-u dostavljen ASMF proizvođača djelatne tvari dok je za dva proizvođača djelatne tvari korištena procedura Ph. Eur. Ovjernicom (ili CEP procedura)

Glavni cilj ASMF procedure je omogućiti zaštitu povjerljivog intelektualnog vlasništva proizvođača djelatne tvari, a istovremeno omogućiti nositelju odobrenja da preuzme potpunu odgovornost za lijek i kontrolu kakvoće djelatne tvari. HALMED pri tome ima pristup cjelovitoj dokumentaciji o djelatnoj tvari koja je potrebna za ocjenu prikladnosti uporabe djelatne tvari u lijeku.

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.

Ocijenjeno je da je proizvodni postupak odgovarajuće opisan te da su dostavljeni odgovarajući podaci o provjeri kakvoće ulaznih sirovina odnosno da je dostavljena odgovarajuća dokumentacija o djelatnoj tvari (ASMF), kao i da su dostavljene zadnje važeće verzije Ovjernica.

Zahtjev kakvoće za rosuvastatinkalcij proizvođača lijeka je postavljen u skladu s važećom Ph. Eur. monografijom uz dodatna ispitivanja prema prijavljenim CEP-ovima i ASMF-u. Proizvođač lijeka provodi i dodatna ispitivanja koja su ocijenjena prihvatljivima.

Priloženi su odgovarajući opisi analitičkih metoda koje se koriste u provjeri kakvoće djelatne tvari, uz navođenje reference na odgovarajuću Ph. Eur. Monografiju. Za nefarmakopejske metode priloženi su podaci o validaciji metoda, a farmakopejske metode se smatraju validiranim te nisu potrebni dodatni podaci.

Dostavljeni su certifikati analize za po nekoliko serija svakog proizvođača djelatne tvari. Rezultati analize su unutar postavljenih granica i međusobno usporedivi.

Ispitivanje stabilnosti provedeno je prema ICH smjernicama na više serija rosuvastatinkalcija sva tri proizvođača djelatne tvari. Prihvaćen je predloženi period retestiranja djelatne tvari od 36 mjeseci za jednog proizvođača odnosno 48 mjeseci za dva proizvođača, bez posebnih uvjeta čuvanja.

II.3 Lijek

Rosuvastatin JGL 5 mg su okrugle, bikonveksne, žute filmom obložene tablete, promjera 5,5 mm.

Rosuvastatin JGL 10 mg su okrugle, bikonveksne, ružičaste filmom obložene tablete s razdjelnom crtom na jednoj strani, promjera 7 mm.

Rosuvastatin JGL 20 mg su okrugle, bikonveksne, ružičaste filmom obložene tablete s razdjelnom crtom na jednoj strani, promjera 9 mm.

Rosuvastatin JGL 40 mg su ovalne, bikonveksne, ružičaste filmom obložene tablete s razdjelnom crtom na jednoj strani, dimenzija 11,5 x 7 mm.

Rosuvastatin JGL je filmom obložena tableta koja je razvijena u više jačina i ovim zahtjevom su prijavljene jačine od 5 mg, 10 mg, 20 mg i 40 mg. Sastav tablete za jačine 5 mg, 10 mg i 20 mg je međusobno proporcionalan tj. odnos između količina pojedinih pomoćnih tvari i djelatne tvari je isti za navedene jačine. Kvantitativni sastav tableta jačine 20 mg i 40 mg je isti osim u količini djelatne tvari i laktoze hidrata.

U formulaciji se koriste uobičajene pomoćne tvari za navedeni farmaceutski oblik. Tablete se međusobno razlikuju po dimenzijama te bojom ovojnice

Cilj je bio razviti stabilan, siguran i učinkovit generički lijek u obliku filmom obloženih tableta, bioekvivalentan referentnom lijeku *Crestor*.

Dostavljeni su odgovarajući podaci o razvoju formulacije i procesa.

Provedeno je ispitivanje oslobađanja djelatne tvari iz ispitivanog lijeka, Rosuvastatin JGL i referentnog lijeka Crestor u jačinama 20 mg i 40 mg.

