

**Relazione Pubblica di Valutazione**

**RIVASTIGMINA DOC**

Rivastigmina

13,3 mg/24 ore cerotto transdermico

**DOC Generici S.r.l.**

**Numero di AIC: 042456**



**RIASSUNTO DELLA RELAZIONE PUBBLICA DI VALUTAZIONE**

Questa è la sintesi del *Public Assessment Report* (PAR) per RIVASTIGMINA DOC 13,3 mg/24 ore cerotto transdermico. Esso spiega come RIVASTIGMINA DOC nel dosaggio da 13,3 mg/24 ore è stato valutato dalla Commissione Tecnico-Scientifica (CTS) e le sue condizioni di impiego. Non intende fornire consigli pratici su come utilizzare RIVASTIGMINA DOC 13,3 mg/24 ore cerotto transdermico.

Per informazioni pratiche sull'utilizzo di RIVASTIGMINA DOC 13,3 mg/24 ore cerotto transdermico i pazienti devono consultare il foglio illustrativo o contattare il loro medico o il farmacista.

**1) CHE COS’È RIVASTIGMINA DOC 13,3 MG/24 ORE CEROTTO TRANSDERMICO E A COSA SERVE?**

RIVASTIGMINA DOC è un medicinale contenente il principio attivo Rivastigmina e oggetto di questa Relazione Pubblica di Valutazione è il dosaggio da 13,3 mg/24 ore per cerotto transdermico.

RIVASTIGMINA DOC è indicato per il trattamento sintomatico della demenza di Alzheimer da lieve a moderatamente grave.  
Sul sito dell’Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) (https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/bancadatifarmaci/home) è possibile consultare il Riassunto delle caratteristiche del prodotto e il foglio illustrativo di RIVASTIGMINA DOC 13,3 mg/24 ore cerotto transdermico.

**2) COME È PRESCRITTO/USATO RIVASTIGMINA DOC 13,3 MG/24 ORE CEROTTO TRANSDERMICO?**RIVASTIGMINA DOC 13,3 mg/24 ore cerotto transdermico è un medicinale soggetto a ricetta medica limitativa (RRL), su prescrizione di centri ospedalieri o di specialisti neurologo, geriatra, psichiatra.  
Il trattamento deve essere iniziato e controllato da un medico esperto nella diagnosi e terapia della demenza di Alzheimer. La diagnosi deve essere effettuata in accordo con le attuali linee guida. Come per ogni trattamento iniziato in pazienti con demenza, la terapia con rivastigmina deve essere iniziata solo se sono disponibili le persone che assistono abitualmente il paziente che somministrino e controllino regolarmente il trattamento.   
I cerotti transdermici devono essere applicati una volta al giorno su una parte pulita, asciutta, priva di peli, intatta e sana della cute della schiena (parte superiore o inferiore), della parte superiore del braccio o del torace, in una posizione in cui non sfreghi contro abiti stretti. Non si raccomanda l’applicazione del cerotto transdermico alla coscia o all’addome a causa della ridotta biodisponibilità della rivastigmina osservata quando il cerotto transdermico è applicato a queste aree del corpo.  
Il cerotto transdermico non deve essere applicato su cute arrossata, irritata o con ferite. Per minimizzare i rischi potenziali di irritazione cutanea, per 14 giorni deve essere evitata la ri-applicazione nello stesso punto.

Maggiori dettagli sulla sicurezza d’uso di RIVASTIGMINA DOC nel dosaggio da 13,3 mg/24 ore, sono riportati nel foglio illustrativo (<https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/bancadatifarmaci>).

**3) COME FUNZIONA RIVASTIGMINA DOC 13,3 MG/24 ORE CEROTTO TRANSDERMICO?**

RIVASTIGMINA DOC, il cui codice ATC è N06DA03, contiene il principio attivo rivastigmina. La rivastigmina è un inibitore dell’acetil- e butirrilcolinesterasi di tipo carbamidico, che facilita la neurotrasmissione colinergica rallentando l’inattivazione dell’acetilcolina rilasciata dai neuroni colinergici funzionalmente integri.   
  
