

**Relazione Pubblica di Valutazione**

Mod. 316/13 Relazione Pubblica di Valutazione Rev. 4 Data : 16/01/2023

**INDIFAXA**

(Rivaroxaban, compresse rivestite con film, 10 mg - 15 mg - 20 mg)

**Ditta**

**Errekappa Euroterapeutici S.p.A.**

**Numero di AIC: 048158**

**RIASSUNTO DELLA RELAZIONE PUBBLICA DI VALUTAZIONE**

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

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

**1) CHE COS’È INDIFAXA E A COSA SERVE?**

INDIFAXA è un medicinale contenente il principio attivo rivaroxaban ed è disponibile in compresse rivestite con film contenenti 10 mg, 15 mg e 20 mg di principio attivo.

INDIFAXA è un “medicinale generico”, cioè è analogo ad un “medicinale di riferimento”, Xarelto già autorizzato in Italia da almeno 8 anni 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) (<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/xarelto>).

INDIFAXA 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 medicinale viene prescritto dal medico 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.

INDIFAXA 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.

INDIFAXA 15 mg e 20 mg compresse rivestite con film è usato nei bambini e negli adolescenti di età inferiore a 18 anni e di peso corporeo pari o superiore a 30 kg per:

* trattare i coaguli di sangue e impedirne la ricomparsa nelle vene o nei vasi sanguigni dei polmoni, dopo un trattamento iniziale di almeno 5 giorni con medicinali iniettabili usati per trattare i coaguli di sangue.

**2) COME È PRESCRITTO/USATO INDIFAXA?**

INDIFAXA 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.

INDIFAXA 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.

INDIFAXA 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 negli adulti è una compressa di INDIFAXA da 10 mg una volta al giorno.

La dose raccomandata negli adulti è una compressa di INDIFAXA da 15 mg due volte al giorno.

La dose raccomandata negli adulti è una compressa di INDIFAXA da 20 mg una volta al giorno.

Questo medicinale deve essere usato con cautela nei pazienti con gravi problemi al rene e non deve essere utilizzato nei pazienti con gravi problemi al fegato.

INDIFAXA 10 mg compresse rivestite con film non è raccomandato nella popolazione pediatrica in quanto non sono disponibili dati sull’uso in questa fascia di età.

INDIFAXA 15 mg compresse rivestite con film non è raccomandato nei bambini ed adolescenti di età compresa tra 0 e < 18 anni e con peso corporeo inferiore a 30 kg.

Bambini ed adolescenti di età compresa tra 0 e < 18 anni e con peso corporeo da 30 a 50 kg: è raccomandata una dose di 15 mg di rivaroxaban una volta al giorno. Questa è la dose massima giornaliera.

INDIFAXA 20 mg compresse rivestite con film non è raccomandato nei bambini di peso corporeo inferiore a 50 kg.

Bambini ed adolescenti di età compresa tra 0 e < 18 anni e con peso corporeo pari o superiore a 50 kg: è raccomandata una dose di 20 mg di rivaroxaban una volta al giorno. Questa è la dose massima giornaliera.

Non sono disponibili informazioni sufficienti sull’uso di INDIFAXA nei bambini e negli adolescenti nelle indicazioni degli adulti.

La compressa di INDIFAXA 10 mg deve essere ingerita intera preferibilmente con un po’ d’acqua indipendentemente dai pasti. La compressa di INDIFAXA 15 mg o 20 mg deve essere ingerita intera preferibilmente con un po’ d’acqua in concomitanza di un pasto.

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 INDIFAXA?**

INDIFAXA, 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 INDIFAXA?**

INDIFAXA è un medicinale generico. Poiché il profilo di sicurezza e l’efficacia del principio attivo di INDIFAXA è ben conosciuto in quanto il medicinale di riferimento è autorizzato o è stato autorizzato da almeno 8 anni nell’Unione Europea, a supporto dell’efficacia e della sicurezza di INDIFAXA sono state effettuate prove cliniche di confronto con il medicinale di riferimento per determinare la 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 INDIFAXA?**

INDIFAXA 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’ INDIFAXA È STATO APPROVATO?**

La Commissione Tecnico-Scientifica (CTS), nella riunione del*10, 11, 12 e 15 Maggio 2023 (Verbale CTS n*. 89), ha concluso che, conformemente ai requisiti della normativa vigente, come nel caso del medicinale di riferimento Xarelto, i benefici di INDIFAXA fossero 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 (classificazione A).

**7) QUALI MISURE SONO STATE PRESE PER ASSICURARE LA SICUREZZA E L’EFFICACIA NELL’USO DI INDIFAXA?**

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 INDIFAXA.

**8) ALTRE INFORMAZIONI RELATIVE A INDIFAXA**

Il **29/05/2024** l’AIFA ha rilasciato l’autorizzazione all’immissione in commercio di INDIFAXA.