Temeljem dobivenih rezultata utvrđena je sličnost ispitivanog lijeka s referentnim lijekom.

Budući su jačine 5 mg i 10 mg proporcionalne s jačinom 20 mg dostavljeni su *in vitro* dobiveni usporedni profili oslobađanja te je potvrđena sličnost u oslobađanju djelatne tvari u sva tri medija (više od 85% unutar 15 minuta) za sve serije lijeka. Na osnovu dobivenih rezultata i profila zaključeno je da je zahtjev za izuzećem od *in-vivo* ispitivanja bioekvivalencije za jačine 5 mg i 10 mg opravdan.

Predložena analitička metoda za oslobađanje je ocijenjena prikladnom, *sink* uvjeti su zadovoljeni, potvrđena su diskriminatorna svojstva izmjenama u formulaciji obzirom na kvalitativan i kvantitativan sastav pomoćnih tvari, na većem broju laboratorijskih serija.

Proizvodni postupak je zadovoljavajuće opisan i prikazan shematskim prikazom uz navođenje procesnih parametara.

Za proizvodnju je odabran postupak direktnog komprimiranja iz zajedničke finalne smjese granula za komprimiranje/tabletiranje, potom slijedi tabletiranje i oblaganje tableta film ovojnicom.

Pomoćne tvari su Ph. Eur. kakvoće i dobro poznate u farmaceutskoj proizvodnji i ne predstavljaju TSE/BSE rizik. Navedena je uloga svih pomoćnih tvari korištenih u proizvodnji lijeka i priloženo je sažeto obrazloženje izbora za svaku korištenu pomoćnu tvar.

Priloženi su zajednički zahtjevi kakvoće proizvođača lijeka, za puštanje lijeka u promet i u roku valjanosti lijek (za svaku jačinu lijeka poseban) s naznačenim parametrima koji se ispituju u roku valjanosti.

Zahtjevom kakvoće propisani su odgovarajući parametri ispitivanja za ovaj farmaceutski oblik u skladu sa Ph. Eur i sa ICH smjernicama.

Metode ispitivanja odgovarajuće su opisane te su priloženi odgovarajući podaci o validaciji.

Dostavljeni su podaci ispitivanja stabilnosti za više proizvodnih serija lijeka opremljenih u oba tipa blister pakiranja (OPA/Al/PVC//Al i PVC/PVDC//Al). Temeljem priloženih rezultata ispitivanja stabilnosti za po 4 serije lijeka svake jačine prihvaćen je rok valjanosti lijeka od 36 mjeseci.

Na osnovu rezultata ispitivanja dobivenih pri ubrzanim uvjetima čuvanja propisan je temperaturni uvjet čuvanja lijeka na temperaturi do 30°C.

Dostavljeni su rezultati ispitivanja fotostabilnosti u skladu s ICH Q1B smjernicom, kojim je potvrđeno da tablete nisu osjetljive na svjetlo.

III. NEKLINIČKI PODACI

Rosuvastatin JGL je generički lijek referentnog lijeka *Crestor filmomhulde tabletten* te nisu dostavljeni novi neklinički podaci o farmakologiji, farmakokinetici i toksikologiji, što je opravdano za ovaj tip zahtjeva.

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

S obzirom da se radi o generičkom lijeku, stavljanje ovog lijeka na tržište neće povećati opseg korištenja rosuvastatina, već samo preuzeti udio tržišta drugim lijekovima koji sadrže ovu djelatnu tvar, a koji su već prisutni na tržištu Republike Hrvatske.

IV. KLINIČKI PODACI

Za ovu generičku aplikaciju dostavljena su izvješća o četiri glavna (pivotalna) ispitivanja bioekvivalencije i te sažetak jednog orijentacijskog (pilot) ispitivanja.

Prva dva ispitivanja bioekvivalencije su provedena prije stupanja na snagu (01.02.2012.) smjernice *Guideline on bioanalytical method validation EMEA/CHMP/EWP/192217/2009 Rev. 1 Corr. 2*** te ne sadrže sve dijelove propisane smjernicom (ISR). Novija ispitivanja su stoga provedena 2013. godine i u skladu su sa navedenom smjernicom.

