

**Relazione Pubblica di Valutazione**

**RIVAROXABAN VI.REL PHARMA**

(Rivaroxaban)

**Ditta**

**VI.REL PHARMA S.r.l.**

**Numero di AIC: 045234**

**RIASSUNTO DELLA RELAZIONE PUBBLICA DI VALUTAZIONE**

Questa è la sintesi del *Public Assessment Report* (PAR) per RIVAROXABAN VI.REL PHARMA. Esso spiega come RIVAROXABAN VI.REL PHARMA è stato valutato dalla Commissione Tecnico-Scientifica (CTS) e le sue condizioni di impiego. Non intende fornire consigli pratici su come utilizzare RIVAROXABAN VI.REL PHARMA.

Per informazioni pratiche sull'utilizzo di RIVAROXABAN VI.REL PHARMA i pazienti devono consultare il foglio illustrativo o contattare il loro medico o il farmacista.

**1) CHE COS’È RIVAROXABAN VI.REL PHARMA E A COSA SERVE?**

RIVAROXABAN VI.REL PHARMA è un medicinale contenente il principio attivo rivaroxaban ed è disponibile in compresse rivestite con film contenenti 2,5 mg, 10 mg, 15 mg e 20 mg di principio attivo.

RIVAROXABAN VI.REL PHARMA è un “medicinale generico”, cioè è analogo ad un “medicinale di riferimento”, Xarelto già autorizzato in Italia con una procedura centralizzata. L’*European* *Public Assessment Report* (EPAR) di Xarelto può essere consultato sul sito dell’Agenzia Europea dei medicinali (*European Medicinal Agency* – EMA) (<http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/landing/epar_search.jsp&mid>).

RIVAROXABAN VI.REL PHARMA 2,5 mg compresse rivestite con film si usa perché:

* le è stata diagnosticata una sindrome coronarica acuta (un insieme di condizioni che include attacco di cuore e angina instabile, una forma grave di dolore toracico) ed è stato riscontrato un aumento di alcuni marcatori cardiaci negli esami del sangue.

Negli adulti, RIVAROXABAN VI.REL PHARMA riduce il rischio di un altro attacco di cuore o il rischio di morire a causa di una malattia correlata al cuore o ai vasi sanguigni.

RIVAROXABAN VI.REL PHARMA non le verrà somministrato da solo. Il medico le prescriverà anche:

* + acido acetilsalicilico (anche noto come aspirina) oppure
  + acido acetilsalicilico più clopidogrel o ticlopidina.

oppure

* le è stato diagnosticato un rischio elevato di formazione di coaguli di sangue a causa di una

malattia delle arterie coronariche o di una malattia delle arterie periferiche che causa dei

sintomi.

RIVAROXABAN VI.REL PHARMA riduce negli adulti il rischio che si formino coaguli (eventi aterotrombotici).

RIVAROXABAN VI.REL PHARMA non le verrà somministrato da solo. Il medico le prescriverà anche acido acetilsalicilico.

RIVAROXABAN VI.REL PHARMA 10 mg compresse rivestite con film è usato negli adulti per:

* prevenire la formazione di coaguli nelle vene dopo un intervento di sostituzione di anca o di ginocchio. Il medico le ha prescritto questo medicinale perché, dopo un intervento chirurgico, aumenta il rischio che nel sangue si formino coaguli.
* trattare i coaguli di sangue nelle vene delle gambe (trombosi venosa profonda) e nei vasi sanguigni dei polmoni (embolia polmonare), e prevenire la ricomparsa di coaguli di sangue nei vasi sanguigni delle gambe e/o dei polmoni.

RIVAROXABAN VI.REL PHARMA 15 mg e 20 mg compresse rivestite con film si usano negli adulti per:

* prevenire la formazione di coaguli nel cervello (ictus) e in altri vasi sanguigni dell’organismo se ha un tipo di ritmo cardiaco irregolare denominato fibrillazione atriale non valvolare.
* trattare i coaguli di sangue nelle vene delle gambe (trombosi venosa profonda) e nei vasi sanguigni dei polmoni (embolia polmonare), e prevenire la ricomparsa di coaguli di sangue nei vasi sanguigni delle gambe e/o dei polmoni.