**4) COME È STATO STUDIATO RIVASTIGMINA DOC 13,3 MG/24 ORE CEROTTO TRANSDERMICO?**Poiché RIVASTIGMINA DOC 13,3 mg/24 ore cerotto transdermico è un medicinale generico, sono state presentate prove cliniche per determinare la bioequivalenza rispetto al medicinale di riferimento Exelon. Due medicinali sono bioequivalenti quando producono gli stessi livelli di principio attivo nell’organismo.

**5) QUAL È IL RAPPORTO BENEFICIO/RISCHIO DI RIVASTIGMINA DOC 13,3 MG/24 ORE CEROTTO TRANSDERMICO?**

RIVASTIGMINA DOC 13,3 mg/24 ore cerotto transdermico è un medicinale generico, pertanto i suoi benefici e rischi sono sovrapponibili a quelli del medicinale di riferimento.

**6) PERCHE’ RIVASTIGMINA DOC 13,3 MG/24 ORE CEROTTO TRANSDERMICO** **È STATO APPROVATO?**

La Commissione Tecnico-Scientifica (CTS), nella riunione del 6, 7 e 8 novembre 2019, ha concluso che, conformemente ai requisiti della normativa vigente, i benefici di RIVASTIGMINA DOC 13,3 mg/24 ore cerotto transdermico sono superiori ai rischi individuati. La CTS ha, inoltre, definito le modalità di prescrizione di cui al punto 2) di questo Riassunto e la classe di rimborsabilità del medicinale (classe A, Determina n. DG 856/2020 - GU Serie generale - n. 210 del 24 agosto 2020).

**7) QUALI MISURE SONO STATE PRESE PER ASSICURARE LA SICUREZZA E L’EFFICACIA NELL’USO DI RIVASTIGMINA DOC 13,3 MG/24 ORE CEROTTO TRANSDERMICO?**

Il titolare dell’autorizzazione all’immissione in commercio (AIC) ha presentato un Piano di Gestione del Rischio, in accordo con quanto richiesto dalla Direttiva 2001/83/CE e successivi emendamenti, descrivendo le attività di Farmacovigilanza e gli interventi finalizzati ad identificare, caratterizzare, prevenire o minimizzare i rischi correlati a RIVASTIGMINA DOC.

**8) ALTRE INFORMAZIONI RELATIVE A RIVASTIGMINA DOC 13,3 MG/24 ORE CEROTTO TRANSDERMICO**

Il **7 agosto 2020** l’AIFA ha rilasciato l’autorizzazione all’immissione in commercio di RIVASTIGMINA DOC nel dosaggio di 13,3 mg/24 ore cerotto transdermico.

La Relazione Pubblica di Valutazione completa segue questo Riassunto e prende in considerazione unicamente il dosaggio da 13,3 mg/24 ore, oggetto dell’ultima autorizzazione.

Per maggiori informazioni riguardo il trattamento con RIVASTIGMINA DOC 13,3 mg/24 ore cerotto transdermico si può leggere il foglio illustrativo (<https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/bancadatifarmaci>) o contattare il medico o il farmacista.

Questo riassunto è stato redatto in data 04/12/2020.



**RELAZIONE PUBBLICA DI VALUTAZIONE**

**INDICE**

1. **INTRODUZIONE**
2. **ASPETTI DI QUALITA’**
3. **ASPETTI NON CLINICI**
4. **ASPETTI CLINICI**
5. **CONSULTAZIONE SUL FOGLIO ILLUSTRATIVO**
6. **CONCLUSIONI, VALUTAZIONE DEL RAPPORTO BENEFICIO/RISCHIO E RACCOMANDAZIONI**
7. **INTRODUZIONE**

Sulla base dei dati di qualità, sicurezza ed efficacia, l’AIFA ha rilasciato a DOC Generici S.r.l. l’autorizzazione all’immissione in commercio (AIC) per il medicinale RIVASTIGMINA DOC, nel dosaggio da 13,3 mg/24 ore, il 7 agosto 2020.

RIVASTIGMINA DOC 13,3 mg/24 ore cerotto transdermico è un medicinale soggetto a ricetta medica limitativa (RRL), su prescrizione di centri ospedalieri o di specialisti neurologo, geriatra, psichiatra.