1. Ispitivanje bioekvivalencije u kojem je farmakokinetički profil ispitivanog lijeka u jačini od 20 mg uspoređen s farmakokinetičkim profilom referentnog lijeka *Crestor* u jačini od 20 mg, u zdravih ispitanika u uvjetima natašte (*“fasting”*).
2. Ispitivanje bioekvivalencije u kojem je farmakokinetički profil ispitivanog lijeka u jačini od 40 mg uspoređen s farmakokinetičkim profilom referentnog lijeka *Crestor* u jačini od 40 mg, u zdravih ispitanika u uvjetima natašte (*“fasting”*).
3. Ispitivanje bioekvivalencije u kojem je farmakokinetički profil ispitivanog lijeka u jačini od 20 mg uspoređen s farmakokinetičkim profilom referentnog lijeka *Crestor* u jačini od 20 mg, u zdravih ispitanika u uvjetima natašte (*“fasting”*).
4. Ispitivanje bioekvivalencije u kojem je farmakokinetički profil ispitivanog lijeka u jačini od 40 mg uspoređen s farmakokinetičkim profilom referentnog lijeka *Crestor* u jačini od 40 mg, u zdravih ispitanika u uvjetima natašte (*“fasting”*).
5. Pilot ispitivanje koje je pokazalo da su obje testirane razvojne formulacije bile bioekvivalente s referentnim lijekom. Jedna od testiranih formulacija je identična formulaciji namijenjenoj tržištu. Rezultati ovog ispitivanja smatraju se suportivnim podacima dokazu bioekvivalencije, odnosno terapijske ekvivalencije predmetnog s referentnim lijekom.

Umjesto ispitivanja bioekvivalencije za jačine lijeka 5 mg i 10 mg, podnositelj zahtjeva je prema uvjetima propisanim u smjernici *“Guideline On The Investigation of Bioequivalence” (CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev. 1/Corr **)* zatražio *biowaiver*.

Zahtjev za izuzećem za ispitivanje bioekvivalencije za jačine 5 mg i 10 mg je osnovan uzimajući u obzir kvalitativni i kvantitativni sastav različitih jačina lijeka, postupak proizvodnje te kinetiku viših jačina lijeka.

Jačine 5 mg, 10 mg i 20 mg su istog kvalitativnog i proporcionalnog kvantitativnog sastava.

Podnositelj je dostavio usporedne profile oslobađanja između ispitivanog i referentnog lijeka između jednakih jačina te su ispunjeni svi uvjeti za *biowaiver*.

1) Ispitivanje bioekvivalencije između ispitivanog lijeka Rosuvastatin JGL 20 mg filmom obloženih tableta te referentnog lijeka Crestor 20 mg

U otvorenom, randomiziranom, komparativnom, križnom ispitivanju bioraspoloživosti jednokratne doze u uvjetima natašte sudjelovalo je 40 ispitanika. *Wash-out* period bio je 14 dana.

Uzorci krvi uzimani su prema protokolu doziranja lijeka. Prikupljeno je 21 uzoraka u svakom periodu doziranja. U uzorcima plazme određivana je koncentracija rosuvastatina.

Nije bilo devijacija protokola koje bi mogle utjecati na rezultate ispitivanja. Bioanalitička metoda odgovarajuće je validirana. Metode korištene za farmakokinetičke i statističke analize su odgovarajuće.

U sljedećoj tablici prikazani su farmakokinetički parametri, netransformirani podaci (n=40); aritmetička sredina ± SD, t_{max} median, raspon):

Tretman	AUC _{0-t} [ng/ml/h]	C _{max} [ng/ml]	t _{max} [h]
Ispitivani lijek	84,571	9,653	4,5 (0,75 – 5,50)
Referentni lijek	89,509	10,471	4,5 (0,75 – 5,50)
*Omjer (90% CI)	96,67 % (90,04 – 103,79)	96,69 % (88,91 – 105,14)	
AUC _{0-t}	Površina ispod krivulje koncentracije u plazmi od doziranja do posljednje izmjerene koncentracije u vremenu t.		
C _{max}	Najveća koncentracija analita u plazmi.		
t _{max}	Vrijeme postizanja najveće koncentracije analita u plazmi.		