**2) COME E’ PRESCRITTO/USATO RIVAROXABAN VI.REL PHARMA?**

RIVAROXABAN VI.REL PHARMA 2,5 mg compresse rivestite con film può essere ottenuto solo su prescrizione da parte di centri ospedalieri o di specialisti - cardiologo, angiologo, chirurgo vascolare e cardiochirurgo con ricetta limitativa ripetibile.

RIVAROXABAN VI.REL PHARMA 10 mg compresse rivestite con film può essere ottenuto solo su prescrizione da parte di centri ospedalieri o di specialisti - ortopedico, fisiatra, cardiologo, internista, geriatra, chirurgo vascolare, cardiochirurgo, pneumologo, ematologo che lavora in centri di trombosi ed emostasi con ricetta limitativa ripetibile.

RIVAROXABAN VI.REL PHARMA 15 mg compresse rivestite con film può essere ottenuto solo su prescrizione da parte di centri ospedalieri o di specialisti - neurologo, cardiologo, internista, geriatra, chirurgo vascolare, cardiochirurgo, pneumologo, ematologo che lavora in centri di trombosi ed emostasi con ricetta limitativa ripetibile.

RIVAROXABAN VI.REL PHARMA 20 mg compresse rivestite con film può essere ottenuto solo su prescrizione da parte di centri ospedalieri o di specialisti - neurologo, cardiologo, internista, geriatra, chirurgo vascolare, cardiochirurgo, pneumologo, ematologo che lavora in centri di trombosi ed emostasi con ricetta limitativa ripetibile.

La quantità di medicinale da utilizzare è stabilita dal medico in relazione al tipo di indicazione e allo stato del paziente.

La dose raccomandata è una compressa di RIVAROXABAN VI.REL PHARMA da 2,5 mg due volte al giorno, somministrata sempre alla stessa ora del giorno.

La dose raccomandata è una compressa di RIVAROXABAN VI.REL PHARMA da 10 mg una volta al giorno.

La dose raccomandata è una compressa di RIVAROXABAN VI.REL PHARMA da 15 mg una o due volte al giorno.

La dose raccomandata è una compressa di RIVAROXABAN VI.REL PHARMA da 20 mg una volta al giorno.

Nei pazienti con problemi al rene il dosaggio può essere più basso.

Questo medicinale non è raccomandato nella popolazione pediatrica in quanto non sono disponibili dati sull’uso in questa fascia di età.

La compressa deve essere ingerita intera preferibilmente con un po’ d’acqua indipendentemente dai pasti.

Se si ha difficoltà a deglutire la compressa intera, le compresse possono essere frantumate e mescolate con un po’ d’acqua o come purea di mele immediatamente prima dell’assunzione.

Se necessario, il medico può somministrare la compressa frantumata attraverso un tubo inserito nello stomaco.

**3) COME FUNZIONA RIVAROXABAN VI.REL PHARMA ?**

RIVAROXABAN VI.REL PHARMA, il cui codice ATC è B01AF01 contiene il principio attivo rivaroxaban che appartiene al gruppo di medicinali chiamati agenti antitrombotici*.* La sua azione è dovuta al blocco del fattore della coagulazione (Fattore Xa) e quindi alla riduzione della tendenza del sangue a formare coaguli.

**4) COME È STATO STUDIATO RIVAROXABAN VI.REL PHARMA ?**

Poiché RIVAROXABAN VI.REL PHARMA è un medicinale generico, è stato sufficiente effettuare prove cliniche per determinarela bioequivalenza rispetto al medicinale di riferimento Xarelto. Due medicinali sono bioequivalenti quando producono gli stessi livelli di principio attivo nell’organismo.

**5) QUAL È IL RAPPORTO BENEFICIO/RISCHIO DI RIVAROXABAN VI.REL PHARMA ?**

RIVAROXABAN VI.REL PHARMA è un medicinale generico ed è bioequivalente al medicinale di riferimento; pertanto, i suoi benefici e rischi sono sovrapponibili a quelli del medicinale di riferimento.

**6) PERCHE’ RIVAROXABAN VI.REL PHARMA E’ STATO APPROVATO?**

La Commissione Tecnico-Scientifica (CTS), nella riunione del*14, 15, e 16 Gennaio 2019 (Verbale CTS n*. 5), ha concluso che, conformemente ai requisiti della normativa vigente, come nel caso del medicinale di riferimento Xarelto, i benefici di RIVAROXABAN VI.REL PHARMA fossero superiori ai rischi individuati. La CTS nella riunione del *09, 10, 11, 12 giugno 2020 (Verbale CTS n. 25*) ha, inoltre, definito le modalità di prescrizione di cui al punto 2) di questo Riassunto e la classe di rimborsabilità del medicinale (classificazione provvisoria Cnn).

