

Sažetak javnog izvješća o ocjeni dokumentacije o lijeku

Roxelana 2,5 mg filmom obložene tablete
Roxelana 10 mg filmom obložene tablete
Roxelana 15 mg filmom obložene tablete
Roxelana 20 mg filmom obložene tablete
(rivaroksaban)

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

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

Što je Roxelana i za što se koristi?

Roxelana je generički lijek. To znači da je Roxelana esencijalno sličan referentnom lijeku Xarelto 2,5 mg; 10 mg; 15 mg; 20 mg filmom obložene tablete koji je već odobren u Europskoj uniji. Referentni lijek je onaj za kojeg je u odgovarajućim kliničkim ispitivanjima dokazano da je djelotvoran i siguran, te je već najmanje deset godina u primjeni na tržištu Europske unije. Generički lijek je lijek koji sadrži iste djelatne tvari u istoj količini kao referentni lijek te dolazi u istom obliku kao referentni lijek. Iako generički lijek ima različit naziv u odnosu na referentni lijek, sigurnost i djelotvornost generičkog i referentnog lijeka moraju biti jednake.

Roxelana 2,5 mg filmom obložene tablete koristi se kod bolesnika:

- kojima je dijagnosticiran akutni koronarni sindrom (skupina stanja koja uključuju srčani udar i nestabilnu anginu pektoris, vrstu jake boli u prsnoj koži) i kod kojih je dokazano da imaju povišene vrijednosti određenih krvnih testova za bolesti srca.
Roxelana smanjuje rizik od sljedećeg srčanog udara ili smanjuje rizik od umiranja od bolesti povezane sa srcem ili krvnim žilama u odraslih.
Uz lijek Roxelana, liječnik će također propisati uzimanje acetilsalicilatne kiseline ili acetilsalicilatne kiseline uz dodatak klopidogrela ili tiklopidina.
- kojima je dijagnosticiran visok rizik od nastanka krvnog ugruška zbog bolesti koronarnih arterija ili bolesti perifernih arterija koja uzrokuje simptome.
Roxelana smanjuje rizik nastanka krvnih ugrušaka u odraslih (aterotrombotski događaji).
Uz lijek Roxelana, liječnik će također propisati uzimanje acetilsalicilatne kiseline.
Ako je lijek Roxelana 2,5 mg filmom obložene tablete propisan bolesniku nakon postupka otvaranja sužene ili začepljene arterije u nozi radi ponovnog uspostavljanja cirkulacije, u nekim slučajevima liječnik može propisati i klopidogrel koji bolesnik kratko treba uzimati uz acetilsalicilatnu kiselinu.

Roxelana 10 mg filmom obložene tablete se koristi u odraslih za:

- sprječavanje stvaranja krvnih ugrušaka u venama nakon operacije kojom se ugrađuje umjetni kuk ili umjetni koljeni zglob. Liječnik Vam je propisao ovaj lijek jer ste nakon operacije izloženi većem riziku od stvaranja krvnih ugrušaka.

- liječenje krvnih ugrušaka u venama nogu (duboka venska tromboza) i u krvnim žilama pluća (plućna embolija) i sprječavanje ponovnog pojavljivanja krvnih ugrušaka u krvnim žilama nogu i/ili pluća.

Roxelana 15 mg i 20 mg filmom obložene tablete se koristi u odraslih za:

- sprječavanje stvaranja krvnih ugrušaka u mozgu (moždani udar) i drugim krvnim žilama u tijelu ako bolesnik ima oblik nepravilnog srčanog ritma koji se zove nevalvularna fibrilacija atrijska.
- liječenje krvnih ugrušaka u venama nogu (duboka venska tromboza) i u krvnim žilama pluća (plućna embolija) i sprječavanje ponovnog pojavljivanja krvnih ugrušaka u krvnim žilama nogu i/ili pluća.

Roxelana 15 mg i 20 mg filmom obložene tablete se koriste u djece i adolescenata mlađih od 18 godina i tjelesne težine od 30 kg ili više za:

- liječenje krvnih ugrušaka i sprječavanje ponovnog pojavljivanja krvnih ugrušaka u venama ili u krvnim žilama pluća, nakon početnog liječenja u trajanju od najmanje 5 dana lijekovima koji se daju injekcijom i koriste se za liječenje krvnih ugrušaka.