La domanda della Ditta Titolare per la richiesta dell’Autorizzazione all’Immissione in Commercio (AIC) del medicinale RIVASTIGMINA DOC nel dosaggio da 13,3 mg/24 ore, oggetto dell’ultima autorizzazione, è stata presentata ai sensi dell’art.10(1) della Direttiva 2001/83/EU s.m.i.

RIVASTIGMINA DOC, il cui codice ATC è N06DA03, contiene il principio attivo rivastigmina. La rivastigmina è un inibitore dell’acetil- e butirrilcolinesterasi di tipo carbamidico, che facilita la neurotrasmissione colinergica rallentando l’inattivazione dell’acetilcolina rilasciata dai neuroni colinergici funzionalmente integri.

RIVASTIGMINA DOC è indicato per il trattamento sintomatico della demenza di Alzheimer da lieve a moderatamente grave.

A supporto della richiesta di AIC di RIVASTIGMINA DOC nel dosaggio da 13,3 mg/24 ore, è stato condotto uno studio di bioequivalenza che ha confrontato il profilo farmacocinetico del medicinale test RIVASTIGMINA DOC nel dosaggio da 13,3 mg/24 ore e quelli del medicinale di riferimento Exelon autorizzato in Italia.

Le officine coinvolte nella produzione sono conformi alle line guida di Buona Pratica di Fabbricazione (*Good Manufacturing Practice* - GMP). Le autorità regolatore competenti hanno rilasciato i certificati GMP per i siti di produzione sul territorio dell’Unione Europea.

Il sistema di Farmacovigilanza descritto dal titolare dell’AIC è conforme ai requisiti previsti dalla normativa corrente. È stato presentato un Piano di gestione del rischio (*Risk Management Plan* – RMP) accettabile.

Il titolare di AIC ha presentato una adeguata giustificazione per la mancata presentazione della Valutazione del Rischio ambientale; questo approccio è accettabile in quanto RIVASTIGMINA DOC 13,3 mg/24 ore cerotto transdermico contiene un principio attivo noto presente in medicinali autorizzati; inoltre, non sono presenti componenti geneticamente modificati; il metodo di produzione e la formulazione del medicinale non presentano problematiche di carattere ambientale.

