

Sažetak javnog izvješća o ocjeni dokumentacije o lijeku

Xsotran 110 mg tvrde kapsule

Xsotran 150 mg tvrde kapsule

(dabigatraneteksilat)

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

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

Što je Xsotran i za što se koristi?

Lijek Xsotran 110 mg tvrde kapsule je generički lijek, a Xsotran 150 mg tvrde kapsule hibridni lijek. To znači da je Xsotran esencijalno sličan referentnim lijekovima Pradaxa 110 mg tvrde kapsule i Pradaxa 150 mg tvrde kapsule koji su već odobreni 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. Lijek Xsotran 150 mg tvrde kapsule ima dodatnu indikaciju koju nema referentni lijek Pradaxa u jačini od 150 mg stoga se koristi izraz hibridni lijek.

Xsotran se primjenjuje u odraslih za:

- sprječavanje stvaranja krvnih ugrušaka u venama nakon kirurškog zahvata ugradnje endoproteze koljena ili kuka u odraslih osoba.
- sprječavanje krvnih ugrušaka u mozgu (moždanog udara) ili drugim krvnim žilama u tijelu ako imate jedan oblik nepravilnog srčanog ritma koji se naziva nevalvularna fibrilacija atrijska i najmanje jedan dodatni čimbenik rizika.
- liječenje krvnih ugrušaka u venama nogu i pluća te za sprječavanje ponovne pojave krvnih ugrušaka u venama nogu i pluća.

Xsotran se primjenjuje u djece:

- liječenje krvnih ugrušaka i sprječavanje ponovne pojave krvnih ugrušaka.

Kako djeluje Xsotran?

Xsotran sadrži djelatnu tvar dabigatraneteksilat i pripada skupini lijekova koji se nazivaju antikoagulansi. Djeluje blokiranjem tvari u tijelu koja sudjeluje u stvaranju krvnih ugrušaka.

Kako se primjenjuje Xsotran?

Xsotran su tvrde kapsule koje se mogu uzimati sa ili bez hrane. Kapsula se treba progutati cijela, s čašom vode kako bi se osiguralo njezino dospijevanje do želuca. Kapsula se ne smije

lomiti, žvakati i ne smiju se prazniti pelete iz kapsule jer može doći do povećanog rizika od krvarenja.

Preporučena doza ovisi o dijagnozi, dobi i tjelesnoj težini bolesnika. Liječnik određuje ispravnu dozu. Za detaljne informacije o doziranju i trajanju liječenja bolesnici trebaju pročitati dio 3. upute o lijeku.

Ovaj lijek izdaje se samo na liječnički recept.

Kako je dokazana sigurnost i djelotvornost lijeka Xsotran?

Budući da je lijek Xsotran generički (hibridni) lijek, u svrhu dokaza njegove djelotvornosti i sigurnosti primjene provedena su dva ispitivanja bioekvivalencije između ispitivanog lijeka i referentnog lijeka Pradaxa 150 mg tvrde kapsule. Dva su lijeka bioekvivalentna ako se njihovom primjenom postiže jednaka razina djelatne tvari u tijelu.

Koje su moguće nuspojave lijeka Xsotran?

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

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

Cjeloviti popis nuspojava naveden je u uputi o lijeku.

Na koji način je Xsotran odobren?

HALMED je ocjenom dokumentacije o lijeku utvrdio da je lijek Xsotran odgovarajuće farmaceutske kakvoće i istovjetan referentnom lijeku Pradaxa. Zaključeno je kako je korist primjene lijeka Xsotran veća od rizika te je sukladno zahtjevima Europske unije i hrvatskom Zakonu o lijekovima (NN 76/13., 90/14. i 100/18.) odobreno stavljanje predmetnog lijeka u promet.

Koje su mjere poduzete kako bi se osigurala sigurna i učinkovita primjena lijeka Xsotran?

Kako bi se osiguralo da se Xsotran 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 Xsotran, poput odgovarajućih mjera opreza koje trebaju slijediti zdravstveni djelatnici i bolesnici.

Za minimiziranje identificiranog rizika nastanka krvarenja, nositelj odobrenja provodi dodatne mjere minimizacije rizika. Mjere obuhvaćaju edukacijski paket koji čini sažetak opisa svojstava lijeka, vodič za liječnike koji propisuju lijek i kartica s upozorenjima za bolesnika, a njihov cilj je osigurati sigurnu i djelotvornu primjenu Xsotran tvrdih kapsula.