Kako djeluje Roxelana?

Roxelana sadrži djelatnu tvar rivaroksaban. Pripada skupini lijekova koji se nazivaju antitromboticima. Djeluje blokiranjem faktora zgrušavanja krvi (faktor Xa) i time smanjuje sklonost krvi da stvara ugruške.

Kako se primjenjuje Roxelana?

Roxelana su filmom obložene tablete, jačine 2,5 mg i 10 mg uzimaju se s hranom ili bez nje, dok se jačine 15 mg i 20 mg moraju uzeti uz obrok. Ako bolesnik ima poteškoća s gutanjem cijele tablete, tableta se može zdrobiti i pomiješati s vodom ili kašom od jabuke neposredno prije uzimanja.

Doza i trajanje terapije lijekom Roxelana ovise o zdravstvenom problemu za koji se koristi i o bolesnikovu riziku od krvarenja.

Za detaljne informacije o doziranju i trajanju liječenja korisnici trebaju pročitati dio 3. upute o lijeku.

Ovaj lijek izdaje se samo na liječnički recept.

Kako je dokazana sigurnost i djelotvornost lijeka Roxelana?

Budući da je Roxelana generički lijek, u svrhu dokaza njegove djelotvornosti i sigurnosti primjene provedena su tri klinička ispitivanja u kojima je dokazano da je bioekvivalentan referentnom lijeku Xarelto. Dva su lijeka bioekvivalentna ako se njihovom primjenom postiže jednaka razina djelatne tvari u tijelu.

Koje su moguće nuspojave lijeka Roxelana?

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

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

Cjeloviti popis nuspojava naveden je u uputi o lijeku.

Na koji način je lijek Roxelana odobren?

HALMED je ocjenom dokumentacije o lijeku utvrdio da je lijek Roxelana odgovarajuće farmaceutske kakvoće i bioekvivalentan referentnom lijeku Xarelto. Stoga je HALMED zaključio da je, kao i kod referentnog lijeka, korist primjene lijeka Roxelana veća od rizika te je sukladno zahtjevima Europske unije i Zakonu o lijekovima (NN 76/13., 90/14. i 100/18.) odobrio stavljanje predmetnog lijeka u promet.

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

Kako bi se osiguralo da se Roxelana koristi što sigurnije razvijen je Plan upravljanja rizicima. Na temelju tog plana, važne sigurnosne informacije uvrštene su u sažetak opisa svojstava lijeka i uputu o lijeku za Roxelana, poput odgovarajućih mjera opreza koje trebaju slijediti zdravstveni djelatnici i bolesnici.

Za minimiziranje identificiranog rizika nastanka krvarenja, nositelj odobrenja provodi dodatne mjere minimizacije rizika. Mjere obuhvaćaju edukacijski paket koji čini sažetak opisa svojstava lijeka, upute za propisivača i kartica s upozorenjima za bolesnika, a njihov cilj je osigurati sigurnu i učinkovitu primjenu lijeka Roxelana filmom obloženih tableta.

Sve sigurnosne informacije kontinuirano se prate. Nadalje, sve nuspojave koje HALMED-u prijavljuju bolesnici i zdravstveni djelatnici kontinuirano će se pratiti i pregledavati.

Ostale informacije o lijeku Roxelana

Rješenje o odobrenju za stavljanje lijekova Roxelana 2,5 mg filmom obložene tablete, Roxelana 10 mg filmom obložene tablete, Roxelana 15 mg filmom obložene tablete, Roxelana 20 mg filmom obložene tablete u promet u Republici Hrvatskoj dano je 22. veljače 2024. godine.

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

Za više informacija o liječenju lijekom Roxelana, pročitajte uputu o lijeku (na internetskim stranicama HALMED-a u dijelu Lijekovi/Baza lijekova) ili kontaktirajte svog liječnika ili ljekarnika.

Ovaj Sažetak je zadnji puta revidiran u ožujku 2024.

Javno izvješće o ocjeni dokumentacije o lijeku

Znanstvena rasprava

Roxelana 2,5 mg filmom obložene tablete
Roxelana 10 mg filmom obložene tablete
Roxelana 15 mg filmom obložene tablete
Roxelana 20 mg filmom obložene tablete
(rivaroksaban)

Datum: Ožujak 2024.

