

Sažetak javnog izvješća o ocjeni dokumentacije o lijeku

Torvas 10 mg filmom obložene tablete
Torvas 20 mg filmom obložene tablete
Torvas 40 mg filmom obložene tablete
Torvas 80 mg filmom obložene tablete

(atorvastatin)

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

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

Što je Torvas i za što se koristi?

Torvas je generički lijek. To znači da je lijek Torvas esencijalno sličan referentnom lijeku Sortis 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.

Torvas 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. Kod osoba s povećanim rizikom od srčanih oboljenja, Torvas se može koristiti u svrhu snižavanja toga rizika, čak i u slučaju da su razine kolesterola u granicama normale. Tijekom liječenja potrebno se i dalje pridržavati standardne dijeta za snižavanje kolesterola.

Kako djeluje Torvas?

Torvas sadrži djelatnu tvar atorvastatin i pripada skupini lijekova pod nazivom statini. Lijek se koristi za snižavanje razine masnoća u krvi koje se nazivaju lipidi i od kojih je najčešći 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 iz krvi uklanja putem receptora visokoga afiniteta za LDL (LDL receptor). Atorvastatin snižava razinu kolesterola i lipoproteina sprječavajući stvaranje kolesterola u jetri te povećava broj receptora za LDL na površini stanica jetre što pomaže da se LDL („loš“ kolesterol) ukloni iz krvi. Istodobno povećava razinu lipoproteina velike gustoće (HDL, „dobar“ kolesterol).

Kako se primjenjuje Torvas?

Torvas tablete treba progutati cijele uz malo vode, a mogu se uzimati u bilo koje doba dana, sa ili bez hrane. Poželjno je tabletu uzimati u isto vrijeme svakoga dana.

Uobičajena početna doza lijeka Torvas je 10 mg jednom na dan za odrasle osobe i djecu u dobi od 10 godina i stariju. Ukoliko 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 Torvas je 80 mg jednom na dan.

Ovaj lijek izdaje se na recept, u ljekarni.

Kako je dokazana sigurnost i djelotvornost lijeka Torvas?

Budući da je Torvas generički lijek, u svrhu dokaza njegove djelotvornosti i sigurnosti primjene provedeno je ispitivanje bioekvivalencije, između ispitivanog lijeka i referentnog lijeka Sortis filmom obložene tablete. Dva su lijeka bioekvivalentna ako se njihovom primjenom postiže jednaka razina djelatne tvari u tijelu.

Koje su moguće nuspojave lijeka Torvas?

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

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

Na koji način je lijek Torvas odobren?

HALMED je ocjenom dokumentacije o lijeku utvrdio da je lijek Torvas odgovarajuće farmaceutske kakvoće i istovjetan referentnom lijeku Sortis filmom obložene tablete. Stoga je HALMED zaključio da je, kao i kod referentnih lijekova, korist primjene lijeka Torvas 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 Torvas?

Kako bi se osiguralo da se Torvas 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 Torvas, 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 Torvas

Rješenje o odobrenju za stavljanje lijekova Torvas 10 mg filmom obložene tablete, Torvas 20 mg filmom obložene tablete, Torvas 40 mg filmom obložene tablete i Torvas 80 mg filmom obložene tablete u promet u Republici Hrvatskoj dano je 29. svibnja 2024. godine.

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

Za više informacija o liječenju lijekom Torvas, 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 srpnju 2024.

Srpanj 2024., verzija 01.

Javno izvješće o ocjeni dokumentacije o lijeku

Znanstvena rasprava

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

Datum: Srpanj 2024.

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 Torvas 10 mg filmom obložene tablete, Torvas 20 mg filmom obložene tablete, Torvas 40 mg filmom obložene tablete i Torvas 80 mg filmom obložene tablete, nositelja odobrenja Belupo lijekovi i kozmetika d.d., RH, dana 29. svibnja 2024. godine.

Torvas se koristi za:

- **Liječenje hiperkolesterolemije**

Torvas 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.

Torvas 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.

- **Prevenciju kardiovaskularne bolesti**

Prevenција 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.