La Relazione Pubblica di Valutazione completa segue questo Riassunto.

Per maggiori informazioni riguardo il trattamento con INDIFAXA si può leggere il foglio illustrativo (<https://medicinali.aifa.gov.it/it/#/it/>) o contattare il medico o il farmacista.

Questo riassunto è stato redatto in data 02/04/2025.

**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 Errekappa Euroterapeutici S.p.A. l’autorizzazione all’immissione in commercio (AIC) per il medicinale INDIFAXA il 29/05/2024.

INDIFAXA 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.

INDIFAXA 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.

INDIFAXA 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.

INDIFAXA è un medicinale contenente rivaroxaban, un principio attivo noto e presente nel medicinale di riferimento Xarelto autorizzato in Italia da più di 8 anni.

INDIFAXA, 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 INDIFAXA suddivise per dosaggio.

INDIFAXA 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.)

INDIFAXA 15 mg compresse rivestite con film

*Adulti*

Prevenzione dell’ictus e dell’embolia sistemica nei pazienti 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)

*Popolazione pediatrica*

Trattamento del tromboembolismo venoso (TEV) e prevenzione delle recidive di TEV nei bambini e negli adolescenti di età inferiore a 18 anni e peso compreso tra 30 kg e 50 kg dopo almeno 5 giorni di trattamento anticoagulante parenterale iniziale.

INDIFAXA 20 mg compresse rivestite con film

*Adulti*

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).

*Popolazione pediatrica*

Trattamento del tromboembolismo venoso (TEV) e prevenzione delle recidive di TEV nei bambini e negli adolescenti di età inferiore a 18 anni e peso superiore a 50 kg dopo almeno 5 giorni di trattamento anticoagulante parenterale iniziale.

La richiesta di AIC è supportata da due studi di bioequivalenza che hanno confrontato i profili farmacocinetici del medicinale test INDIFAXA e quelli del medicinale di riferimento Xarelto autorizzato in Italia. La bioequivalenza è stata valutata con i dosaggi da 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. Sono previste misure addizionali di minimizzazione del rischio (aRMMs): Materiale Educazionale per gli Operatori Sanitari e Scheda di allerta per il paziente.

Il titolare di AIC ha presentato una adeguata documentazione relativa alla valutazione del rischio ambientale da cui si evince che l’immissione in commercio di INDIFAXA contenente rivaroxaban nella formulazione proposta non comporta rischi per l’ambiente.

1. **ASPETTI DI QUALITA’**

**II.1 PRINCIPIO ATTIVO RIVAROXABAN**

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: 435.88 g/mol

CAS: [366789-02-8]

Aspetto: polvere cristallina di colore da quasi bianco a bianco

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

Il principio attivo è presente in Farmacopea Europea; il produttore ha 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 è costituito da materiale di sufficiente qualità: busta in polietilene posta in busta di alluminio, il tutto viene posizionato in un contenitore in fibra.

Sono stati forniti adeguati studi di stabilità per il principio attivo conservato nel confezionamento proposto per il commercio. Sulla base di questi dati è stato approvato per il principio attivo rivaroxaban un periodo di retest di 60 mesi senza alcuna particolare condizione di conservazione.

**II.2 PRODOTTO FINITO**

**Descrizione e composizione**

INDIFAXA è disponibile in compresse rivestite con film contenenti 10 mg, 15 mg, 20 mg di principio attivo.

Gli eccipienti di INDIFAXA 10 mg in compresse rivestite con film sono:

Nucleo della compressa:

Lattosio monoidrato

Cellulosa microcristallina

Croscarmellosa sodica

Ipromellosa

Sodio laurilsolfato

Magnesio stearato

Pellicola di rivestimento:

Ipromellosa

Idrossipropilcellulosa

Macrogol 8000

Titanio diossido (E171)

Ossido di ferro rosso (E 172)

Gli eccipienti di INDIFAXA 15 mg in compresse rivestite con film sono:

Nucleo della compressa:

Lattosio monoidrato

Cellulosa microcristallina

Croscarmellosa sodica

Ipromellosa

Sodio laurilsolfato

Magnesio stearato

Pellicola di rivestimento:

Ipromellosa

Idrossipropilcellulosa

Macrogol 8000

Titanio diossido (E171)

Ossido di ferro rosso (E 172)

Gli eccipienti di INDIFAXA 20 mg in compresse rivestite con film sono:

Nucleo della compressa:

Lattosio monoidrato

Cellulosa microcristallina

Croscarmellosa sodica

Ipromellosa

Sodio laurilsolfato

Magnesio stearato

Pellicola di rivestimento:

Ipromellosa

Idrossipropilcellulosa

Macrogol 8000

Titanio diossido (E171)

Ossido di ferro rosso (E 172)

Tutti gli eccipienti sono conformi alla relativa monografia di Farmacopea Europea, ad eccezione di AquaPolish P (miscela di eccipienti della pellicola di rivestimento) ed ossido di ferro rosso per i quali il produttore ha 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.