1. **ASPETTI DI QUALITA’**

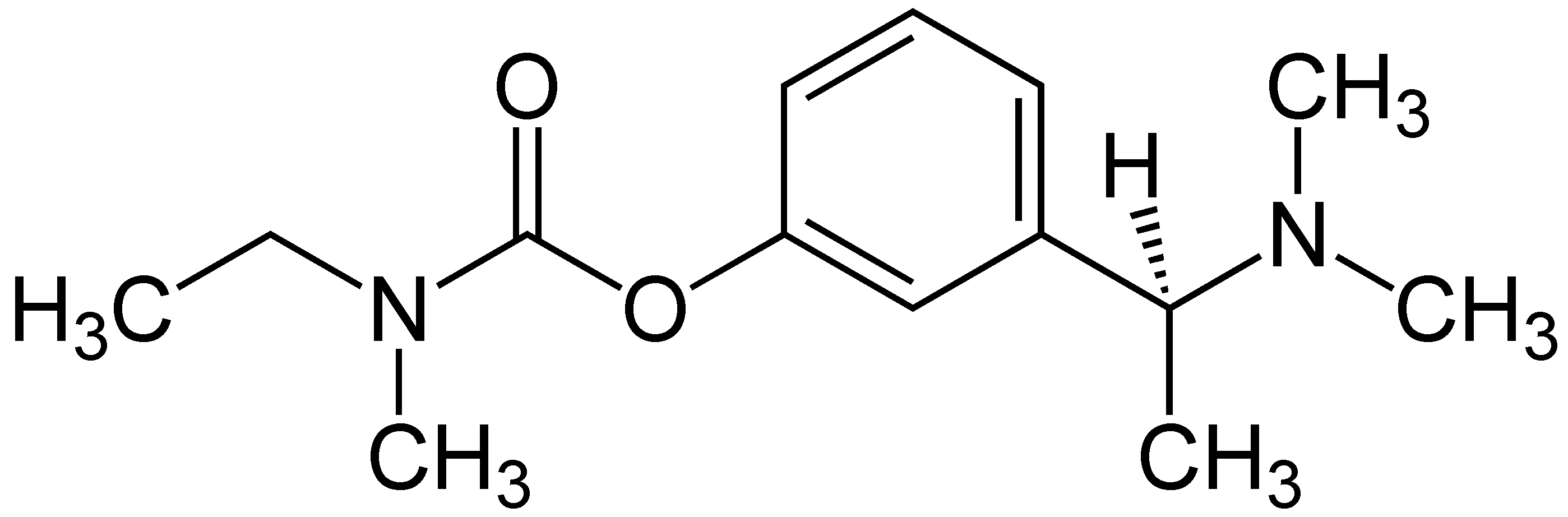
**II.1.a PRINCIPIO ATTIVO**

INN: rivastigmine

Nome chimico:

3-[(1*S*)-1-(Dimethylamino)ethyl]phenyl ethyl(methyl)carbamate.

Struttura:

****

Formula molecolare: C14H22N2O2

Peso molecolare: 250.3

Aspetto: liquido igroscopico, viscoso, limpido, incolore o giallo o leggermente marrone

Solubilità: leggermente solubile in acqua, molto solubile in etanolo anidro e in eptano.

Potere ottico specifico (sostanza secca): tra -44.0°C e -38.0°C

Il principio attivo Rivastigmina è presente in Farmacopea Europea e il Direttorato Europeo per la Qualità dei Medicinali (*European Directorate for Quality of Medicinals* – EDQM) ha rilasciato ai produttori proposti il certificato di conformità alla Farmacopea Europea.

Tutti gli aspetti di produzione e controllo sono coperti dal certificato di conformità alla Farmacopea Europea.

**II.2 PRODOTTO FINITO**

**Descrizione e composizione**

RIVASTIGMINA DOC oggetto dell’ultima autorizzazione è disponibile come cerotto transdermico nel dosaggio di 13,3 mg/24 ore.

Gli eccipienti utilizzati nella formulazione oggetto dell’ultima autorizzazione, sono conformi alla relativa monografia di Farmacopea Europea ad eccezione degli eccipienti film di poliestere, film di poliestere fluoro-rivestito, adesivo acrilico Duro-Tak 87-235A, copolimero acrilato poly(butil metacrilat-co-metil metacrilato) (80:20) Plastoid B, adesivo siliconico Bio-PSA 7-4302 e dei componenti dell’inchiostro nero da stampa per i quali il produttore ha proposto specifiche di controllo accettabili.  
Nessun eccipiente è ottenuto da organismi geneticamente modificati; non sono presenti eccipienti mai utilizzati nell’uomo.

**Sviluppo farmaceutico**

Sono stati forniti dettagli dello sviluppo farmaceutico e questi sono stati ritenuti soddisfacenti.

**Produzione**

Sono stati forniti una descrizione del metodo di produzione e la relativa flow-chart.

I controlli effettuati nel corso della produzione sono appropriati per la natura del medicinale e del metodo di produzione. Sono stati forniti, inoltre, dati soddisfacenti relativi alla convalida del metodo di produzione.

**Specifiche del prodotto finito**

Sono state fornite adeguate specifiche di controllo per il prodotto finito al rilascio e alla fine della validità. I metodi analitici sono stati descritti e adeguatamente convalidati. Sono stati forniti, inoltre, dati analitici per il prodotto finito: questi dati dimostrano che i lotti prodotti sono in accordo alle specifiche proposte.

**Contenitore**

RIVASTIGMINA DOC 13,3 mg/24 ore è disponibile in confezioni da 30 cerotti transdermici confezionati singolarmente in bustine a prova di bambino sigillate a caldo in materiale multilaminato composto da carta/polietilene tereftalato (PET)/alluminio/poliacrilonitrile (PAN).

Sono state fornite specifiche e certificati analitici per tutti i componenti del confezionamento primario, che è adeguato per il medicinale.

**Stabilità**

Studi di stabilità sul prodotto finito sono stati condotti in accordo alle correnti linee guida e i risultati sono entro i limiti delle specifiche autorizzate. Sulla base di questi risultati, è stato autorizzato un periodo di validità di 2 anni, con l’indicazione di conservare il medicinale nella confezione originale per proteggerlo dalla luce e di tenere il cerotto transdermico nella bustina fino al momento dell’utilizzo.