* In-transformirane vrijednosti

Omjer farmakokinetičkih parametara AUC_{0-t} i C_{max} ulazi u predefimirani 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 i referentni lijek bioekvivalentni u uvjetima natašte.

2) Ispitivanje bioekvivalencije između ispitivanog lijeka Rosuvastatin JGL 40 mg filmom obloženih tableta te referentnog lijeka Crestor 40 mg

U otvorenom, randomiziranom, komparativnom, križnom ispitivanju bioraspoloživosti jednokratne doze u uvjetima natašte sudjelovalo je 40 ispitanika. *Wash-out* period bio je 14 dana.

Uzorci krvi uzimani su prema protokolu doziranja lijeka. Prikupljeno je 21 uzoraka u svakom periodu doziranja. U uzorcima plazme određivana je koncentracija rosuvastatina.

Nije bilo devijacija protokola koje bi mogle utjecati na rezultate ispitivanja. Bioanalitička metoda odgovarajuće je validirana. Metode korištene za farmakokinetičke i statističke analize su odgovarajuće.

U sljedećoj tablici prikazani su farmakokinetički parametri, netransformirani podaci (n=40); aritmetička sredina ± SD, t_{max} median, raspon):

Tretman	AUC _{0-t} [ng/ml/h]	C _{max} [ng/ml]	t _{max} [h]
Ispitivani lijek	164,904	18,945	4,5 (1,50 – 5,50)
Referentni lijek	147,286	16,324	4,5 (0,75 – 6,00)
*Omjer (90% CI)	109,70 % (101,47 – 118,59)	113,23 % (102,27 – 125,38)	
AUC _{0-t}	Površina ispod krivulje koncentracije u plazmi od doziranja do posljednje izmjerene koncentracije u vremenu t.		
C _{max}	Najveća koncentracija analita u plazmi.		
t _{max}	Vrijeme postizanja najveće koncentracije analita u plazmi.		

* In-transformirane vrijednosti

Omjer farmakokinetičkog parametara AUC_{0-t} ulazi u predefimirani interval pouzdanosti 80.00 – 125.00% (90% CI).

Omjer farmakokinetičkog parametara C_{max} ne ulazi u predefimirani interval pouzdanosti 80.00 – 125.00% (90% CI) s obzirom da je interval 102,27 – 125,38, međutim podnositelj zahtjeva je dodatno dostavio i statističku analizu združenih rezultata oba ispitivanja bioekvivalencije provedena sa jačinom od 40 mg (*pool analyses*), sukladno preporukama Smjernice za ispitivanje bioekvivalencije. Statistička analiza združenih rezultata odgovarajuće je provedena, a njeni rezultati potvrđuju bioekvivalentnost dvaju lijekova.

3) Ispitivanje bioekvivalencije između ispitivanog lijeka Rosuvastatin JGL 20 mg filmom obloženih tableta te referentnog lijeka Crestor 20 mg

U otvorenom, randomiziranom, komparativnom, križnom ispitivanju bioraspodivnosti jednokratne doze u uvjetima natašte sudjelovalo je 46 ispitanika. *Wash-out* period bio je 14 dana.

Uzorci krvi uzimani su prema protokolu doziranja lijeka. Prikupljeno je 20 uzoraka u svakom periodu doziranja. U uzorcima plazme određivana je koncentracija rosuvastatina.

Nije bilo devijacija protokola koje bi mogle utjecati na rezultate ispitivanja. Bioanalitička metoda odgovarajuće je validirana. Metode korištene za farmakokinetičke i statističke analize su odgovarajuće.

