

**Relazione Pubblica di Valutazione**

**DABIGATRAN ETEXILATO VI.REL PHARMA**

(dabigatran etexilato)

**Vi.Rel Pharma S.a.s. Di Carletto Lorella E C.**

**Numero di AIC: 044831**

**RIASSUNTO DELLA RELAZIONE PUBBLICA DI VALUTAZIONE**

Questa è la sintesi del *Public Assessment Report* (PAR) per Dabigatran etexilato VI.REL Pharma. Esso spiega come Dabigatran etexilato 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 Dabigatran etexilato VI.REL Pharma.

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

**1) CHE COS’È Dabigatran etexilato VI.REL Pharma E A COSA SERVE?**

Dabigatran etexilato VI.REL Pharma è un medicinale contenente il principio attivo dabigatran etexilato mesilato ed è disponibile in capsule rigide contenenti 75 mg, 110 mg e 175 mg di principio attivo.

Dabigatran etexilato VI.REL Pharma è un “medicinale generico”, cioè è analogo ad un “medicinale di riferimento”, Pradaxa, già autorizzato in Italia con una procedura centralizzata. L’*European* *Public Assessment Report* (EPAR) di Pradaxa 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>).

Dabigatran etexilato VI.REL Pharma si usa:

- per la prevenzione della formazione di coaguli del sangue nelle vene a seguito di interventi di chirurgia per sostituzione del ginocchio o dell’anca negli adulti (dosaggio da 75 mg e 110 mg).

- prevenire coaguli di sangue nel cervello (ictus) e in altri vasi sanguigni del corpo se presenta un tipo di alterazione del ritmo cardiaco chiamata fibrillazione atriale non-valvolare e almeno un ulteriore fattore di rischio (dosaggio da 110mg e 150 mg).

- trattare i coaguli di sangue nelle vene delle gambe e dei polmoni e per prevenire che i coaguli di sangue si riformino nelle vene delle gambe e dei polmoni (dosaggio da 110mg e 150 mg).

**2) COME E’ PRESCRITTO/USATO Dabigatran etexilato VI.REL Pharma?**

Dabigatran etexilato VI.REL Pharmapuò essere ottenuto solo su prescrizione da parte di centri ospedalieri o di specialisti: ortopedico, fisiatra, internista, ematologi che lavorano nei Centri di trombosi ed emostasi, neurologo, geriatra, pneumologo e cardiologo con ricetta limitativa ripetibile.

La quantità di medicinale da utilizzare è stabilita dal medico in relazione al tipo di indicazioni per cui si prescrive il medicinale e allo stato del paziente.

Nei pazienti anziani e 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.

Le capsule devono essere assunte intere (non frantumate o masticate) con un bicchiere di acqua, cono o senza cibo.

**3) COME FUNZIONA Dabigatran etexilato VI.REL Pharma?**

Dabigatran etexilato VI.REL Pharma il cui codice ATC è B01AE07 contiene il principio attivo Dabigatran etexilato che appartiene alla classe dei anticoagulanti e agisce bloccando l’azione di una sostanza presente nell’organismo coinvolta nella formazione dei coaguli del sangue.

**4) COME È STATO STUDIATO Dabigatran etexilato VI.REL Pharma?**

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

**5) QUAL È IL RAPPORTO BENEFICIO/RISCHIO DI Dabigatran etexilato VI.REL Pharma?**

Dabigatran etexilato 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’ Dabigatran etexilato VI.REL Pharma E’ STATO APPROVATO?**

La Commissione Tecnico-Scientifica (CTS), nella riunione del 9, 10 e 11 Maggio 2018, ha concluso che, conformemente ai requisiti della normativa vigente, come nel caso del medicinale di riferimento Pradaxa, i benefici di Dabigatran etexilato VI.REL Pharma 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 Cnn.

**7) QUALI MISURE SONO STATE PRESE PER ASSICURARE LA SICUREZZA E L’EFFICACIA NELL’USO DI Dabigatran etexilato 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 Dabigatran etexilato VI.REL Pharma.

**8) ALTRE INFORMAZIONI RELATIVE A Dabigatran etexilato VI.REL Pharma**

Il 12/07/2019 l’AIFA ha rilasciato l’autorizzazione all’immissione in commercio di Dabigatran etexilato VI.REL Pharma.

La Relazione Pubblica di Valutazione completa segue questo Riassunto.

Per maggiori informazioni riguardo il trattamento con Dabigatran etexilato 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 03/10/2018

**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.a.s. Di Carletto Lorella E C.l’autorizzazione all’immissione in commercio (AIC) per il medicinale Dabigatran etexilato VI.REL Pharma il 12/07/2019.