Odobrenje za stavljanje u promet lijekova Torvas 10 mg filmom obložene tablete, Torvas 20 mg filmom obložene tablete, Torvas 40 mg filmom obložene tablete i Torvas 80 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 referentnog lijeka Sortis filmom obložene tablete, nositelja odobrenja *Pfizer Pharma PFE GmbH*, koji je odobren prvi put u Europskoj uniji 1996. godine.

II. PODACI O KAKVOĆI LIJEKA

II.1 Uvod

Jedna Torvas 10 mg filmom obložena tableta sadrži 10 mg atorvastatina u obliku atorvastatinkalcij trihidrata.

Jedna Torvas 20 mg filmom obložena tableta sadrži 20 mg atorvastatina u obliku atorvastatinkalcij trihidrata.

Jedna Torvas 40 mg filmom obložena tableta sadrži 40 mg atorvastatina u obliku atorvastatinkalcij trihidrata.

Jedna Torvas 80 mg filmom obložena tableta sadrži 80 mg atorvastatina u obliku atorvastatinkalcij trihidrata.

Torvas 10 mg, 20 mg i 40 mg tablete nalaze se u pakiranjima od 30 i 60 filmom obloženih tableta u OPA/Al/PVC//Al blisteru, u kutiji.

Torvas 80 mg tablete nalazi se u pakiranju od 30 filmom obloženih tableta u OPA/Al/PVC//Al blisteru, u kutiji.

Pomoćne tvari u jezgri tablete su mikrokristalična celuloza, kalcijev karbonat, laktoza hidrat, hidroksipropil celuloza, polisorbit 80, umrežena karmelozanatrij i magnezijev stearat.

Ovojnica tablete sadrži hipromelozu (E464), titanijev dioksid (E171), makrogol (E1521) i talk (E553b).

II.2 Djelatna tvar

Djelatna tvar atorvastatinkalcij opisana je u Europskoj farmakopeji.

Atorvastatinkalcij je bijeli ili gotovo bijeli do žućkasti prašak, amorfni ili kristalni, djelomično higroskopan. Gotovo netopljiv u vodi, vrlo teško topljiv do vrlo lako topljiv u etanolu (96-postotni), lako topljiv do vrlo lako topljiv u metanolu, gotovo netopljiv do lako topljiv u metilenkloridu, lako topljiv u dimetilsulfoksidu. Djelatna tvar pokazuje polimorfizam.

Za ocjenu kakvoće djelatne tvari proizvođač koristi proceduru propisanu Ph. Eur. Ovjernicom (ili 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 Ovjernicu.

Dostavljeni zahtjev kakvoće za djelatnu tvar je odgovarajući i postavljen je u skladu s monografijom Ph. Eur. za atorvastatinkalcij i važećom Ovjernicom proizvođača djelatne tvari. Dodatno je proizvođač lijeka u zahtjev kakvoće uvrstio ispitivanje veličine čestica s obzirom da se za proizvodnju lijeka koristi mikronizirana djelatna tvar. Mikronizaciju provodi

proizvođač djelatne tvari i postupak je odgovarajuće opisan. S obzirom da djelatna tvar pokazuje polimorfizam, u zahtjev kakvoće proizvođača lijeka za djelatnu tvar uvršteno je i ispitivanje polimorfizma uz odgovarajuće *theta* vrijednosti.

Priloženi su odgovarajući opisi analitičkih metoda koje se koriste u provjeri kakvoće djelatne tvari te podaci o validaciji metoda gdje je primjenjivo.

Certifikati analize proizvođača lijeka i proizvođača djelatne tvari za dvije serije atorvastatinkalcija potvrđuju da su rezultati analize u skladu sa zahtjevom kakvoće za djelatnu tvar.

Ispitivanje stabilnosti provedeno je prema ICH smjernicama na više serija atorvastatinkalcija. Temeljem priloženih rezultata ispitivanja, odobren je period retestiranja djelatne tvari od 60 mjeseci uz čuvanje u dobro zatvorenom spremniku na temperaturi ne višoj od 25°C uz dopušteno odstupanje između 15°C i 30°C.