I. UVOD

Na temelju ocjene kakvoće, sigurnosti primjene i djelotvornosti lijeka, Agencija za lijekove i medicinske proizvode Republike Hrvatske (HALMED) izdala je Rješenje o odobrenju za stavljanje u promet lijekova Roxelana 2,5 mg filmom obložene tablete, Roxelana 10 mg filmom obložene tablete, Roxelana 15 mg filmom obložene tablete, Roxelana 20 mg filmom obložene tablete, nositelja odobrenja PharmaS d.o.o., dana 22. veljače 2024. godine.

Lijek Roxelana 2,5 mg primijenjen istodobno samo s acetilsalicilatnom kiselinom (ASK) ili s ASK-om uz klopidogrel ili tiklopidin, indiciran je za prevenciju aterotrombotskih događaja u odraslih bolesnika nakon akutnog koronarnog sindroma s povišenim srčanim biomarkerima. Lijek Roxelana 2,5 mg primijenjen istodobno s acetilsalicilatnom kiselinom (ASK), indiciran je za prevenciju aterotrombotskih događaja u odraslih bolesnika koji imaju bolest koronarnih arterija (BKA) ili simptomatsku bolest perifernih arterija (BPA) s visokim rizikom od ishemijskih događaja.

Lijek Roxelana 10 mg indiciran je za prevenciju venske tromboembolije (VTE) u odraslih bolesnika koji se podvrgavaju elektivnom kirurškom zahvatu ugradnje umjetnog kuka ili koljena.

Lijek Roxelana 10 mg također je indiciran za liječenje duboke venske tromboze (DVT) i plućne embolije (PE) i prevenciju ponavljajuće duboke venske tromboze i plućne embolije u odraslih bolesnika.

Lijekovi Roxelana 15 mg i Roxelana 20 mg indicirani su za prevenciju moždanog udara i sistemske embolije u odraslih bolesnika s nevalvularnom fibrilacijom atriya koji imaju jedan ili više čimbenika rizika poput kongestivnog zatajivanja srca, hipertenzije, dobi ≥ 75 godina, šećerne bolesti, pretrpljenog moždanog udara ili tranzitorne ishemijske atake.

Lijekovi Roxelana 15 mg i Roxelana 20 mg također su indicirani za liječenje duboke venske tromboze (DVT) i plućne embolije (PE) i prevenciju ponavljajuće duboke venske tromboze i plućne embolije u odraslih bolesnika.

Lijekovi Roxelana 15 mg i Roxelana 20 mg indicirani su za liječenje venske tromboembolije (VTE) i prevenciju ponavljajućeg VTE-a u djece i adolescenata u dobi manjoj od 18 godina i tjelesne težine od 30 kg do 50 kg nakon najmanje 5 dana početnog liječenja parenteralnim antikoagulansom.

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

Rivaroksaban je visokoselektivni, direktni inhibitor faktora Xa, bioraspoloživ nakon peroralne primjene. Inhibicijom faktora Xa prekida se unutarnji i vanjski put kaskade zgrušavanja krvi, čime se inhibira stvaranje trombina i razvoj tromba. Rivaroksaban ne inhibira trombin (aktivirani faktor II), a nisu pokazani ni učinci na trombocite.

Odobrenje za stavljanje u promet lijekova Roxelana 2,5 mg filmom obložene tablete, Roxelana 10 mg filmom obložene tablete, Roxelana 15 mg filmom obložene tablete, Roxelana 20 mg filmom obložene tablete dano je na temelju članka 29. Zakona o lijekovima (NN 76/13., 90/14. i 100/18.).

Zahtjev za davanje odobrenja za stavljanje lijeka u promet temeljen je na dokazu da je predmetni lijek generički lijek referentnog lijeka Xarelto 2,5 mg; 10 mg; 15 mg; 20 mg filmom obložene tablete, nositelja odobrenja Bayer AG, odobrenog prvi put 2008. godine u Europskoj uniji.

II. PODACI O KAKVOĆI LIJEKA

II.1 Uvod

Jedna Roxelana 2,5 mg filmom obložena tableta sadrži 2,5 mg rivaroksabana.