**7) QUALI MISURE SONO STATE PRESE PER ASSICURARE LA SICUREZZA E L’EFFICACIA NELL’USO DI RIVAROXABAN VI.REL PHARMA?**

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 RIVAROXABAN VI.REL PHARMA.

**8) ALTRE INFORMAZIONI RELATIVE A RIVAROXABAN VI.REL PHARMA**

Il **28/09/2020** l’AIFA ha rilasciato l’autorizzazione all’immissione in commercio di RIVAROXABAN VI.REL PHARMA.

La Relazione Pubblica di Valutazione completa segue questo Riassunto.

Per maggiori informazioni riguardo il trattamento con RIVAROXABAN VI.REL PHARMA 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 09/12/2020.

**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 VI.REL PHARMA S.r.l. l’autorizzazione all’immissione in commercio (AIC) per il medicinale RIVAROXABAN VI.REL PHARMA il **28/09/2020.**

RIVAROXABAN VI.REL PHARMA 2,5 mg compresse rivestite con film può essere ottenuto solo su prescrizione da parte di centri ospedalieri o di specialisti - cardiologo, angiologo, chirurgo vascolare e cardiochirurgo con ricetta limitativa ripetibile.

RIVAROXABAN VI.REL PHARMA 10 mg compresse rivestite con film può essere ottenuto solo su prescrizione da parte di centri ospedalieri o di specialisti - ortopedico, fisiatra, cardiologo, internista, geriatra, chirurgo vascolare, cardiochirurgo, pneumologo, ematologo che lavora in centri di trombosi ed emostasi con ricetta limitativa ripetibile.

RIVAROXABAN VI.REL PHARMA 15 mg compresse rivestite con film può essere ottenuto solo su prescrizione da parte di centri ospedalieri o di specialisti - neurologo, cardiologo, internista, geriatra, chirurgo vascolare, cardiochirurgo, pneumologo, ematologo che lavora in centri di trombosi ed emostasi con ricetta limitativa ripetibile.

RIVAROXABAN VI.REL PHARMA 20 mg compresse rivestite con film può essere ottenuto solo su prescrizione da parte di centri ospedalieri o di specialisti - neurologo, cardiologo, internista, geriatra, chirurgo vascolare, cardiochirurgo, pneumologo, ematologo che lavora in centri di trombosi ed emostasi con ricetta limitativa ripetibile.

Questa procedura è stata presentata ai sensi dell’art. 10.1 della Direttiva 2001/83/EU s.m.i.

RIVAROXABAN VI.REL PHARMA è un medicinale contenente un principio attivo rivaroxaban noto e presente nel medicinale di riferimento Xarelto autorizzato in Italia da più di 10 anni.

RIVAROXABAN VI.REL PHARMA, il cui codice ATC è B01AF01, contiene il principio attivo rivaroxaban, un inibitore diretto e altamente selettivo del fattore Xa con biodisponibilità orale.

L’inibizione del fattore Xa interrompe le vie intrinseca ed estrinseca della cascata della coagulazione e inibisce sia la formazione di trombina, sia lo sviluppo di trombi. Rivaroxaban non inibisce la trombina (fattore II attivato) e non ne è stato dimostrato alcun effetto sulle piastrine.

Di seguito le indicazioni terapeutiche di RIVAROXABAN VI.REL PHARMA suddivise per dosaggio.

Rivaroxaban VI.REL PHARMA 2,5 Mg compresse rivestite con film

Rivaroxaban VI.REL PHARMA, somministrato insieme con il solo acido acetilsalicilico (*acetylsalicylic acid*, ASA) o con ASA e clopidogrel o ticlopidina, è indicato per la prevenzione di eventi aterotrombotici in pazienti adulti dopo una sindrome coronarica acuta (SCA) con biomarcatori cardiaci elevati (vedere paragrafi 4.3, 4.4 e 5.1 RCP).

Rivaroxaban VI.REL PHARMA somministrato insieme con acido acetilsalicilico (ASA), è indicato per la prevenzione di eventi aterotrombotici in pazienti adulti, ad alto rischio di eventi ischemici, che presentano coronaropatia (*coronary artery disease*, CAD) o arteriopatia periferica (*peripheral artery disease*, PAD) sintomatica.