**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**

INDIFAXA 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 3 anni per tutti e tre i dosaggi (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 INDIFAXA è considerata adeguata. Non ci sono obiezioni per l’approvazione di INDIFAXA dal punto di vista chimico-farmaceutico.

1. **ASPETTI NON CLINICI**

Non sono stati condotti specifici studi non clinici, in quanto INDIFAXA 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.

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

1. **ASPETTI CLINICI**

Di seguito le indicazioni terapeutiche di INDIFAXA suddivise per dosaggio.

INDIFAXA 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.)

INDIFAXA 15 mg compresse rivestite con film

*Adulti*

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)

*Popolazione pediatrica*

Trattamento del tromboembolismo venoso (TEV) e prevenzione delle recidive di TEV nei bambini e negli adolescenti di età inferiore a 18 anni e peso compreso tra 30 kg e 50 kg dopo almeno 5 giorni di trattamento anticoagulante parenterale iniziale.

INDIFAXA 20 mg compresse rivestite con film

*Adulti*

Prevenzione dell’ictus e dell’embolia sistemica nei pazienti 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).

*Popolazione pediatrica*

Trattamento del tromboembolismo venoso (TEV) e prevenzione delle recidive di TEV nei bambini e negli adolescenti di età inferiore a 18 anni e peso superiore a 50 kg dopo almeno 5 giorni di trattamento anticoagulante parenterale iniziale.

**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://medicinali.aifa.gov.it/it/#/it/>).

**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. INDIFAXA 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 INDIFAXA 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 due studi di bioequivalenza, condotti con i dosaggi da, 10 mg e 20 mg, che hanno confrontato i profili farmacocinetici di INDIFAXA 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 10 mg e 20 mg per gli studi di bioequivalenza è stato opportunamente giustificato.

Lo studio di bioequivalenza con il dosaggio da 10 mg è uno studio comparativo, randomizzato, a dose singola, in aperto, 2-periodi, 2-trattamenti, 2-sequenze, crossover condotto in 32 volontari adulti sani di sesso femminile e maschile con somministrazione a stomaco vuoto. 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

32 volontari sani sono stati arruolati nello studio. 30 soggetti hanno completato la fase clinica e sono stati inclusi nell’analisi farmacocinetica.

*Sicurezza*

Nel corso dello studio, si sono manifestati 8 eventi avversi correlati al trattamento in 6 soggetti. 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** | | | | |
| **Parametro** | **Test** | **Reference** | **T/R Ratio** | **90% C.I.** |
| **AUC0-t**  **(ng . h/ml)** | 1460.89 | 1430.93 | 102.09% | (97.24-107.19) |
| **Cmax**  **(ng . h/ml)** | 187.65 | 202.61 | 92.62% | (85.80-99.97) |

*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.

Lo studio di bioequivalenza con il dosaggio da 20 mg è uno studio comparativo, randomizzato, a dose singola, in aperto, 2-periodi, crossover condotto in 32 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

32 volontari sani sono stati arruolati nello studio. 31 soggetti hanno completato la fase clinica e sono stati inclusi nell’analisi farmacocinetica.

*Sicurezza*

Nel corso dello studio, si sono manifestati 6 eventi avversi correlati al trattamento in 6 soggetti. Non sono stati rilevati eventi avversi gravi.

*Parametri farmacocinetici*.

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

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Rivaroxaban 20 mg** | | | | |
| **Parametro** | **Test** | **Reference** | **T/R Ratio** | **90% C.I.** |
| **AUC0-t**  **(ng.h/mL)** | 2590.99 | 2616.51 | 99.02% | (95.20, 103.00) |
| **Cmax**  **(ng.h/mL)** | 343.53 | 368.02 | 93.35% | (88.02, 99.00) |

*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.

**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 INDIFAXA 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 INDIFAXA.

Il riassunto delle problematiche di sicurezza è riportato nella tabella seguente.

|  |  |
| --- | --- |
| Rischi importanti identificati | * Emorragia |
| Rischi importanti potenziali | * Tossicità embrio-fetale |
| Informazioni mancanti | * Terapia correttiva procoagulante per emorragia eccessiva * Fibrillazione atriale in pazienti con protesi valvolari cardiache |

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.

Tali misure sono costituite da:

* Materiale Educazionale per gli Operatori Sanitari
* Scheda di allerta per il paziente

**Conclusioni**

Per la richiesta di AIC di INDIFAXA sono state presentate sufficienti informazioni cliniche.

Il rapporto beneficio/rischio di INDIFAXA 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 INDIFAXA 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 INDIFAXA 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://medicinali.aifa.gov.it/it/#/it/>).