Dabigatran etexilato VI.REL Pharma può essere ottenuto solo su solo su prescrizione da parte di centri ospedalieri o di specialisti: ortopedico, fisiatra, internista, ematologi che lavorano nei Centri di trombosi ed emostasi, neurologo, geriatra, pneumologo e cardiologo con ricetta limitativa ripetibile.

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

Dabigatran etexilato VI.REL Pharma è un medicinale contenente un principio attivo Dabigatran etexilato noto e presente nel medicinale di riferimento Pradaxa autorizzato in Italia da più di 10 anni.

Dabigatran etexilato VI.REL Pharma, il cui codice ATC è B01AE07, contiene il principio attivo Dabigatran etexilato ,che è un profarmaco di piccole dimensioni molecolari che non esercita alcuna attività farmacologica. Dopo somministrazione orale, dabigatran etexilato è rapidamente assorbito e convertito in dabigatran mediante idrolisi catalizzata da esterasi nel plasma e nel fegato. Dabigatran è un potente inibitore diretto, competitivo, reversibile della trombina ed è il principio attivo principale che si ritrova nel plasma.

Poiché la trombina (proteasi della serina) consente la conversione del fibrinogeno in fibrina nella cascata della coagulazione, la sua inibizione previene la formazione di trombi. Dabigatran inibisce la trombina libera, la trombina legata a fibrina e l’aggregazione delle piastrine indotta dalla trombina.

Dabigatran etexilato VI.REL Pharma è utilizzato:

- Prevenzione primaria di episodi tromboembolici in pazienti adulti sottoposti a chirurgia sostitutiva elettiva totale dell’anca o del ginocchio. (dosaggio da 75 mg e 110mg)

- Prevenzione di ictus e embolia sistemica in pazienti adulti con fibrillazione atriale non-valvolare (FANV), con uno o più fattori di rischio, quali precedente ictus o attacco ischemico transitorio (TIA); età ≥ 75 anni; insufficienza cardiaca (Classe NYHA ≥ II); diabete mellito; ipertensione. (dosaggio da 110mg e 150mg)

- Trattamento della trombosi venosa profonda (TVP) e dell’embolia polmonare (EP) e prevenzione delle recidive di TVP e EP negli adulti.(dosaggio da 110mg e 150 mg)

La richiesta di AIC è supportata da uno studio di bioequivalenza che ha confrontato i profili farmacocinetici del medicinale test Dabigatran etexilato VI.REL Pharma e quelli del medicinale di riferimento Pradaxa autorizzato in Italia.

Lo studio di bioequivalenza è stato condotto 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 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. E’ 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 Dabigatran etexilato 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 DABIGATRAN ETEXILATO MESILATO**

Nome chimico:ethyl 3-[[2-[[4-[(Z)-N'-hexoxycarbonylcarbamimidoyl]anilino]methyl]-1-methylbenzimidazole-5-carbonyl]-pyridin-2-ylamino]propanoate;methanesulfonic acid

Struttura:



Formula molecolare: C35H45N7O8S

Peso molecolare: 723.86 g/mol

CAS: [872728-81-9]

Aspetto: polvere di colore da bianca-gialla a gialla

Solubilità: molto solubile in metanolo, solubile in etanolo, praticamente insolubile in etil acetato

Il principio attivo non 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 è costituito da una doppia busta trasparente di polietilene (entrambe sotto azoto) posta in una busta nera di polietilene sotto azoto con gel di silice; il tutto viene posto in busta in tripla lamina sotto azoto, sistemata in contenitore in HDPE.

Sono stati forniti adeguati studi di stabilità per il principio attivo in forma non micronizzata conservato nel confezionamento proposto per il commercio. Sulla base di questi dati, è stato approvato un periodo di retest di 48 mesi.

**II.2 PRODOTTO FINITO**

**Descrizione e composizione**

Dabigatran Etexilato Vi.Rel Pharma è disponibile in in capsule rigide contenenti 75 mg, 110 mg e 175 mg di principio attivo.

Gli eccipienti delle capsule sono:

Contenuto della capsula

Alcool isopropilico, cellulosa microcristallina (E460), Croscarmellosa sodica (E468), Crospovidone, Talco, Acido tartarico in pellets, Idrossipropilcellulosa, Mannitolo, Magnesio stearato

Involucro della capsula (size 2):

Ipromellosa (E464), Titanio diossido (E171), Ferro ossido rosso (E172), Inchiostro nero

L’inchiostro nero per stampa contiene gommalacca, glicole propilenico, ferro ossido nero(E172), soluzione concentrata di ammoniaca e potassio idrossido.

Tutti gli eccipienti che costituiscono il contenuto delle capsule sono conformi alla relativa monografia di Farmacopea Europea. Per le capsule sono applicate 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.

Sono stati forniti dati comparativi relativi al profilo di impurezze rispetto al medicinale di riferimento Pradaxa. 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 prodotti 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**

Dabigatran Etexilato Vi.Rel Pharma è confezionato in blister di alluminio con gel di silice come essiccante.