Rivaroxaban VI.REL PHARMA 10 mg compresse rivestite con film

Prevenzione del tromboembolismo venoso (TEV) nei pazienti adulti sottoposti a interventi di sostituzione elettiva di anca o di ginocchio.

Trattamento della trombosi venosa profonda (TVP) e dell’embolia polmonare (EP) e prevenzione delle recidive di TVP ed EP nell’adulto. (Vedere paragrafo 4.4 RCP per pazienti EP emodinamicamente instabili.)

Rivaroxaban VI.REL PHARMA 15 mg compresse rivestite con film

Prevenzione dell’ictus e dell’embolia sistemica nei pazienti adulti affetti da fibrillazione atriale non valvolare con uno o più fattori di rischio, come insufficienza cardiaca congestizia, ipertensione, età ≥ 75 anni, diabete mellito, pregresso ictus o attacco ischemico transitorio.

Trattamento della trombosi venosa profonda (TVP) e dell’embolia polmonare (EP) e prevenzione delle recidive di TVP ed EP nell’adulto. (Vedere paragrafo 4.4 RCP per pazienti EP emodinamicamente instabili)

Rivaroxaban VI.REL PHARMA 20 mg compresse rivestite con film

Prevenzione dell’ictus e dell’embolia sistemica nei pazienti adulti affetti da fibrillazione atriale non valvolare con uno o più fattori di rischio, come insufficienza cardiaca congestizia, ipertensione, età ≥ 75 anni, diabete mellito, pregresso ictus o attacco ischemico transitorio.

Trattamento della trombosi venosa profonda (TVP) e dell’embolia polmonare (EP) e prevenzione delle recidive di TVP ed EP nell’adulto. (Vedere paragrafo 4.4 RCP per pazienti EP emodinamicamente instabili).

La richiesta di AIC è supportata da tre studi di bioequivalenza che hanno confrontato i profili farmacocinetici del medicinale test RIVAROXABAN VI.REL PHARMA e quelli del medicinale di riferimento Xarelto autorizzato in Italia. La bioequivalenza è stata valutata con i dosaggi da 2.5mg , 10 mg, 20 mg ed è stato accettato un approccio di estrapolazione (biowaiver) per il dosaggio da 15 mg.

Gli studi di bioequivalenza sono stati condotti in conformità alle linee guida di Buona Pratica Clinica (*Good Clinical Practice* - GCP).

Le officine coinvolte nella produzione sono conformi alle linee guida di Buona Pratica di Fabbricazione (*Good Manufacturing Practice* - GMP). Le autorità regolatorie 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 della non presentazione della Valutazione del Rischio ambientale; questo approccio è accettabile in quanto RIVAROXABAN VI.REL PHARMA 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 PRINCIPIO ATTIVO RIVAROXABAN**

*Il principio attivo è prodotto da due differenti produttori*

Nome chimico:5-cloro-N-{[(5 S)-2-oxo-3-[4-(3-oxomorpholin-4-yl) phenyl]1,3 - oxazolidin-5-yl]methyl} t

hiophene-2-carboxamide

Struttura:

******

Formula molecolare: C19H18ClN3O5S2

Peso molecolare: 435.89 g/mol

CAS: [366789-02-8]

Aspetto: polvere di colore bianco o giallognolo

Solubilità: insolubile in acetone, praticamente insolubile in metanolo e in acqua, molto poco solubile in tetraidrofurano, poco solubile in acetonitrile e acido acetico glaciale, solubile in N,N-dimetilformammide e dimetilsolfossido.

Il principio attivo non è presente in Farmacopea Europea; i due produttori hanno presentato un ASMF.

La sintesi del principio attivo è stata adeguatamente descritta a partire da idonei materiali di partenza; sono utilizzati appropriati controlli di processo e intermedi di sintesi.

I materiali e i reagenti utilizzati nella sintesi sono di qualità adeguata.

I materiali, gli intermedi, i reagenti utilizzati nella sintesi non sono di origine umana, biologica o geneticamente modificata. Sono state fornite prove adeguate della struttura isolata. Tutte le potenziali impurezze note sono state identificate e caratterizzate.

Le specifiche del principio attivo sono appropriate e controllate con metodi analitici adeguatamente convalidati. Sono stati forniti certificati analitici che confermano la qualità del principio attivo.