**II.3 Discussione sugli aspetti di qualità**

Tutte le criticità evidenziate nel corso della valutazione sono state risolte e la qualità di RIVASTIGMINA DOC è considerata adeguata. Non ci sono obiezioni per l’approvazione di RIVASTIGMINA DOC nel dosaggio di 13,3 mg/24 ore dal punto di vista chimico-farmaceutico.

1. **ASPETTI NON CLINICI**

Non sono stati condotti specifici studi non clinici, in quanto RIVASTIGMINA DOC contiene un principio attivo noto: questo approccio è accettabile poichè il medicinale di riferimento Exelon è autorizzato in Italia da oltre dieci anni. Non ci sono obiezioni per l’approvazione dal punto di vista non clinico.

1. **ASPETTI CLINICI**

Ad eccezione che per lo studio di bioequivalenza, non sono stati condotti ulteriori studi clinici, in quanto RIVASTIGMINA DOC 13,3 mg/24 ore cerotto transdermico contiene un principio attivo noto: questo approccio è accettabile poiché il medicinale di riferimento Exelon è autorizzato in Italia da oltre dieci anni.

**Posologia e modalità di somministrazione**

Le informazioni sulla posologia e sulle modalità di somministrazione sono riportate nel Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto pubblicato sul sito dell’Agenzia Italiana del Farmaco - AIFA (<https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/bancadatifarmaci/home>

**Tossicologia**

La tossicologia della rivastigmina è ben conosciuta; non è stato necessario presentare ulteriori dati.

**Farmacologia clinica**

La farmacologia clinica della rivastigmina è ben conosciuta. RIVASTIGMINA DOC 13,3 mg/24 ore cerotto transdermico contiene un principio attivo noto presente nel medicinale di riferimento Exelon autorizzato in Italia da più di dieci anni. Fatta eccezione dello studio di bioequivalenza, non sono stati condotti nuovi studi clinici di farmacodinamica e farmacocinetica, in quanto RIVASTIGMINA DOC contiene un principio attivo noto e presente nel medicinale di riferimento Exelon autorizzato in Italia da più di 10 anni.

**Studio di bioequivalenza**

La richiesta di AIC è supportata da uno studio di bioequivalenza che ha confrontato i profili farmacocinetici di RIVASTIGMINA DOC 13,3 mg/24 ore cerotto transdermico e quelli del medicinale di riferimento Exelon.

Tale studio è stato condotto con l’obiettivo di determinare la biodisponibilità e valutare la bioequivalenza tra cerotti di RIVASTIGMINA DOC e quelli del prodotto di riferimento Exelon, oltre alla tollerabilità locale, l’adesività del cerotto e la sicurezza come obiettivi secondari.

Gli studi sono caratterizzati da un appropriato disegno e sono stati condotti in accordo alla linea guida EMA/CPMP/EWP/280/96 Corr1, che detta requisiti specifici per cerotti transdermici, e ai principi GCP.

Sono stati forniti certificati analitici per medicinale test e medicinale di riferimento.

Il disegno di studio utilizzato, in aperto, randomizzato, cross over, è appropriato considerate le caratteristiche farmacocinetiche del principio attivo.

I risultati ottenuti nello studio di bioequivalenza sono riportati nella tabella seguente.

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **RIVASTIGMINA DOC 13,3 MG/24 ORE CEROTTO TRANSDERMICO** | | |
| **Parametro** | **T/R Ratio** | **90% C.I.** |
| **AUC0-t** | 104.70 | 99.70-109.96 |
| **partialAUC**  **(ng/ml･h)** | 104.63 | 99.13-110.43 |
| **AUC0-**∞ | 104.65 | 99.67-109.87 |
| **Cmax** | 104.53 | 98.88-110.51 |

*Conclusioni sulla bioequivalenza*

I risultati degli studi di bioequivalenza mostrano che gli intervalli di confidenza dei parametri farmacocinetici primari cadono nel range di accettabilità di 80-125%, in accordo con le linee guida correnti.

