



R1

20/08/2018

Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA
Gerência-Geral de Medicamentos e Produtos Biológicos – GGMed

PARECER PÚBLICO DE AVALIAÇÃO DO MEDICAMENTO – APROVAÇÃO

1. Sumário das características do medicamento

Categoria: Genérico

1.1. Nome do medicamento, composição e apresentações comerciais registradas

A empresa EMS S/A solicitou registro do produto Rivaroxabana comprimido revestido 10 mg, 15 mg e 20 mg, na vigência da RDC 60/2014.

Cada comprimido revestido contém 10, 15 ou 20 mg de rivaroxabana. Excipientes: celulose microcristalina, lactose monoidratada, hipromelose, laurilsulfato de sódio, croscarmelose sódica, estearato de magnésio, hipromelose + macrogol, dióxido de titânio, óxido de ferro vermelho, álcool etílico e água purificada.

Apresentações registradas:

- ✓ 10 MG COM REV CT BL AL PLAS OPC X 5 (*)
- ✓ 10 MG COM REV CT BL AL PLAS OPC X 10 (*)
- ✓ 10 MG COM REV CT BL AL PLAS OPC X 30 (*)
- ✓ 10 MG COM REV CT BL AL PLAS OPC X 100 EMB HOSP (**)
- ✓ 10 MG COM REV CT BL AL PLAS OPC X 200 EMB FRAC (*)
- ✓ 15 MG COM REV CT BL AL PLAS OPC X 14 (*)
- ✓ 15 MG COM REV CT BL AL PLAS OPC X 28 (*)
- ✓ 15 MG COM REV CT BL AL PLAS OPC X 42 (*)
- ✓ 15 MG COM REV CT BL AL PLAS OPC X 98 EMB HOSP (**)
- ✓ 15 MG COM REV CT BL AL PLAS OPC X 200 EMB FRAC (*)
- ✓ 20 MG COM REV CT BL AL PLAS OPC X 14 (*)
- ✓ 20 MG COM REV CT BL AL PLAS OPC X 28 (*)
- ✓ 20 MG COM REV CT BL AL PLAS OPC X 42 (*)
- ✓ 20 MG COM REV CT BL AL PLAS OPC X 98 EMB HOSP (**)
- ✓ 20 MG COM REV CT BL AL PLAS OPC X 200 EMB FRAC (*)

(*) DESTINAÇÃO COMERCIAL

(**) RESTRITO A HOSPITAIS



1.2. Informações gerais do medicamento

O medicamento Rivaroxabana é equivalente terapêutico ao medicamento de referência Xarelto®.

Foram aprovadas para o medicamento supracitado as mesmas indicações, restrição de venda/ uso, modo de administração e posologia do medicamento de referência, conforme bula do produto Xarelto® disponível no Bulário Eletrônico da Anvisa de 09/11/2017 (http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/index.asp).

1.3. Locais de fabricação do medicamento

Os locais envolvidos na fabricação do medicamento estão descritos a seguir.

| Razão Social | Endereço | País | Responsabilidade |
|--------------|---|--------|---------------------------------|
| EMS S/A | Rodovia Jornalista Francisco Aguirre Proença Km 08, Chácara Assay – Hortolândia | Brasil | Fabricação do medicamento |
| EMS S/A | Rodovia Jornalista Francisco Aguirre Proença Km 08, Chácara Assay – Hortolândia | Brasil | Embalagem primária e secundária |

O Certificado de Boas Práticas de Fabricação para a linha/forma farmacêutica do medicamento, emitido pela Anvisa, estava válido no momento da concessão do registro.

2. Dados de tecnologia farmacêutica

2.1. Caracterização, controle de qualidade e estabilidade do insumo farmacêutico ativo (IFA)

2.1.1 Fabricante A

Para verificação da estrutura e de outras características do IFA, o fabricante de fármaco realizou os testes de Espectroscopia de Ultravioleta (UV), Espectroscopia de Infravermelho (IR), Espectroscopia de RMN 1H, Espectroscopia de RMN 13C, Espectroscopia de Massa, Análise Elementar, Difração do Raio X (XRD) e Calorimetria Diferencial de Varredura (DSC).

O controle de qualidade do IFA atende às especificações internas para os testes descrição, solubilidade, identificação, perda por secagem, metais pesados, resíduo de ignição, pureza enantiomérica, substâncias relacionadas, teor, solventes residuais, limites microbianos e patógenos e tamanho de partículas.