II.3 Lijek

Torvas 10 mg su bijele do gotovo bijele, ovalne, bikonveksne, filmom obložene tablete s oznakom „LA37“ s jedne strane, duljine oko 9,90 mm i širine oko 5,20 mm.

Torvas 20 mg su bijele do gotovo bijele, ovalne, bikonveksne, filmom obložene tablete s oznakom „LA38“ s jedne strane, duljine oko 12,40 mm i širine oko 6,50 mm.

Torvas 40 mg su bijele do gotovo bijele, ovalne, bikonveksne, filmom obložene tablete s oznakom „LA39“ s jedne strane, duljine oko 15,40 mm i širine oko 8,20 mm.

Torvas 80 mg su bijele do gotovo bijele, ovalne, bikonveksne, filmom obložene tablete s oznakom „LA8“ s jedne strane, duljine oko 19,30 mm i širine oko 10,30 mm.

Torvas je filmom obložena tableta koja je razvijena u više jačina i ovim zahtjevom su prijavljene jačine od 10 mg, 20 mg, 40 mg i 80 mg. Tablete je moguće razlikovati temeljem utisnute oznake i veličine tableta koje su različite za svaku jačinu. Kvalitativni sastav lijeka jednak je za sve prijavljene jačine lijeka, dok je kvantitativni sastav djelatne tvari i pomoćnih tvari proporcionalan među jačinama.

Formulacija lijeka Torvas razvijena je po uzoru na referentni lijek Sortis filmom obložene tablete. Razvoj lijeka proveden je na jačini od 80 mg i odgovarajuće je opisan.

Priloženi su odgovarajući podaci o izboru i svojstvima pomoćnih tvari u formulaciji s odgovarajućim referencama na standarde kakvoće.

Od pomoćnih tvari, jedino laktoza hidrat pripada skupini pomoćnih tvari s poznatim učinkom i animalnog je porijekla. Odgovarajući podaci za laktozu navedeni su u tekstovima sažetka opisa svojstava lijeka, upute o lijeku i označivanja te je priložena odgovarajuća izjava o usklađenosti sa smjernicom *Note for guidance on Minimizing the Risk of Transmitting Animal Spongiform Encephalopathy Agent via Human and Veterinary Medicinal Products (EMA/410/01)*.

Razvoj metode za oslobađanje djelatne tvari detaljno je opisan uz obrazloženja odabira medija i volumena medija, uređaja i brzine vrtnje.

Provedena je studija bioekvivalencije ispitivanog lijeka, Torvas i referentnog lijeka *Sortis* na jačini 80 mg dok je za ostale jačine prijavljeno izuzeće (*biowaiver*) temeljem proporcionalnosti sastava. Priloženi su usporedni profili oslobađanja testnog i referentnog lijeka korištenih u studiji bioekvivalencije, kao i usporedni profili testnog lijeka korištenog u studiji bioekvivalencije s ostalim jačinama testnog lijeka u tri medija i QC mediju. Dodatno je provedeno usporedno ispitivanje i za sve jačine referentnog lijeka u usporedbi sa serijom korištenom u BE studiji, a rezultati su pokazali iste osobine oslobađanja kao i za testni lijek. Navedenim ispitivanjima potvrđena je sličnost testnog i referentnog lijeka u pogledu oslobađanja djelatne tvari iz svih jačina lijeka i dodatno opravdano izuzeće ispitivanja bioekvivalencije na manjim jačinama testnog lijeka.

Proizvodni postupak je standardni postupak vlažne granulacije koji je detaljno opisan po svim fazama (proizvodnja intragranularne smjese, miješanje, mljevenje, priprema otopine za granulaciju, vlažna granulacija, sušenje, miješanje, lubrikacija, tabletiranje te oblaganje tableta film-ovojnicom). Validacija proizvodnog procesa je provedena na tri serije svake jačine tableta i rezultati potvrđuju ujednačenost proizvodnog postupka za sve jačine tableta te odgovarajuću kakvoću lijeka.