Jedna Roxelana 10 mg filmom obložena tableta sadrži 10 mg rivaroksabana.

Jedna Roxelana 15 mg filmom obložena tableta sadrži 15 mg rivaroksabana.

Jedna Roxelana 20 mg filmom obložena tableta sadrži 20 mg rivaroksabana.

Pakirane su u PVC/PVDC/Al blistere. Svaka kutija lijeka Roxelana 2,5 mg filmom obložene tablete sadrži 20, 28, 45, 56 ili 196 tableta, svaka kutija lijeka Roxelana 10 mg filmom obložene tablete sadrži 5, 10, 28, 30, 45 ili 98 tableta, svaka kutija lijeka Roxelana 15 mg filmom obložene tablete sadrži 10, 14, 28, 30, 42, 45 ili 98 tableta, svaka kutija lijeka Roxelana 20 mg filmom obložene tablete sadrži 10, 14, 28, 30, 45 ili 98 tableta.

Pomoćne tvari u jezgri tablete su mikrokristalična celuloza, laktoza hidrat, natrijev laurilsulfat, hipromeloza, umrežena karmelozanatrij, magnezijev stearat. Pomoćne tvari u ovojnici tablete su: hipromeloza, titanijev dioksid (E 171), makrogol 3350, žuti željezov oksid, (E 172 – jačina 2,5 mg), crveni željezov oksid (E 172 – jačine 10 mg, 15 mg i 20 mg).

II.2 Djelatna tvar

Djelatna tvar rivaroksaban opisana je u Europskoj farmakopeji.

Rivaroksaban je bijeli do žućkasti prašak.

Za djelatnu tvar rivaroksaban korištena je CEP procedura. Kada je djelatna tvar obuhvaćena monografijom Europske farmakopeje, proizvođači djelatne tvari mogu aplicirati za Ovjernicu o prikladnosti monografije Europske farmakopeje (CEP) koju izdaje Europsko ravnateljstvo za kakvoću lijekova Vijeća Europe (EDQM).

Ovjernica o prikladnosti monografije Europske farmakopeje osigurava da je kakvoća djelatne tvari u skladu sa zahtjevima Europske farmakopeje te zamjenjuje relevantne podatke u odgovarajućim dijelovima dokumentacije o kakvoći djelatne tvari.

Za podatke o proizvodnji djelatne tvari proizvođač se poziva na CEP.

Zahtjev kakvoće proizvođača lijeka za djelatnu tvar rivaroksaban je odgovarajući i postavljen je u skladu s važećom Ph. Eur. monografijom i važećom Ovjernicom, uz dodatno propisana ispitivanja proizvođača lijeka.

Dostavljeni su rezultati analize proizvođača djelatne tvari i proizvođača lijeka za dvije serije rivaroksabana. Svi rezultati su unutar postavljenog zahtjeva kakvoće.

Za podatke o ispitivanju stabilnosti djelatne tvari proizvođač se poziva na CEP, prema kojem je period retestiranja djelatne tvari 36 mjeseci uz čuvanje u odgovarajućem spremniku.

II.3 Lijek

Roxelana 2,5 mg filmom obložene tablete su žute, okrugle, bikonveksne tablete promjera 6 mm, s oznakom "2.5" na jednoj strani, i bez oznake na drugoj strani.

Roxelana 10 mg filmom obložene tablete su roze, okrugle, bikonveksne tablete promjera 6 mm, s oznakom "10" na jednoj strani, i bez oznake na drugoj strani.

Roxelana 15 mg filmom obložene tablete su crvene, okrugle, bikonveksne tablete promjera 5,6 mm, s oznakom "15" na jednoj strani, i bez oznake na drugoj strani.

Roxelana 20 mg filmom obložene tablete su tamnocrvene, okrugle, bikonveksne tablete promjera 6,5 mm, s oznakom "20" na jednoj strani, i bez oznake na drugoj strani.

Formulacija lijeka Roxelana razvijena je po uzoru na referentni lijek *Xarelto 2,5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg tablets*. Razvoj lijeka odgovarajuće je opisan.