Il principio attivo è confezionato in un adeguato contenitore, per il quale sono stati forniti specifiche e certificati analitici. Il confezionamento primario proposto per il commercio dai due produttori è costituito da materiale di sufficiente qualità: sacchi doppi in polietilene contenuti in fusti in polietilene o da un sacco trasparente di polietilene a bassa densità, legato con uno strip (questo sacco è posto all'interno di una busta di polietilene a bassa densità di colore nero legata con uno strip; questa doppia busta in polietilene è inserita all'interno di una tripla busta laminata e sigillata; la sacca tripla laminata è posta all'interno di un contenitore in HDPE).

Sono stati forniti adeguati studi di stabilità per il principio attivo conservato nei confezionamenti proposti per il commercio dai due produttori. Sulla base di questi dati sono stati approvati per il principio attivo rivaroxaban prodotto dal I produttore un periodo di retest di 36 mesi e per rivaroxaban prodotto dal II produttore un periodo di retest di 60 mesi senza alcuna particolare condizione di conservazione.

**II.2 PRODOTTO FINITO**

**Descrizione e composizione**

RIVAROXABAN VI.REL PHARMA è disponibile in compresse rivestite con film contenenti 2,5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg di principio attivo.

Gli eccipienti di RIVAROXABAN VI.REL PHARMA 2,5 mg in compresse rivestite con film sono:

Nucleo della compressa

Cellulosa microcristallina

Croscarmellosa sodica

Lattosio monoidrato

Sodio laurilsolfato

Magnesio stearato

Idrossipropilmetil cellulosa

Pellicola di rivestimento

Macrogol 3350

Ipromellosa

Titanio diossido (E 171)

Ossido di ferro giallo (E 172)

Gli eccipienti di RIVAROXABAN VI.REL PHARMA 10 mg in compresse rivestite con film sono:

Nucleo della compressa

Cellulosa microcristallina

Croscarmellosa sodica

Lattosio monoidrato

Sodio laurilsolfato

Magnesio stearato

Idrossipropilmetil cellulosa

Pellicola di rivestimento

Macrogol 3350

Ipromellosa

Titanio diossido (E171)

Ossido di ferro rosso (E172)

Gli eccipienti di RIVAROXABAN VI.REL PHARMA 15 mg in compresse rivestite con film sono:

Nucleo della compressa

Cellulosa microcristallina

Croscarmellosa sodica

Lattosio monoidrato

Sodio laurilsolfato

Magnesio stearato

Idrossipropilmetil cellulosa

Pellicola di rivestimento

Macrogol 3350

Ipromellosa

Titanio diossido (E171)

Ossido di ferro rosso (E172)

Gli eccipienti di RIVAROXABAN VI.REL PHARMA 20 mg in compresse rivestite con film sono:

Nucleo della compressa

Cellulosa microcristallina

Croscarmellosa sodica

Lattosio monoidrato

Idrossipropilmetil cellulosa

Sodio laurilsolfato

Magnesio stearato

Pellicola di rivestimento

Polivinil alcool parzialmente idrolizzato

Macrogol 3350

Titanio diossido (E 171)

Ossido di ferro rosso (E 172)

Talco

Tutti gli eccipienti sono conformi alla relativa monografia di Farmacopea Europea, ad eccezione della miscela colorante (Opadry) per la quale i produttori hanno proposto specifiche di controllo accettabili.

Il solo eccipiente di originale animale è il lattosio; è stata fornita una dichiarazione che nella sua produzione sono utilizzati animali sani della stessa qualità utilizzata per il consumo umano.

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.

Sono stati forniti dati comparativi relativi al profilo di impurezze rispetto al medicinale di riferimento Xarelto.

I dati sono 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 i diversi dosaggi del prodotto finito: questi dati dimostrano che i lotti prodotti sono in accordo alle specifiche proposte. Sono stati forniti, infine, certificati analitici per gli standard di riferimento utilizzati.

**Contenitore**

RIVAROXABAN VI.REL PHARMA è confezionato in blister di PVC-PVDC/Al.

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 ed i risultati sono entro i limiti delle specifiche autorizzate. Sulla base di questi risultati, è stato autorizzato un periodo di validità di 18 mesi per il dosaggio da 2,5 mg e di 2 anni per i dosaggi da 10 mg, 15 mg, 20 mg senza nessuna condizione particolare di conservazione.