Os testes, especificações e métodos analíticos do controle de qualidade foram considerados adequados para garantir a qualidade do IFA.

As validações dos métodos analíticos do IFA foram realizadas pelas empresas fabricantes do fármaco e do medicamento e consideradas satisfatórias, em linha com a norma vigente.



Em relação à isomeria, fármaco apresenta isomeria espacial e o controle dos isômeros foi demonstrado.

Em relação ao polimorfismo, o fármaco exibe polimorfismo e o controle dos polimorfos é realizado através de Difração do Raio X (XRD) no controle de qualidade.

A substância ativa estável à $30^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ / $75\% \pm 5\%$ RH por 24 meses, conforme estudos de estabilidade apresentados.

Quanto à sensibilidade à luz, o ativo não é fotossensível.

2.1.2 Fabricante B

Para verificação da estrutura e de outras características do IFA, o fabricante de fármaco realizou os testes de Espectroscopia de Infravermelho (IR), Espectroscopia de RMN 1H, Espectroscopia de RMN 13C, Espectroscopia de Massa e Análise Elementar.

O controle de qualidade do IFA atende às especificações internas para os testes descrição, identificação, forma cristalina, água (KF), metais pesados, cinzas sulfatadas, pureza enantiomérica, substâncias relacionadas, teor, solventes residuais, trietilamina, limites microbianos e patógenos e tamanho de partículas.

Os testes, especificações e métodos analíticos do controle de qualidade foram considerados adequados para garantir a qualidade do IFA.

As validações dos métodos analíticos do IFA foram realizadas pelas empresas fabricantes do fármaco e do medicamento e consideradas satisfatórias, em linha com a norma vigente.

Em relação à isomeria, o fármaco é um composto que possui um átomo de carbono quiral, gerando dois isômeros ópticos: (R) e (S) - Rivaroxabana. A (S) - Rivoxabana é utilizada na clínica e o controle dos isômeros foi demonstrado.

Em relação ao polimorfismo, o fármaco apresenta-se em setes formas polimórfica distintas e a análise do polimorfo fornecido pela empresa foi realizado através das técnicas de XRD, DSC e TGA.

A substância ativa estável à $30^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ / $75\% \pm 5\%$ RH por 24 meses, conforme estudos de estabilidade apresentados.

Quanto à sensibilidade à luz, o ativo não é fotossensível.

2.1. Processo de fabricação do medicamento e controles em processo

A empresa apresentou dados de produção e controle de qualidade dos lotes que demonstraram adequadamente a consistência do processo de fabricação.



2.2. Controle de qualidade do produto acabado

O controle de qualidade do medicamento atende às especificações internas para os testes de aspecto, peso médio, desintegração, identificação, teor, uniformidade de unidade de dosagem, dissolução, impurezas, etanol e contagem total de microorganismos mesofílicos e pesquisa de microorganismos patogênicos.

Os testes, especificações e métodos do controle de qualidade foram considerados adequados para garantir a qualidade do medicamento.

As validações dos métodos analíticos do medicamento foram realizadas pela empresa fabricante do medicamento e importadora e consideradas satisfatórias, em linha com a norma vigente.

Estabilidade e compatibilidade do medicamento

O produto é acondicionado em Blister de Alumínio Plástico Opaco e Cartucho de Cartolina. Os dados do estudo de estabilidade acelerado e de longa duração forneceram suporte ao prazo de validade provisório para o produto, de 24 meses à temperatura ambiente (entre 15 e 30°C). Proteger da luz.

Os dados do estudo de fotoestabilidade comprovam que o produto em sua embalagem primária é fotoestável.

3. Dados de segurança e eficácia

A equivalência terapêutica do medicamento Rivaroxabana com o medicamento de referência Xarelto® foi comprovada por meio de estudo de equivalência farmacêutica e estudo de bioequivalência.

O medicamento Rivaroxabana, comprimido revestido, 10mg, 15mg e 20mg são equivalentes farmacêuticos ao medicamento de referência Xarelto®, comprimido revestido, 10mg, 15mg e 20mg respectivamente, conforme Certificado de Equivalência Farmacêutica, emitido por centro de Equivalência Farmacêutica devidamente habilitado pela Anvisa.