Tollerabilità locale

Gli eventi maggiormente osservati durante lo studio della tollerabilità locale sono stati eritema ed edema, i quali sono stati generalmente lievi o in rari casi moderati. Sono state osservate piccole fessurazioni in un soggetto trattato con RIVASTIGMINA DOC 13,3 mg/24 ore cerotto transdermico. Sono stati osservati solo cinque casi di lievissimo prurito.

Adesività del cerotto

L'adesività del cerotto è stata valutata immediatamente dopo l'applicazione e a tempi definiti dopo l'applicazione mediante l'uso del punteggio a 7 punti che è raccomandato dalla linea guida in materia.

Infine l'esenzione dalla conduzione dello studio a dose multipla per il dosaggio 13,3 mg/24 ore. si ritiene accettabile sulla base del mancato accumulo già dimostrato per rivastigmina 9,5 mg/24 ore in uno studio a dose ripetuta, e sulla base dei dati di letteratura.

**Efficacia e sicurezza clinica**

Non sono stati presentati nuovi dati di efficacia e sicurezza clinica: il profilo di sicurezza e l’efficacia del principio attivo di RIVASTIGMINA DOC è ben conosciuto.

**Piano di Valutazione del Rischio (*Risk Management Plan* - RMP)**

È stato presentato un RMP in accordo a quanto previsto dalla Direttiva 2001/83/EU s.m.i. che descrive le attività di farmacovigilanza e gli interventi definiti al fine di identificare, caratterizzare, prevenire o minimizzare i rischi collegati all’uso di RIVASTIGMINA DOC. Il riassunto delle problematiche di sicurezza è riportato nella tabella seguente.

|  |  |
| --- | --- |
| Riassunto delle problematiche di sicurezza | |
| Importanti rischi identificati | * Sintomi gastrointestinali (nausea, vomito e diarrea) * Peggioramento dei sintomi motori associati alla malattia di Parkinson * Aritmie cardiache * Esacerbazione di asma e BPCO * Reazioni cutanee e irritazione al sito di applicazione * Ipertensione * Ulcerazione gastrointestinale, emorragia e perforazione * Convulsioni * Allucinazioni * Sincope e perdita di coscienza * Errori di utilizzo * Utilizzo improprio * Disturbi epatici * Reazioni cutanee severe (reazioni bollose) |
| Importanti rischi potenziali | * Eventi cerebrovascolari * Infezioni polmonari * Infarto del miocardio * Morte |
| Informazioni mancanti | Nessuna |

Azioni routinarie di farmacovigilanza e di minimizzazione del rischio sono proposte per tutte le problematiche di sicurezza. Oltre le misure previste nel Riassunto delle caratteristiche del prodotto non sono previste attività addizionali di minimizzazione del rischio.

**Conclusioni**

Per la richiesta di AIC di RIVASTIGMINA DOC 13,3 mg/24 ore cerotto transdermico sono state presentate sufficienti informazioni cliniche. Il rapporto beneficio/rischio di RIVASTIGMINA DOC 13,3 mg/24 ore cerotto transdermico è considerato favorevole dal punto di vista clinico.

1. **CONSULTAZIONE SUL FOGLIO ILLUSTRATIVO**

Il foglio illustrativo è stato sottoposto al test di leggibilità in accordo ai requisiti dell’art. 59(3) e 61(1) della direttiva 2001/83/EU s.m.i. i risultati del test hanno dimostrato che il foglio illustrativo corrisponde ai criteri imposti dalla linea guida sulla leggibilità di etichetta e foglio illustrativo dei medicinali per uso umano.

1. **CONCLUSIONI, VALUTAZIONE DEL RAPPORTO BENEFICIO/RISCHIO E RACCOMANDAZIONI**

La qualità di RIVASTIGMINA DOC, nel dosaggio di 13,3 mg/24 ore, è accettabile e non sono state rilevate criticità da un punto di vista non clinico e clinico. Il rapporto beneficio/rischio è considerato positivo.

Il riassunto delle caratteristiche del prodotto, il foglio illustrativo e le etichette sono in linea con le correnti linee guida. Questi documenti possono essere consultati sul sito istituzionale di AIFA (<https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/bancadatifarmaci>).