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

Tutte le criticità evidenziate nel corso della valutazione sono state risolte e la qualità di RIVAROXABAN VI.REL PHARMA è considerata adeguata. Non ci sono obiezioni per l’approvazione di RIVAROXABAN VI.REL PHARMA dal punto di vista chimico-farmaceutico.

1. **ASPETTI NON CLINICI**

Non sono stati condotti specifici studi non clinici, in quanto RIVAROXABAN VI.REL PHARMA contiene un principio attivo noto presente nel medicinale di riferimento: questo approccio è accettabile poiché il medicinale di riferimento Xarelto è autorizzato in Italia da oltre 10 anni.

Le proprietà farmacodinamiche, farmacocinetiche e tossicologiche di rivaroxaban sono ben conosciute; pertanto, non sono richiesti ulteriori studi non clinici. Il richiedente l’AIC ha presentato una overview redatta da un esperto qualificato che ha fornito una approfondita rassegna dei dati bibliografici farmacologici, farmacocinetici e tossicologici di rivaroxaban.

Non ci sono obiezioni per l’approvazione dal punto di vista non clinico.

1. **ASPETTI CLINICI**

Di seguito le indicazioni terapeutiche di RIVAROXABAN VI.REL PHARMA suddivise per dosaggio.

Rivaroxaban VI.REL PHARMA 2,5 Mg compresse rivestite con film

Rivaroxaban VI.REL PHARMA, somministrato insieme con il solo acido acetilsalicilico (*acetylsalicylic acid*, ASA) o con ASA e clopidogrel o ticlopidina, è indicato per la prevenzione di eventi aterotrombotici in pazienti adulti dopo una sindrome coronarica acuta (SCA) con biomarcatori cardiaci elevati (vedere paragrafi 4.3, 4.4 e 5.1 RCP).

Rivaroxaban VI.REL PHARMA somministrato insieme con acido acetilsalicilico (ASA), è indicato per la prevenzione di eventi aterotrombotici in pazienti adulti, ad alto rischio di eventi ischemici, che presentano coronaropatia (*coronary artery disease*, CAD) o arteriopatia periferica (*peripheral artery disease*, PAD) sintomatica.

Rivaroxaban VI.REL PHARMA 10 mg compresse rivestite con film

Prevenzione del tromboembolismo venoso (TEV) nei pazienti adulti sottoposti a interventi di sostituzione elettiva di anca o di ginocchio.

Trattamento della trombosi venosa profonda (TVP) e dell’embolia polmonare (EP) e prevenzione delle recidive di TVP ed EP nell’adulto. (Vedere paragrafo 4.4 RCP per pazienti EP emodinamicamente instabili.)

Rivaroxaban VI.REL PHARMA 15 mg compresse rivestite con film

Prevenzione dell’ictus e dell’embolia sistemica nei pazienti adulti affetti da fibrillazione atriale non valvolare con uno o più fattori di rischio, come insufficienza cardiaca congestizia, ipertensione, età ≥ 75 anni, diabete mellito, pregresso ictus o attacco ischemico transitorio.

Trattamento della trombosi venosa profonda (TVP) e dell’embolia polmonare (EP) e prevenzione delle recidive di TVP ed EP nell’adulto. (Vedere paragrafo 4.4 RCP per pazienti EP emodinamicamente instabili)

Rivaroxaban VI.REL PHARMA 20 mg compresse rivestite con film

Prevenzione dell’ictus e dell’embolia sistemica nei pazienti adulti affetti da fibrillazione atriale non valvolare con uno o più fattori di rischio, come insufficienza cardiaca congestizia, ipertensione, età ≥ 75 anni, diabete mellito, pregresso ictus o attacco ischemico transitorio.

Trattamento della trombosi venosa profonda (TVP) e dell’embolia polmonare (EP) e prevenzione delle recidive di TVP ed EP nell’adulto. (Vedere paragrafo 4.4 RCP per pazienti EP emodinamicamente instabili).

**Posologia e modalità di somministrazione**

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

**Tossicologia**

La tossicologia di rivaroxaban è ben conosciuta; non è stato necessario presentare ulteriori dati.