Sve pomoćne tvari u lijeku osim smjese za oblaganje, su farmakopejske tvari te su zahtjevi kakvoće i ispitivanja funkcionalnih karakteristika u skladu s njihovim monografijama. Kakvoća smjese za oblaganje ispituje se prema internom zahtjevu proizvođača.

Priloženi zahtjevi kakvoće za puštanje lijeka u promet i u roku valjanosti, zasebno za svaku jačinu lijeka, sadrže sve parametre ispitivanja relevantne za predmetni farmaceutski oblik. Analitičke metode za ispitivanje lijeka odgovarajuće su opisane i validirane. Priloženi rezultati analize za po tri komercijalne serije od svake jačine tableta potvrđuju usklađenost rezultata sa zahtjevom kakvoće za lijek te ujednačenu kakvoću među serijama.

Procjena rizika o potencijalnim elementarnim onečišćenjima u lijeku provedena je u skladu s ICH Q3D smjernicom te je potvrđeno da nije potrebno provođenje ispitivanja elementarnih onečišćenja u lijeku. Na temelju procjene rizika o mogućem nastanku nitrozamina u lijeku zaključeno je da nema identificiranog rizika za mogućnost nastanka nitrozaminskih onečišćenja u Torvas filmom obloženim tabletama.

Priloženi podaci o primarnom pakiranju (OPA/Al/PVC//Al blister) te o *bulk* spremniku su odgovarajući. Potvrđeno je vrijeme čuvanja filmom obloženih tableta u *bulk* spremniku tijekom 90 dana na temperaturi ne višoj od 25°C i 60% RV.

Temeljem priloženih rezultata ispitivanja stabilnosti za po tri serije lijeka svake jačine odobren je rok valjanosti lijeka od 36 mjeseci bez posebnih uvjeta čuvanja.

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

III. NEKLINIČKI PODACI

Farmakodinamička, farmakokinetička i toksikološka svojstva atorvastatina su dobro poznata. Budući je atorvastatin dulje vrijeme u dostatno opsežnoj primjeni, podnositelj zahtjeva nije

proveo dodatna neklinička ispitivanja te daljnja ispitivanja nisu potrebna. Pregled temeljen na literaturnim podacima je stoga odgovarajući.

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 atorvastatina već se smatra da će preuzeti dio potrošnje ostalih već odobrenih lijekova s istom djelatnom tvari na tržištu u Republici Hrvatskoj te je opravdano neprovođenje dodatnih ekotoksikoloških ispitivanja.

IV. KLINIČKI PODACI

Za ovu generičku aplikaciju dostavljen je izvještaj o jednom ispitivanju bioekvivalencije u kojem je farmakokinetički profil ispitivanog lijeka u jačini od 80 mg uspoređen s farmakokinetičkim profilom referentnog lijeka Sortis u jačini od 80 mg, u zdravih ispitanika u uvjetima natašte. Uvjet natašte odgovara uvjetima uzimanja lijeka prema SmPC-u referentnog lijeka (neovisno o hrani) te je farmakokinetika atorvastatina linearna čime su zadovoljeni uvjeti propisani smjernicom *Guideline on the Investigation of Bioequivalence CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev.1/Corr.*

Umjesto ispitivanja bioekvivalencije za jačine lijeka 10 mg, 20 mg i 40 mg, podnositelj zahtjeva je prema uvjetima propisanim u smjernici "*Guideline On The Investigation of Bioequivalence*" (CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev. 1/ Corr **) zatražio izostavljanje od provođenja ispitivanja bioekvivalencije (eng. *biowaiver*). Zahtjev za izuzećem od ispitivanja bioekvivalencije za jačine 10 mg, 20 mg i 40 mg je osnovan uzimajući u obzir kvalitativni i kvantitativni sastav (sastav svih jačina lijeka je kvantitativno proporcionalan), isti postupak proizvodnje za sve jačine te linearnost farmakokinetike atorvastatina, kao i provođenje studije bioekvivalencije s najvećom jačinom predmetnog lijeka (80 mg). Također, priloženi su rezultati ispitivanja profila oslobađanja djelatnih tvari za jačine lijeka za koje je zatražen *biowaiver*, provedenih u skladu s važećom smjernicom. Ispitivanja su provedena između:

- serija korištenih u studiji bioekvivalencije,
- serija referentnog lijeka jačine 80 mg i ostalih jačina referentnog lijeka,
- ispitivanog lijeka jačine 80 mg i ostalih jačina od 10 mg, 20 mg i 40 mg,
- ispitivanog lijeka jačine 80 mg i više tableta ispitivanog lijeka za jačine 10 mg, 20 mg i 40 mg.