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 Xsotran

Rješenje o odobrenju za stavljanje lijekova Xsotran 110 mg tvrde kapsule i Xsotran 150 mg tvrde kapsule u promet u Republici Hrvatskoj dano je 11. ožujka 2025. godine.

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

Za više informacija o liječenju lijekom Xsotran, 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 svibnju 2025.

Javno izvješće o ocjeni dokumentacije o lijeku

Znanstvena rasprava

**Xsotran 110 mg tvrde kapsule
Xsotran 150 mg tvrde kapsule
(dabigatraneteksilat)**

Datum: Svibanj 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 Xsotran 110 mg tvrde kapsule i Xsotran 150 mg tvrde kapsule, nositelja odobrenja Alpha-Medical d.o.o., dana 11. ožujka 2025. godine.

Lijek Xsotran indiciran je za primarnu prevenciju venskih tromboembolijskih događaja (VTE-a) u odraslih bolesnika koji su podvrgnuti elektivnom kirurškom zahvatu ugradnje totalne endoproteze kuka ili koljena, prevenciju moždanog udara i sistemske embolije u odraslih bolesnika s nevalvularnom fibrilacijom atrija (engl. *non valvular atrial fibrillation*, NVAf), s jednim ili više čimbenika rizika kao što je prethodni moždani udar ili tranzitorna ishemična ataka (TIA); dob ≥ 75 godina; zatajenje srca (NYHA stupanj $\geq$ II); dijabetes melitus; hipertenzija. Lijek Xsotran indiciran je za liječenje duboke venske tromboze (DVT) i plućne embolije (PE) te prevenciju rekurentnog DVT-a i PE-a kod odraslih osoba te za liječenje VTE-a i prevenciju rekurentnog VTE-a u pedijatrijskih bolesnika do manje od 18 godina starosti.

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

Dabigatraneteksilat je mala molekula, predlijeak, koji ne pokazuje nikakvu farmakološku aktivnost. Nakon peroralne primjene, dabigatraneteksilat se brzo apsorbira i pretvara u dabigatran putem hidrolize katalizirane esterazom u plazmi i u jetri. Dabigatran, glavni aktivni sastojak u plazmi, je snažan, kompetitivan, reverzibilan, direktni inhibitor trombina. S obzirom da trombin (serin proteaza) omogućava konverziju fibrinogena u fibrin tijekom koagulacijske kaskade, njegova inhibicija sprječava razvoj tromba. Dabigatran inhibira slobodni trombin, trombin vezan na fibrin i agregaciju trombocita induciranu trombinom.

Odobrenje za stavljanje u promet lijeka Xsotran 110 mg tvrde kapsule dano je na temelju članka 29. Zakona o lijekovima (NN 76/13., 90/14. i 100/18.), a odobrenje za stavljanje u promet lijeka Xsotran 150 mg tvrde kapsule dano je na temelju članka 32. 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 lijek Xsotran 110 mg tvrde kapsule generički lijek referentnog lijeka Pradaxa 110 mg tvrde kapsule, a Xsotran 150 mg tvrde kapsule hibridni lijek Pradaxa 150 mg tvrde kapsule nositelja odobrenja Boehringer Ingelheim International GmbH, odobrenog prvi put 2008. godine u Europskoj uniji.

II. PODACI O KAKVOĆI LIJEKA

II.1 Uvod

Jedna Xsotran 110 mg tvrda kapsula sadrži 110 mg dabigatraneteksilata (u obliku dabigatraneteksilatmesilata).

Jedna Xsotran 150 mg tvrda kapsule sadrži 150 mg dabigatraneteksilata (u obliku dabigatraneteksilatmesilata).

Pakirane su u PA/Al/PVC//Al blistere, a svaka kutija sadrži 60 kapsula.

Pomoćne tvari u kapsuli su tartaratna kiselina, arapska guma, hipromeloza, dimetikon, talk i hidroksipropilceluloza. Pomoćne tvari u ovojnici kapsule su titanijev dioksid (E171), indigo karmin (E132), karagenan, kalijev klorid i hipromeloza. Crna tinta za označavanje sadrži šelak, amonijev hidroksid, kalijev hidroksid i crni željezov oksid (E172).

II.2 Djelatna tvar

Djelatna tvar dabigatraneteksilatmesilat nije opisana u Europskoj farmakopeji.