**Farmacologia clinica**

La farmacologia clinica di rivaroxaban è ben conosciuta. RIVAROXABAN VI.REL PHARMA contiene un principio attivo noto presente nel medicinale di riferimento Xarelto autorizzato in Italia da più di 10 anni. Con l’eccezione dello studio di bioequivalenza, non sono stati condotti nuovi studi clinici di farmacodinamica e farmacocinetica, in quanto RIVAROXABAN VI.REL PHARMA contiene un principio attivo noto e presente nel medicinale di riferimento Xarelto autorizzato in Italia da più di 10 anni.

**Studi di bioequivalenza**

La richiesta di AIC è supportata da tre studi di bioequivalenza, condotti con i dosaggi da 2,5 mg, 10 mg e 20 mg, che hanno confrontato i profili farmacocinetici di RIVAROXABAN VI.REL PHARMA e quelli del medicinale di riferimento Xarelto; è stato accettato un approccio di estrapolazione (biowaiver) per il dosaggio da 15 mg.

Gli studi, caratterizzati da un appropriato disegno, sono stato condotti in accordo ai principi GCP.

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

L’utilizzo dei dosaggi da 2,5 mg, 10 mg e 20 mg per gli studi di bioequivalenza è stato opportunamente giustificato. Di seguito i tre studi di bioequivalenza:

1) Protocol CLCD-079-14/Study nr. Rp.14.1613 (Pivotal, fed, 20 mg)

2) Protocol CLCD-080-14/Study nr. Rp.14.1612 (Pivotal, fasting, 10 mg)

3) Protocol CLCD-081-15/Study nr. Rp.15.0709 (Pivotal, fasting, 2.5 mg)

1) Studio di bioequivalenza: Protocol CLCD-079-14/ Study nr. Rp.14.1613 (Pivotal, fed, 20 mg)

Lo studio di bioequivalenza è uno studio comparativo, randomizzato, a dose singola, in aperto, 2-periodi, crossover condotto in 28 volontari adulti sani di sesso femminile e maschile con somministrazione a stomaco pieno. Un soddisfacente periodo di wash-out di 7 giorni è stato previsto tra le somministrazioni in ogni gruppo.

Campioni di sangue sono stati prelevati al tempo zero (pre-dose) e a specificati tempi fino a 48 ore dopo la somministrazione. I livelli plasmatici di rivaroxaban sono stati determinati mediante un metodo analitico LC-MS/MS opportunamente convalidato.

Per rivaroxaban sono state definite le seguenti variabili farmacocinetiche: Cmax, AUC0-t, AUC0-∞, tmax, t½ e AUC estrapolata. La bioequivalenza tra medicinale test e medicinale di riferimento è dimostrata se gli intervalli di confidenza al 90% per la trasformata logaritmica di Cmax e AUC0-t, cadono nel range di accettabilità di 0.80-1.25 (80%-125%).

Risultati

28 volontari sani sono stati arruolati nello studio. 26 soggetti hanno completato la fase clinica e sono stati inclusi nell’analisi farmacocinetica.

*Sicurezza*

Nel corso dello studio non si sono manifestati eventi avversi correlati al trattamento.

*Parametri farmacocinetici*.

La sintesi dei risultati dello studio di bioequivalenza è riportata nella tabella che segue.

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Rivaroxaban 20 mg** | | | | |
| **Studio di BE a stomaco pieno (No. Rp.13.1613)** | | | | |
| **Parametro** | **Test** | **Reference** | **T/R Ratio** | **90% C.I.** |
| **AUC0-t** | 4261.1333 | 4353.2550 | 95.07% | (93.97, 101.03) |
| **Cmax** | 502.9202 | 529.0067 | 97.88% | (89.46, 101.03) |

*Conclusioni sulla bioequivalenza*.

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

2) Studio di bioequivalenza: Protocol CLCD-080-14/ Study nr. Rp.14.1612 (Pivotal, fasting, 10 mg)

Lo studio di bioequivalenza è uno studio comparativo, randomizzato, a dose singola, in aperto, 2-periodi, crossover condotto in 40 volontari adulti sani di sesso femminile e maschile con somministrazione a digiuno. Un soddisfacente periodo di wash-out di 7 giorni è stato previsto tra le somministrazioni in ogni gruppo.

Campioni di sangue sono stati prelevati al tempo zero (pre-dose) e a specificati tempi fino a 48 ore dopo la somministrazione. I livelli plasmatici di rivaroxaban sono stati determinati mediante un metodo analitico LC-MS/MS opportunamente convalidato.