Provedena su tri ispitivanja bioekvivalencije između referentnog i ispitivanog lijeka (na jačini od 2,5 mg i 10 mg u stanju natašte te na jačini od 20 mg u stanju sitosti) čime je dokazana njihova bioekvivalentnost. Za jačinu lijeka od 15 mg zatraženo je izuzeće od ispitivanja bioekvivalencije, na temelju sličnosti profila oslobađanja testnog lijeka jačine 15 mg i 20 mg. Priloženi su i usporedni rezultati *in vitro* profila oslobađanja djelatne tvari između bioekvivalencijskih serija predloženog i referentnog lijeka za jačine 2,5 mg, 10 mg i 20 mg, u 3 medija (pH 1,2, pH 4,5 acetatni pufer/QC i pH 6,8 fosfatni pufer), bez dodatka surfaktanta i pri brzini od 50 rpm, u skladu s *Guideline on the Investigation of Bioequivalence* (CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev. 1/Corr **). Prema dostavljenim rezultatima oslobađanja može se zaključiti da su rezultati oslobađanja testnog i referentnog lijeka kod sve tri jačine u sva 3 medija slični, što je i potvrđeno izračunom f_2 faktora, koji su >50 .

Proizvodni postupak je vlažna granulacija te se radi o standardnom postupku proizvodnje koji je odgovarajuće opisan. Dostavljeni su odgovarajući podaci o procesnoj kontroli i validaciji proizvodnog postupka.

Priložen je zajednički zahtjev kakvoće za sve 4 jačine lijeka, za puštanje lijeka u promet i u roku valjanosti koji propisuju iste parametre ispitivanja, uz iste granice za puštanje u promet i u roku valjanosti lijeka. Zahtjevom kakvoće popisana su ispitivanja prikladna za ovaj farmaceutski oblik i u skladu su s monografijom za Rivaroksaban tablete (01/2022:3021) i ICH Q6A.

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

Stabilnost lijeka ispitana je u skladu s važećim smjernicama na po tri serije svake jačine lijeka opremljene u pakiranje predloženo za tržište. Rezultati ispitivanja fotostabilnosti ukazuju da lijek nije osjetljiv na svjetlost. Na temelju priloženih rezultata ispitivanja stabilnosti prihvaćen je rok valjanosti lijeka od 3 godine, bez posebnih uvjeta čuvanja.

III. NEKLINIČKI PODACI

Roxelana je generički lijek referentnog lijeka Xarelto te nisu dostavljeni novi neklinički podaci o farmakologiji, farmakokinetici i toksikologiji što je opravdano za ovaj tip zahtjeva.

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

S obzirom da se radi o generičkom lijeku, stavljanje ovog lijeka na tržište neće povećati opseg korištenja rivaroksabana, već samo preuzeti udio tržišta drugim lijekovima koji sadrže ovu djelatnu tvar, a koji su već prisutni na tržištu Republike Hrvatske. Stoga nova procjena rizika za okoliš nije potrebna.

IV. KLINIČKI PODACI

Za ovu generičku aplikaciju dostavljeni su rezultati triju ispitivanja bioekvivalencije (NCS-644-18-CS (*fasting*), NCS-657-19-CS (*fasting*) i NCS-604-18-CS (*fed*)).

S obzirom da se radi o farmaceutskom obliku s trenutnim oslobađanjem (filmom obložena tableta) te da se prema SmPC-u referentnog lijeka lijek uzima neposredno prije obroka, a sukladno smjernici *Guideline on the Investigation of Bioequivalence CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev.1/Corr* i smjernici za rivaroksaban – *Rivaroxaban, film-coated tablets 2.5 mg, 10 mg, 15 mg and 20 mg product-specific bioequivalence guidance* (EMA/CHMP/160650/2016), tri ispitivanja bioekvivalencije (u uvjetima natašte za niže jačine 2,5 mg i 10 mg te uz hranu za jačinu 20 mg) smatraju se prihvatljivima.

Rivaroksaban se može primjenjivati u obliku zdrobljene tablete te pomiješan s vodom ili kašom od jabuke. Stoga je podnositelj zahtjeva dostavio *in vitro* podatke koji ukazuju na to da drobljenje tablete te primjena s vodom ili kašom od jabuke ne utječe na bioraspoloživost lijeka, obzirom da profili sličnosti između zdrobljene (s vodom ili kašom od jabuke) i cijele tablete ukazuju na sličnost profila oslobađanja u medijima pH 1,2, 4,5 i 6,8, kao te da se slično ponaša i referentni lijek Xarelto.