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 conservando il medicinale nella confeziona originale per tenerlo al riparo dall’umidità.

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

Tutte le criticità evidenziate nel corso della valutazione sono state risolte e la qualità di Dabigatran Etexilato Vi.Rel Pharma è considerata adeguata. Non ci sono obiezioni per l’approvazione di Dabigatran Etexilato Vi.Rel Pharma dal punto di vista chimico-farmaceutico.

1. **ASPETTI NON CLINICI**

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

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

1. **ASPETTI CLINICI**

Dabigatran etexilato VI.REL Pharma è utilizzato :

- Prevenzione primaria di episodi tromboembolici in pazienti adulti sottoposti a chirurgia sostitutiva elettiva totale dell’anca o del ginocchio. (dosaggio da 75 mg e 110mg)

- Prevenzione di ictus e embolia sistemica in pazienti adulti con fibrillazione atriale non-valvolare (FANV), con uno o più fattori di rischio, quali precedente ictus o attacco ischemico transitorio (TIA); età ≥ 75 anni; insufficienza cardiaca (Classe NYHA ≥ II); diabete mellito; ipertensione. (dosaggio da 110mg e 150mg)

- Trattamento della trombosi venosa profonda (TVP) e dell’embolia polmonare (EP) e prevenzione delle recidive di TVP e EP negli adulti.(dosaggio da 110mg e 150 mg)

**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>).

**Tossicologia**

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

**Farmacologia clinica**

La farmacologia clinica di Dabigatran etexilato è ben conosciuta. Dabigatran etexilato VI.REL Pharma contiene un principio attivo noto presente nel medicinale di riferimento Pradaxa 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 Dabigatran etexilato VI.REL Pharma contiene un principio attivo noto e presente nel medicinale di riferimento Pradaxa 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 Dabigatran etexilato VI.REL Pharma e quelli del medicinale di riferimento Pradaxa

Lo studio era caratterizzato da un appropriato disegno ed è stato condotto in accordo ai principi GCP.

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

L’utilizzo del solo dosaggio maggiore 150 mg per lo studio di bioequivalenza è stato opportunamente giustificato.

Lo studio di bioequivalenza è uno studio comparativo, randomizzato, in replicato, a dose singola, crossover condotto in 44 volontari sani con somministrazione a digiuno. Dopo una notte di digiuno, il medicinale è stato somministrato con acqua. 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 Dabigatran etexilato sono stati determinati mediante un metodo analitico HPLC-MS-MS opportunamente convalidato.

Per dabigatran etexilato libero e totale 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

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

*Sicurezza*

Nel corso dello studio, si sono (o non si sono) manifestati 2 eventi avversi correlati al trattamento in 3 soggetti. In particolare, è stata riscontrata nausea e mal di testa. Non sono stati rilevati eventi avversi gravi.

*Parametri farmacocinetici*.

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

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Dabigatran libero** | | | | |
| **Parametro** | **Test** | **Reference** | **T/R Ratio** | **90% C.I.** |
| **AUC0-t** | 1564.7047 | 1626.0858 | 96.23 | 87.64 – 105.65 |
| **AUC0-∞** | 1605.4409 | 1668.4352 | 96.22 | 88.07 – 105.14 |
| **Cmax** | 188.7614 | 194.5486 | 97.03 | 88.33 – 106.58 |

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Dabigatran Totale** | | | | |
| **Parametro** | **Test** | **Reference** | **T/R Ratio** | **90% C.I.** |
| **AUC0-t** | 1786.9518 | 1870.7995 | 95.52 | 87.23 – 104.59 |
| **AUC0-∞** | 1828.2181 | 1909.3453 | 95.75 | 87.69 – 104.55 |
| **Cmax** | 212.8224 | 222.5592 | 95.63 | 87.06 – 105.03 |

*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.

**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 Dabigatran etexilato VI.REL Pharma è ben conosciuto.

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

E’ 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 Dabigatran etexilato VI.REL Pharma.

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

|  |  |
| --- | --- |
| Rischi importanti identificati | - Emorragia  - Disturbi gastrointestinali  - Ipersensibilità  - Uso off-label in pazienti con protesi valvolare cardiaca  - Uso off-label in pazienti con grave danno renale |
| Rischi importanti potenziali | - Epatotossicità  - Infarto del miocardio  - Embolia polmonare |
| Informazioni mancanti | - Uso in pazienti con compromissione epatica (livelli di enzimi epatici di oltre due volte superiori al normale)  - Uso in gravidanza o durante l’allattamento |

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 Dabigatran etexilato VI.REL Pharma sono state presentate sufficienti informazioni cliniche.

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

Lo studio di bioequivalenza e le sue conclusioni confermano che Dabigatran etexilato VI.REL Pharma e il medicinale di riferimento Pradaxa 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>).