Per rivaroxaban sono state definite le seguenti variabili farmacocinetiche: Cmax, AUC0-t, AUC0-∞, tmax, t½ e AUC estrapolata. La bioequivalenza tra medicinale test e medicinale di riferimento è dimostrata se gli intervalli di confidenza al 90% per la trasformata logaritmica di Cmax e AUC0-t, cadono nel range di accettabilità di 0.80-1.25 (80%-125%).

Risultati

40 volontari sani sono stati arruolati nello studio. 38 soggetti hanno completato la fase clinica e sono stati inclusi nell’analisi farmacocinetica.

*Sicurezza*

Nel corso dello studio, si sono manifestati 2 eventi avversi correlati al trattamento in 3 soggetti. In particolare, sono stati riscontrati mal di testa e aumento della conta degli eosinofili. Non sono stati rilevati eventi avversi gravi.

*Parametri farmacocinetici*.

La sintesi dei risultati dello studio di bioequivalenza è riportata nella tabella che segue.

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Rivaroxaban 10 mg** | | | | |
| **Studio di BE a digiuno (No. Rp.14.1612)** | | | | |
| **Parametro** | **Test** | **Reference** | **T/R Ratio** | **90% C.I.** |
| **AUC0-t** | 1824.8783 | 1853.9538 | 98.43% | (93.02, 104.16) |
| **Cmax** | 212.6658 | 232.4057 | 91.51% | (83.35, 100.46) |

3) Studio di bioequivalenza: Protocol CLCD-081-15/ Study nr. Rp.15.0709 (Pivotal, fasting, 2.5 mg)

Lo studio di bioequivalenza è uno studio comparativo, randomizzato, a dose singola, in aperto, 2-periodi, crossover condotto in 40 volontari adulti sani di sesso femminile e maschile con somministrazione a digiuno. Un soddisfacente periodo di wash-out di 7 giorni è stato previsto tra le somministrazioni in ogni gruppo.

Campioni di sangue sono stati prelevati al tempo zero (pre-dose) e a specificati tempi fino a 48 ore dopo la somministrazione. I livelli plasmatici di rivaroxaban sono stati determinati mediante un metodo analitico LC-MS/MS opportunamente convalidato.

Per rivaroxaban sono state definite le seguenti variabili farmacocinetiche: Cmax, AUC0-t, AUC0-∞, tmax, t½ e AUC estrapolata. La bioequivalenza tra medicinale test e medicinale di riferimento è dimostrata se gli intervalli di confidenza al 90% per la trasformata logaritmica di Cmax e AUC0-t, cadono nel range di accettabilità di 0.80-1.25 (80%-125%).

Risultati

40 volontari sani sono stati arruolati nello studio. 39 soggetti hanno completato la fase clinica e sono stati inclusi nell’analisi farmacocinetica.

*Sicurezza*

Nel corso dello studio, si è manifestato 1 evento avverso correlato al trattamento in 1 soggetti In particolare, è stata riscontrata febbre. Non sono stati rilevati eventi avversi gravi.

*Parametri farmacocinetici*.

La sintesi dei risultati dello studio di bioequivalenza è riportata nella tabella che segue.

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Rivaroxaban 2,5 mg** | | | | |
| **Studio di BE a digiuno (No. Rp. 15.0709)** | | | | |
| **Parametro** | **Test** | **Reference** | **T/R Ratio** | **90% C.I.** |
| **AUC0-t** | 495.5443 | 518.5124 | 95.57% | (91.67, 99.64) |
| **Cmax** | 73.5260 | 81.6415 | 90.06% | (85.43, 94.94) |

**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 RIVAROXABAN VI.REL PHARMA 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 RIVAROXABAN VI.REL PHARMA.

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 sono previste attività addizionali di minimizzazione del rischio.

**Conclusioni**

Per la richiesta di AIC di RIVAROXABAN VI.REL PHARMA sono state presentate sufficienti informazioni cliniche.

Il rapporto beneficio/rischio di RIVAROXABAN VI.REL PHARMA 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 RIVAROXABAN VI.REL PHARMA è accettabile e non sono state rilevate criticità da un punto di vista non clinico e clinico.

Gli studi di bioequivalenza e le sue conclusioni confermano che RIVAROXABAN VI.REL PHARMA e il medicinale di riferimento Xarelto sono bioequivalenti.

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>).