Sukladno Smjernici za ispitivanje bioekvivalencije (CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev. 1/Corr **), za jačinu lijeka od 15 mg zatraženo je izostavljanje od provođenja ispitivanja bioekvivalencije (eng. *biowaiver*), s obzirom da su zadovoljeni uvjeti za *biowaiver* propisani smjernicom (jačine lijeka od 15 mg i 20 mg proizvedene su istim proizvodnim postupkom, kvalitativno su jednake te kvantitativno proporcionalne, kinetika rivaroksabana je linearna, a provedena *in vitro* disolucijska ispitivanja potvrđuju sličnost profila brzine oslobađanja djelatne tvari).

Farmakokinetičko ispitivanje NCS-604-18-CS

U ispitivanju NCS-604-18-CS farmakokinetički profil ispitivanog lijeka Roxelana 20 mg filmom obložene tablete uspoređen s farmakokinetičkim profilom referentnog lijeka *Xarelto 20 mg film-coated tablets*, nositelja odobrenja Bayer AG, s tržišta Rumunjske.

Provedeno je otvoreno, randomizirano, križno (2 sekvence, 2 perioda) ispitivanje bioraspoloživosti jednom dozom u uvjetima uz hranu između ispitivanog i referentnog lijeka s periodom ispiranja od 7 dana. U ispitivanju je sudjelovalo 48 zdravih odraslih muških

ispitanika. 44 ispitanika su završila ispitivanje i bili su uključeni u statističku i farmakokinetičku analizu.

Uzorci krvi ispitanika uzimani su u odgovarajućim vremenskim razmacima do 72 sata nakon uzimanja lijeka. U uzorcima plazme određivala se djelatna tvar rivaroksaban.

Nije bilo većih odstupanja od protokola. Bioanalitička metoda odgovarajuće je validirana. Metode korištene za farmakokinetičke i statističke analize su odgovarajuće.

U sljedećoj tablici prikazane su farmakokinetičke vrijednosti, netransformirani podaci; aritmetička sredina \pm SD, t_{max} median, raspon), N=44

Tretman	AUC ₀₋₇₂ [ng/ml/h]	AUC _{0-∞} [ng/ml/h]	C _{max} [ng/ml]	t _{max} [h]
Ispitivani lijek	3875,122 \pm 854,510	3893,679 \pm 853,609	427,914 \pm 96,555	5,500 (1,000, 6,000)
Referentni lijek	3949,673 \pm 919,630	3966,561 \pm 922,203	442,368 \pm 86,947	5,000 (1,000, 6,000)
*Omjer (90% CI)	98,55% 95,59%-101,60%	-	96,31% 91,34%-101,56%	
AUC₀₋₇₂	Površina ispod krivulje koncentracije u plazmi od doziranja do posljednje izmjerene koncentracije u vremenu do 72 sata.			
AUC_{0-∞}	Površina ispod krivulje koncentracije u plazmi ekstrapolirane u beskonačno vrijeme.			
C_{max}	Najveća koncentracija analita u plazmi.			
t_{max}	Vrijeme postizanja najveće koncentracije analita u plazmi.			

* ln-transformirane vrijednosti

Omjer farmakokinetičkih parametara AUC₀₋₇₂ i C_{max} ulazi u predefrirani interval pouzdanosti 80,00 – 125,00% (90% CI) te se prema smjernici CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev. 1/Corr ** može zaključiti da su ispitivani lijek Roxelana 20 mg filmom obložene tablete i referentni lijek Xarelto 20 mg filmom obložene tablete bioekvivalentni u uvjetima uz hranu.

Farmakokinetičko ispitivanje NCS-657-19-CS

U ispitivanju NCS-657-19-CS farmakokinetički profil ispitivanog lijeka Roxelana 10 mg filmom obložene tablete uspoređen s farmakokinetičkim profilom referentnog lijeka *Xarelto 10 mg film-coated tablets*, nositelja odobrenja Bayer AG, s tržišta Njemačke.