U sljedećoj tablici prikazani su farmakokinetički parametri (n=44); geometrijska sredina, t_{max} median, raspon):

Tretman	AUC _{0-t} [ng/ml/h]	AUC _{0-∞} [ng/ml/h]	C _{max} [ng/ml]	t _{max} [h]
Ispitivani lijek	85,650	95,135	9,010	5
Referentni lijek	85,292	95,598	9,065	5
*Omjer (90% CI)	100,42 % (94,43 – 106,79)	99,52 % (93,41 – 106,02)	99,39% (91,86 – 107,54)	
AUC _{0-t}	Površina ispod krivulje koncentracije u plazmi od doziranja do posljednje izmjerene koncentracije u vremenu t.			
AUC _{0-∞}	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.			

* In-transformirane vrijednosti

Omjer farmakokinetičkih parametara AUC_{0-t} i C_{max} ulazi u predefiniрани 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 i referentni lijek bioekvivalentni u uvjetima natašte.

4.) Ispitivanje bioekvivalencije između ispitivanog lijeka Rosuvastatin JGL 40 mg filmom obloženih tableta te referentnog lijeka Crestor 40 mg

U otvorenom, randomiziranom, komparativnom, križnom ispitivanju bioraspodivnosti jednokratne doze u uvjetima natašte sudjelovalo je 40 ispitanika. *Wash-out* period bio je 14 dana.

Uzorci krvi uzimani su prema protokolu doziranja lijeka. Prikupljeno je 20 uzoraka u svakom periodu doziranja. U uzorcima plazme određivana je koncentracija rosuvastatina.

Nije bilo devijacija protokola koje bi mogle utjecati na rezultate ispitivanja. Bioanalitička metoda odgovarajuće je validirana. Metode korištene za farmakokinetičke i statističke analize su odgovarajuće.

U sljedećoj tablici prikazani su farmakokinetički parametri (n=46); geometrijska sredina, t_{max} median, raspon):

Tretman	AUC _{0-t} [ng/ml/h]	AUC _{0-∞} [ng/ml/h]	C _{max} [ng/ml]	t _{max} [h]
Ispitivani lijek	158,132	166,981	17,001	5
Referentni lijek	159,486	168,900	16,513	5
*Omjer (90% CI)	99,15 % (93,42 – 105,24)	98,86 % (93,56 – 104,47)	102,95 % (94,63 – 112,00)	
AUC _{0-t}	Površina ispod krivulje koncentracije u plazmi od doziranja do posljednje izmjerene koncentracije u vremenu t.			
AUC _{0-∞}	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.			

* In-transformirane vrijednosti

Omjer farmakokinetičkih parametara AUC_{0-t} i C_{max} ulazi u predefrirani 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 i referentni lijek bioekvivalentni u uvjetima natašte.

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 Rosuvastatin JGL.

V. ISPITIVANJE RAZUMLJIVOSTI UPUTE O LIJEKU

Razumljivost upute o lijeku prihvaćena je na temelju ocjene veznog izvješća koje je izrađeno povezivanjem na rezultate ispitivanja razumljivosti provedene na dvije „slične“ upute o lijeku za lijekove *Rosuvastatin 5/10/20/40 mg film-coated tablets (Ratiopharm)* i Amoksicilin JGL 1000 mg tablete za oralnu suspenziju te prihvaćene u EU.

VI. UKUPAN ZAKLJUČAK, OMJER KORISTI I RIZIKA I PREPORUKE

Lijekovi Rosuvastatin JGL 5 mg filmom obložene tablete, Rosuvastatin JGL 10 mg filmom obložene tablete, Rosuvastatin JGL 20 mg filmom obložene tablete i Rosuvastatin JGL 40 mg filmom obložene tablete odgovarajuće su farmaceutske kakvoće i generički lijekovi referentnog lijeka *Crestor filmomhulde tabletten* čija je djelotvornost i sigurnost primjene dokazana.

Ispitivanjem bioekvivalencije između Rosuvastatin JGL 20 mg i 40 mg filmom obloženih tableta te tableta referentnog lijeka istih jačina potvrđena je bioekvivalentnost lijeka Rosuvastatin JGL 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 Rosuvastatin JGL 5 mg filmom obložene tablete, Rosuvastatin JGL 10 mg filmom obložene tablete, Rosuvastatin JGL 20 mg filmom obložene tablete i Rosuvastatin JGL 40 mg filmom obložene tablete 13. listopada 2020. godine.