Dabigatraneteksilatmesilat je žuto-bijeli do žuti prašak, ne-higroskopan, lako topljiv u metanolu i gotovo netopljiv u etilacetatu.

Za djelatnu tvar dabigatraneteksilatmesilat korištena je ASMF (engl. *Active substance master file*) 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.

Proizvodni proces je odgovarajuće opisan te su dostavljeni odgovarajući podaci o provjeri kakvoće ulaznih sirovina.

Zahtjev kakvoće proizvođača lijeka za djelatnu tvar dabigatraneteksilatmesilat je odgovarajući. Zahtjev kakvoće je usklađen sa zahtjevom kakvoće proizvođača djelatne tvari uz dodatno propisano ispitivanje mikrobiološke čistoće.

Certifikati analize dostavljeni su za dvije serije djelatne tvari dabigatraneteksilatmesilat te su dobiveni rezultati ispitivanja skladu su s predloženim zahtjevom kakvoće.

Temeljem dostupnih rezultata ispitivanja stabilnosti definiran je period ponovnog testiranja djelatne tvari nakon 24 mjeseca (*re-test period*).

II.3 Lijek

Xsotran 110 mg tvrde kapsule su neprozirne, plave tvrde kapsule, napunjene svijetlo žutim peletama, dimenzije $19,4 \pm 0,3$ mm (veličina kapsule 1). Na kapici je crnom tintom otisnuta radijalna oznaka „D110“.

Xsotran 150 mg tvrde kapsule su neprozirne tvrde kapsule s bijelim tijelom i plavom kapicom, napunjene svijetlo žutim peletama, dimenzije $21,7 \pm 0,3$ mm (veličina kapsule 0). Na kapici je crnom tintom otisnuta radijalna oznaka „D150“.

Formulacija lijeka Xsotran razvijena je po uzoru na referentni lijek Pradaxa 110 mg i 150 mg tvrde kapsule. Razvoj lijeka je odgovarajuće opisan.

Studija bioekvivalencije provedena je s kapsulama jačine 150 mg u odnosu na istu jačinu referentnog lijeka Pradaxa. Za jačinu od 110 mg je zatraženo izuzeće od ispitivanja bioekvivalencije (engl. *biowaiver*) na temelju dostavljenih usporednih profila oslobađanja djelatne tvari iz jačina lijeka od 150 mg i 110 mg. Obzirom da su profili oslobađanja djelatne

tvari između jačina 110 mg i 150 mg slični u svim ispitivanim medijima, zahtjev za izuzećem od ispitivanja bioekvivalencije je prihvaćen.

Proizvodni postupak je granulacija u fluidiziranom sloju te je odgovarajuće opisan. Dostavljeni su odgovarajući podaci o procesnoj kontroli i validaciji proizvodnog postupka.

Priloženi su zahtjevi kakvoće za puštanje lijeka u promet i u roku valjanosti lijeka koji sadrže sve parametre ispitivanja relevantne za ovaj farmaceutski oblik i u skladu su s ICH Q6A smjernicom.

Dostavljeni su rezultati analize za po tri serije od svake jačine lijeka. Svi rezultati su unutar granica propisanih zahtjevom kakvoće pri puštanju lijeka u promet. Priložen je opis analitičkih metoda za sva propisana ispitivanja te odgovarajući podaci o validacijama analitičkih metoda.

Stabilnost lijeka ispitana je u skladu s važećim smjernicama u dugoročnim i ubrzanim uvjetima čuvanja. Ispitivane su po tri serije od svake jačine lijeka opremljene u pakiranje predloženo za tržište. Rezultati ispitivanja foto-stabilnosti ukazuju da je lijek izvan primarnog pakiranja osjetljiv na svjetlost. Na temelju priloženih rezultata ispitivanja stabilnosti prihvaćen je rok valjanosti lijeka od 36 mjeseci uz čuvanje u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti i vlage.

III. NEKLINIČKI PODACI

Farmakodinamička, farmakokinetička i toksikološka svojstva dabigatraneteksilata su dobro poznata. Budući da je dabigatraneteksilat dulje vrijeme u dostatno opsežnoj primjeni, podnositelj zahtjeva nije priložio dodatna ispitivanja te daljnja ispitivanja nisu potrebna. Neklinička dokumentacija dostavljena uz zahtjev za davanje odobrenja temeljena je na literaturnim podacima te je odgovarajuća.