Navedenim ispitivanjima pokazana je sličnost profila brzine oslobađanja djelatnih tvari iz uspoređenih jačina lijeka. Time su ispunjeni svi preduvjeti za provođenje *biowaiver* za niže jačine lijeka.

Provedeno je otvoreno, randomizirano, križno (2 tretmana, 4 perioda, 2 sekvence) ispitivanje bioraspodivnosti jednokratnom dozom u uvjetima natašte između ispitivanog i referentnog lijeka s periodom ispiranja (*wash-out*) od 14 dana. U ispitivanje je sudjelovalo 32 zdravih muškaraca, od kojih se jedan ispitanik nije pojavio u 3 perioda doziranja lijeka te je isključen iz farmakokinetičke i statističke evaluacije.

Ispitanicima je u adekvatno raspoređenim vremenskim intervalima uziman uzorak krvi, ukupno 25 puta do 72 sata nakon primjene lijeka. Ukupan broj uzoraka uzetih od ispitanika je

zadovoljavajući, kao i broj uzoraka uzetih oko očekivanog vremena C_{max} te su uzorci uzimani u dovoljno dugom periodu. U uzorcima plazme određivana je koncentracija atorvastatina i njegovih metabolita, *orto*- i *para*- hidroksiliranog atorvastatina. Većih odstupanja od protokola koji bi mogli utjecati na rezultate ispitivanja nije bilo. Bioanalitička metoda odgovarajuće je validirana. Metode korištene za farmakokinetičke i statističke evaluacije su odgovarajuće.

U sljedećoj tablici prikazani su farmakokinetički parametri, netransformirani podaci; aritmetička sredina \pm SD, 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	415.805 \pm 179.091	421.873 \pm 179.779	97.973 \pm 54.897	1.00 (0.33-5.00)
Referentni lijek	421.000 \pm 198.220	426.995 \pm 199.556	92.859 \pm 46.616	0.75 (0.50-5.00)
*Omjer (90 % CI)	99,42 % (93.84 - 105.33)	99,47 % (93.97-105.29)	103,51 % (93.44 - 114.67)	
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 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.

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 Torvas.

V. ISPITIVANJE RAZUMLJIVOSTI UPUTE O LIJEKU

Razumljivost upute o lijeku prihvaćena je na temelju ocjene veznog izvješća koje se sadržajem, izgledom i rasporedom teksta poziva na rezultate ispitivanja razumljivosti upute o lijeku za lijekove TORVAS 10 mg, 20 mg i 40 mg filmom obložene tablete koje su prethodno odobrene i prihvaćene u EU.

VI. UKUPAN ZAKLJUČAK, OMJER KORISTI I RIZIKA I PREPORUKE

Lijekovi Torvas 10 mg filmom obložene tablete, Torvas 20 mg filmom obložene tablete, Torvas 40 mg filmom obložene tablete i Torvas 80 mg filmom obložene tablete odgovarajuće su farmaceutske kakvoće i generički lijekovi referentnog lijeka Sortis filmom obložene tablete čija je djelotvornost i sigurnost primjene dokazana.

Ispitivanjem bioekvivalencije između Torvas 80 mg filmom obloženih tableta te tableta referentnog lijeka te dodatnim usporednim profilima oslobađanja djelatne tvari iz lijeka potvrđena je bioekvivalentnost lijeka Torvas 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 Torvas 10 mg filmom obložene tablete, Torvas 20 mg filmom obložene tablete, Torvas 40 mg filmom obložene tablete i Torvas 80 mg filmom obložene tablete 29. svibnja 2024. godine.