Provedeno je otvoreno, randomizirano, križno (2 sekvence, 2 perioda) ispitivanje bioraspodivnosti jednom dozom u uvjetima natašte između ispitivanog i referentnog lijeka s periodom ispiranja od 7 dana. U ispitivanju je sudjelovalo 48 zdravih odraslih muških ispitanika. 42 ispitanika su završila ispitivanje, a 43 ispitanika su bila uključena u statističku i farmakokinetičku analizu.

Uzorci krvi ispitanika uzimani su u odgovarajućim vremenskim razmacima do 72 sata nakon uzimanja lijeka. U uzorcima plazme određivala se djelatna tvar rivaroksaban.

Nije bilo većih odstupanja od protokola. Bioanalitička metoda odgovarajuće je validirana. Metode korištene za farmakokinetičke i statističke analize su odgovarajuće.

U sljedećoj tablici prikazane su farmakokinetičke vrijednosti, netransformirani podaci; aritmetička sredina \pm SD, t_{max} median, raspon), N=43

Tretman	AUC ₀₋₇₂ [ng/ml/h]	AUC _{0-∞} [ng/ml/h]	C _{max} [ng/ml]	t _{max} [h]
Ispitivani lijek	1748,930 \pm 324,139	1774,452 \pm 320,231	194,961 \pm 50,601	3,333 (0,500, 4,500)
Referentni lijek	1798,524 \pm 352,798	1815,544 \pm 353,147	199,439 \pm 53,507	2,333 (1,000, 5,000)
*Omjer (90% CI)	97,24% 93,02%-101,606%	-	98,87% 89,77%-108,91%	
AUC₀₋₇₂	Površina ispod krivulje koncentracije u plazmi od doziranja do posljednje izmjerene koncentracije u vremenu do 72 sata.			
AUC_{0-∞}	Površina ispod krivulje koncentracije u plazmi ekstrapolirane u beskonačno vrijeme.			
C_{max}	Najveća koncentracija analita u plazmi.			
t_{max}	Vrijeme postizanja najveće koncentracije analita u plazmi.			

* In-transformirane vrijednosti

Omjer farmakokinetičkih parametara AUC₀₋₇₂ i C_{max} ulazi u predefrirani interval pouzdanosti 80,00 – 125,00% (90% CI) te se prema smjernici CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev. 1/Corr ** može zaključiti da su ispitivani lijek Roxelana 10 mg filmom obložene tablete i referentni lijek Xarelto 10 mg filmom obložene tablete bioekvivalentni u uvjetima natašte.

Farmakokinetičko ispitivanje NCS-644-18-CS

U ispitivanju NCS-644-18-CS farmakokinetički profil ispitivanog lijeka Roxelana 2,5 mg filmom obložene tablete uspoređen s farmakokinetičkim profilom referentnog lijeka *Xarelto 2.5 mg mg film-coated tablets*, nositelja odobrenja Bayer AG, s tržišta Rumunjske.

Provedeno je otvoreno, randomizirano, križno (2 sekvence, 2 perioda) ispitivanje bioraspodivnosti jednom dozom u uvjetima natašte između ispitivanog i referentnog lijeka s periodom ispiranja od 10 dana. U ispitivanju je sudjelovalo 48 zdravih odraslih muških ispitanika. 44 ispitanika su završila ispitivanje i bila uključena u statističku i farmakokinetičku analizu.

Uzorci krvi ispitanika uzimani su u odgovarajućim vremenskim razmacima do 72 sata nakon uzimanja lijeka. U uzorcima plazme određivala se djelatna tvar rivaroksaban.

Nije bilo većih odstupanja od protokola. Bioanalitička metoda odgovarajuće je validirana. Metode korištene za farmakokinetičke i statističke analize su odgovarajuće.