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

Podnositelj zahtjeva dostavio je obrazloženje o neprovođenju ekotoksikoloških ispitivanja. Zaključeno je da će lijek Xsotran preuzeti dio potrošnje ostalih lijekova s djelatnom tvari dabigatraneteksilat na tržištu te da time dolazak predmetnog lijeka na tržište neće rezultirati povećanom izloženosti okoliša dabigatraneteksilatu i povećanom riziku lijeka za okoliš.

IV. KLINIČKI PODACI

U svrhu davanja odobrenja za lijek Xsotran dostavljeni su rezultati dvaju ispitivanja bioekvivalencije u kojem je farmakokinetički profil ispitivanog lijeka Xsotran 150 mg tvrde kapsule uspoređen s farmakokinetičkim profilom referentnog lijeka *Pradaxa 150 mg hard capsules*, Boehringer Ingelheim International GmbH, s tržišta Njemačke.

Sukladno Smjernici za ispitivanje bioekvivalencije (CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev. 1/ Corr **), bioekvivalencija je ispitana s najvećom jačinom lijeka od 150 mg, dok je za jačinu lijeka od 110 mg zatraženo izostavljanje od provođenja ispitivanja bioekvivalencije (engl. *biowaiver*), s obzirom da su zadovoljeni svi uvjeti za *biowaiver* propisani smjernicom (sve

jačine su proizvedene istim proizvodnim postupkom, kvalitativno su jednake i kvantitativno proporcionalne, dabigatraneteksilat pokazuje linearnu farmakokinetiku).

Jedno provedeno ispitivanje je otvoreno, randomizirano, križno (2 sekvence, 4 perioda) ispitivanje bioraspoloživosti jednom dozom u uvjetima natašte između ispitivanog i referentnog lijeka s periodom ispiranja od 7 dana. U ispitivanju je sudjelovalo 90 zdravih odraslih ispitanika, od kojih su 84 ispitanika završila ispitivanje. U farmakokinetičku i statističku analizu uključeni su svi ispitanici koji su završili barem dva perioda, odnosno ukupno 87 ispitanika.

Uzorci krvi ispitanika uzimani su u odgovarajućim vremenskim razmacima do 48 sati nakon uzimanja lijeka. U uzorcima plazme određivala se djelatna tvar dabigatran.

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 $\pm$ SD, $t_{\max}$ (median, raspon), N=171[#]

Tretman	AUC _{0-t} [ng/ml/h]	AUC _{0-∞} [ng/ml/h]	C _{max} [ng/ml]	t _{max} [h]
Ispitivani lijek	1214,66 $\pm$ 519,73	1245,63 $\pm$ 534,56	155,35 $\pm$ 63,19	2,00 (1,25 – 8,00)
Referentni lijek	1181,01 $\pm$ 562,89	1209,11 $\pm$ 583,52	150,86 $\pm$ 66,45	2,05 (1,25 – 6,00)
*Omjer (90% CI)	107,71% (100,61 – 115,31%)	107,63% (100,71 – 115,02%)	107,46% (100,10 – 115,36%)	
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.			

* ln-transformirane vrijednosti

N=170 za AUC_{0-t}, AUC_{0-∞}

Omjeri geometrijskih sredina s 90%-tnim intervalima pouzdanosti primarnih farmakokinetičkih parametara (AUC_{0-t}, AUC_{0-∞} i C_{max}) ispitivanog i referentnog lijeka nalaze se unutar dopuštenog raspona od 80,00 – 125,00 % te se prema smjernici CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev. 1/ Corr ** može zaključiti da su ispitivani i referentni lijek jačina 150 mg bioekvivalentni nakon jedne doze lijeka natašte.

Drugo provedeno ispitivanje je otvoreno, randomizirano, križno (2 sekvence, 4 perioda) ispitivanje bioraspoloživosti jednom dozom u uvjetima natašte između ispitivanog i referentnog lijeka s periodom ispiranja od 5 dana uz dodatne uvjete višednevnog pretretmana inhibitorima protonske pumpe u skladu s *product-specific* smjernicom *Dabigatran etexilate product-specific bioequivalence guidance*. U ispitivanju je sudjelovalo 92 zdravih odraslih ispitanika, od kojih je 91 ispitanik završio ispitivanje. U farmakokinetičku i statističku analizu uključeni su svi ispitanici koji su završili ispitivanje.