A rivaroxabana apresenta peculiar efeito dose-dependente da alimentação sobre a absorção do fármaco e não linearidade farmacocinética sob condições de jejum (absorção limitada pela solubilidade). Desta forma, foi realizado o ensaio de bioequivalência para rivaroxabana 10mg comp. rev. e rivaroxabana 20 mg comp. rev., sendo que, a dosagem de 20 mg foi utilizada para bioisentar a dosagem de 15 mg. É importante esclarecer que para as condições alimentadas, o fármaco possui farmacocinética linear.

10 mg

O estudo de bioequivalência/biodisponibilidade relativa comparou o medicamento de referência Xarelto® 10mg, lote BXGXRJ5 fabricado por Bayer Pharma AG (importado e comercializado por Bayer S.A.) versus o medicamento Rivaroxabana 10mg, lote LP151/2016 fabricado por EMS. O



estudo foi realizado com 56 voluntários sadios do sexo masculino e feminino, em estado de jejum, quantificando-se o fármaco inalterado no plasma.

O intervalo de confiança da razão C_{maxT}/C_{maxR} (97,21%; 112,05%) está dentro do limite de aceitação (80;125), o que também acontece com a razão $ASCT/ASCR$ (95,86%; 105,62%) que está dentro do limite de aceitação (80;125). Assim, conclui-se que as formulações teste e referência não são estatisticamente bioinequivalentes.

20mg

O estudo de bioequivalência/biodisponibilidade relativa comparou o medicamento de referência Xarelto® 20mg, lote BXH3EV1 fabricado por Bayer Pharma AG (importado e comercializado por Bayer S.A.) versus o medicamento Rivaroxabana 20mg, lote LP143/2016 fabricado por EMS. O estudo foi realizado com 52 voluntários sadios do sexo masculino e feminino, em estado alimentado, quantificando-se o fármaco inalterado no plasma.

O intervalo de confiança da razão C_{maxT}/C_{maxR} (100,7%; 113,23%) está dentro do limite de aceitação (80;125), o que também acontece com a razão $ASCT/ASCR$ (100,11%; 107,01%) que está dentro do limite de aceitação (80;125). Assim, conclui-se que as formulações teste e referência não são estatisticamente bioinequivalentes.

O estudo de bioequivalência/biodisponibilidade relativa comparou o medicamento de referência Xarelto® 20mg, lote BXH3EV1 fabricado por Bayer Pharma AG (importado e comercializado por Bayer S.A.) versus o medicamento Rivaroxabana 20mg, lote LP143/2016 fabricado por EMS. O estudo foi realizado com 32 voluntários sadios do sexo masculino e feminino, em jejum, quantificando-se o fármaco inalterado no plasma.

O intervalo de confiança da razão C_{maxT}/C_{maxR} (94,02%; 113,78%) está dentro do limite de aceitação (80;125), o que também acontece com a razão $ASCT/ASCR$ (101,08%; 113,45%) que está dentro do limite de aceitação (80;125). Assim, conclui-se que as formulações teste e referência não são estatisticamente bioinequivalentes.

15mg

Essa concentração foi aprovada com base na **semelhança** do perfil de dissolução comparativo com o medicamento Rivaroxabana 20mg (maior concentração), conforme Certificado de Perfil de Dissolução Comparativo nº RP160/16 emitido por Centro de Equivalência Farmacêutica habilitado pela Anvisa, por **apresentar** mesma forma farmacêutica/ local de fabricação e **atender** o critério de **formulações proporcionais** disposto no art. 6º da RDC nº 37/2011.

Dessa forma, a concentração 15mg foi bioisenta de acordo com o disposto na Seção II, Capítulo II do Guia para isenção e substituição de estudos de biodisponibilidade relativa/bioequivalência, RDC nº 37/2011.

4. Publicação da Decisão



A Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) concedeu o registro sanitário MS nº 1.0235.1265 para o medicamento rivaroxabana no Diário Oficial de União nº 135 em 16/07/2018, através da Resolução-RE nº 1.841 de 12/07/2018.

A documentação apresentada atende à legislação vigente, Lei nº. 6.360/1976, Decreto nº. 8.077/2013, Lei nº. 9.787/1999, Resolução RDC nº. 60/2014, entre outras normativas relacionadas.

Este parecer foi baseado nas informações submetidas e aprovadas no registro pela Anvisa. Utilize a [Consulta de Produto](#) para verificar informações atualizadas quanto às apresentações, embalagem, local de fabricação, prazo de validade e cuidados de conservação aprovados para o medicamento. A bula mais recente do produto pode ser acessada no [Bulário Eletrônico](#) da Anvisa.