U sljedećoj tablici prikazane su farmakokinetičke vrijednosti, netransformirani podaci; aritmetička sredina \pm SD, t_{max} median, raspon), N=44

Tretman	AUC ₀₋₇₂ [ng/ml/h]	AUC _{0-∞} [ng/ml/h]	C _{max} [ng/ml]	t _{max} [h]
Ispitivani lijek	466,225 ± 95,381	481,294 ± 95,410	69,429 ± 14,723	2,667 (1,000, 4,500)
Referentni lijek	460,692 ± 89,996	473,610 ± 91,448	69,115 ± 12,168	2,667 (0,500, 4,500)
*Omjer (90% CI)	100,63% 97,34%-104,04%	-	99,61% 94,92%-104,54%	
AUC ₀₋₇₂	Površina ispod krivulje koncentracije u plazmi od doziranja do posljednje izmjerene koncentracije u vremenu do 72 sata.			
AUC _{0-∞}	Površina ispod krivulje koncentracije u plazmi ekstrapolirane u beskonačno vrijeme.			
C _{max}	Najveća koncentracija analita u plazmi.			
t _{max}	Vrijeme postizanja najveće koncentracije analita u plazmi.			

* ln-transformirane vrijednosti

Omjer farmakokinetičkih parametara AUC₀₋₇₂ i C_{max} ulazi u predefrirani interval pouzdanosti 80,00 – 125,00% (90% CI) te se prema smjernici CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev. 1/Corr ** može zaključiti da su ispitivani lijek Roxelana 2,5 mg filmom obložene tablete i referentni lijek Xarelto 2,5 mg filmom obložene tablete bioekvivalentni u uvjetima natašte.

U svrhu izostavljanja ispitivanja bioekvivalencije (eng. *biowaiver*) za jačinu lijeka od 15 mg dostavljeni su usporedni profili oslobađanja između ispitivanog lijeka jačina 15 mg i 20 mg. Uvjeti u kojima su provedeni usporedni profili oslobađanja su u skladu sa regulatornim standardima te su prihvatljivi.

Izračunom f2 faktora potvrđena je sličnost dviju jačina ispitivanog lijeka u svim medijima.

Farmakovigilancijski sustav

Podnositelj zahtjeva je dostavio dokaz da raspolaže lokalnom odgovornom osobom za farmakovigilanciju i Sažetak opisa farmakovigilancijskog sustava (PSMF).

Dostavljeni Sažetak opisa farmakovigilancijskog sustava zadovoljava formu propisanu smjernicom *Guideline on good pharmacovigilance practices* (GVP) Modul I.

Plan upravljanja rizikom (*Risk Management Plan, RMP*)

Podnositelj zahtjeva dostavio je Plan upravljanja rizikom u skladu s važećom verzijom smjernice *Guideline on good pharmacovigilance practices* (GVP) Modul V, opisujući farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije kojima će identificirati, karakterizirati, spriječiti ili minimalizirati rizike vezane uz lijek Roxelana.

V. ISPITIVANJE RAZUMLJIVOSTI UPUTE O LIJEKU

Razumljivost upute o lijeku prihvaćena je na temelju ocjene veznog izvješća koje je izrađeno povezivanjem na rezultate dvaju ispitivanja razumljivosti provedenih na „sličnim“ uputama o lijeku, koji su prethodno prihvaćeni.

VI. UKUPAN ZAKLJUČAK, OMJER KORISTI I RIZIKA I PREPORUKE

Lijek Roxelana odgovarajuće je farmaceutske kakvoće i generički je lijek referentnog lijeka Xarelto 2,5 mg; 10 mg; 15 mg; 20 mg filmom obložene tablete čija je djelotvornost i sigurnost primjene dokazana.

Ispitivanjem bioekvivalencije između tableta lijeka Roxelana i referentnog lijeka (jačine 2,5 mg, 10 mg i 20 mg) te dodatnim usporednim profilima oslobađanja djelatne tvari iz lijeka (na jačinama 15 mg i 20 mg) potvrđena je bioekvivalentnost lijeka Roxelana s referentnim lijekom.

Sažetak opisa svojstava lijeka, uputa o lijeku i označivanje lijeka napisani su u skladu s važećom Uputom o sadržaju i načinu prilaganja informacija o lijeku u nacionalnom postupku.

Na temelju dostavljene dokumentacije HALMED je izdao odobrenje za stavljanje u promet lijekova Roxelana 2,5 mg filmom obložene tablete, Roxelana 10 mg filmom obložene tablete, Roxelana 15 mg filmom obložene tablete, Roxelana 20 mg filmom obložene tablete 22. veljače 2024. godine.