Uzorci krvi ispitanika uzimani su u odgovarajućim vremenskim razmacima do 48 sati nakon uzimanja lijeka. U uzorcima plazme određivao se slobodni dabigatran (aktivni metabolit). Zabilježena odstupanja od protokola su manja te je dokazano da ne utječu na ishod ispitivanja. 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 $\pm$ SD, $t_{\max}$ (median, raspon), N=181 za ispitivani lijek, N=182 za referentni lijek

Tretman	AUC _{0-t} [ng/ml/h]	AUC _{0-∞} [ng/ml/h]	C _{max} [ng/ml]	t _{max} [h]
Ispitivani lijek	92,40 ($\pm$ 404,84)	948,11 ($\pm$ 411,47)	105,45 ($\pm$ 47,64)	2,25 (1,25 – 4,00)
Referentni lijek	831,83 ($\pm$ 402,99)	858,17 ($\pm$ 407,01)	96,46 ($\pm$ 50,02)	2,50 (1,25 – 5,00)
*Omjer (90% CI)	114,37 % (107,25 – 121,97 %)	114,05 % (107,20 – 121,34 %)	114,14 % (106,90 – 121,88 %)	
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.			

* ln-transformirane vrijednosti

Omjeri geometrijskih sredina s 90%-tnim intervalima pouzdanosti primarnih farmakokinetičkih parametara (AUC_{0-t}, AUC_{0-∞} i C_{max}) ispitivanog i referentnog lijeka nalaze se unutar dopuštenog raspona od 80,00 – 125,00 % te se prema smjernici CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev. 1/ Corr ** može zaključiti da su ispitivani i referentni lijek jačina 150 mg bioekvivalentni nakon jedne doze lijeka natašte.

U svrhu izostavljanja ispitivanja bioekvivalencije (engl. *biowaiver*) za jačinu lijeka od 110 mg dostavljeni su usporedni profili oslobađanja između ispitivanog lijeka jačina 150 mg i 100 mg. Uvjeti u kojima su provedeni usporedni profili oslobađanja su u skladu s regulatornim standardima te su prihvatljivi.

Za usporedne profile oslobađanja u medijima 0,1 M HCl i 0,01 M HCl primijenjena je Weibullova metoda te je potvrđena sličnost oslobađanja, dok je u medijima s pH 4,5 i 6,8 zaključak o sličnosti donesen matematički, temeljem izračuna faktora f₂ (f₂ > 50).

Obzirom da su profili oslobađanja između jačina 110 mg i 150 mg slični u svim ispitivanim medijima, zahtjev za izuzećem od ispitivanja bioekvivalencije (*biowaiver*) je prihvaćen te se rezultati ispitivanja bioekvivalencije provedenog s jačinom lijeka od 150 mg mogu ekstrapolirati na jačinu lijeka od 110 mg.

Za Xsotran 150 mg tvrde kapsule zatraženo je odobrenje na temelju hibridne zakonske osnove s obzirom da je zatražena dodatna indikacija „Primarna prevencija venskih tromboembolijskih događaja (VTE-a) u odraslih bolesnika koji su podvrgnuti elektivnom kirurškom zahvatu

ugradnje totalne endoproteze kuka ili koljena“, koju nema referentni lijek Pradaxa u jačini od 150 mg, već je navedena indikacija uključena samo za niže jačine referentnog lijeka (75 mg i 110 mg). Tijekom ocjene ocijenjeno je da je navedena dodatna indikacija prihvatljiva za jačinu od 150 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 Xsotran.

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 Xsotran 110 mg tvrde kapsule odgovarajuće je farmaceutske kakvoće i generički lijek referentnog lijeka Pradaxa 110 mg tvrde kapsule čija je djelotvornost i sigurnost primjene dokazana. Lijek Xsotran 150 mg tvrde kapsule odgovarajuće je farmaceutske kakvoće i hibrdni lijek referentnog lijeka Pradaxa 150 mg tvrde kapsule čija je djelotvornost i sigurnost primjene dokazana.

Ispitivanjem bioekvivalencije između kapsula lijeka Xsotran i referentnog lijeka (jačine 150 mg) te dodatnim usporednim profilima oslobađanja djelatne tvari iz lijeka (na jačinama 110 mg i 150 mg) potvrđena je bioekvivalentnost lijeka Xsotran 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 Xsotran 110 mg tvrde kapsule i Xsotran 150 mg tvrde kapsule 11. ožujka 2025. godine.