

Informe Público de Evaluación

RIVAROXABAN THALASSA PHARMA 2,5 MG COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CON PELÍCULA EFG

Este documento resume cómo ha evaluado la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) los estudios realizados con el medicamento de este informe público a fin de emitir unas recomendaciones sobre su uso. Para obtener más información puede consultar el prospecto o la ficha técnica del producto que encontrará en la página www.aemps.gob.es en el Centro de Información online de medicamentos (CIMA).

Nombre de los Medicamentos ⁽¹⁾

RIVAROXABAN THALASSA PHARMA 2,5 MG COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CON PELÍCULA EFG

Principio Activo

RIVAROXABAN

Titular de la autorización de comercialización

THALASSA PHARMA S.L.

Procedimiento de registro

Nacional.

Fecha del Informe

15/12/2025

Indicación terapéutica autorizada

VER FICHA TÉCNICA

Forma de Administración

VÍA ORAL

Condiciones de dispensación

MEDICAMENTO SUJETO A PRESCRIPCIÓN MÉDICA

1. Introducción

Se solicita por procedimiento nacional la autorización y registro de los medicamentos genéricos Rivaroxaban Thalassa Pharma 2,5 mg, 10 mg, 15 mg y 20 mg comprimidos recubiertos con película EFG, de acuerdo con el artículo 7 del R.D. 1345/2007. Rivaroxaban Thalassa Pharma 2,5 mg, 10 mg, 15 mg y 20 mg comprimidos recubiertos con película EFG tienen la misma composición cualitativa y cuantitativa en principio activo (rivaroxaban) y la misma forma farmacéutica que el producto de referencia Xarelto, que fue autorizado por procedimiento centralizado.

La calidad, seguridad y eficacia de rivaroxaban se han demostrado en varios ensayos clínicos realizados con el medicamento de referencia y con la experiencia de uso del mismo tras su comercialización. Rivaroxaban Thalassa Pharma 2,5 mg, 10 mg, 15 mg y 20 mg comprimidos recubiertos con película EFG se solicitan como medicamentos genéricos y, por tanto, no se han realizado nuevos estudios relacionados con su farmacología, farmacocinética, eficacia y seguridad, aparte de los estudios demostrativos de su equivalencia con el medicamento de referencia. Los excipientes empleados en la formulación son conocidos y ampliamente utilizados en otros medicamentos.

Las indicaciones propuestas para Rivaroxaban Thalassa Pharma 2,5 mg, 10 mg, 15 mg y 20 mg comprimidos recubiertos con película EFG son las mismas que las autorizadas para el medicamento de referencia.

⁽¹⁾ El nombre del medicamento y el titular de la autorización de comercialización pueden haber sufrido cambios después de la autorización.

2. Datos Químicos y Farmacéuticos

El medicamento RIVAROXABAN THALASSA PHARMA 2,5 MG COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CON PELÍCULA EFG, se presenta como COMPRIMIDO RECUBIERTO CON PELÍCULA y contiene 2.5 mg de RIVAROXABAN como sustancia activa. La dosis máxima diaria es 30 mg. El medicamento se acondiciona en blíster de PVC / aluminio.

2.1. Sustancia Activa

La calidad de la sustancia activa está avalada por el procedimiento CEP.

Información general

La sustancia activa presenta monografía en Ph. Eur.

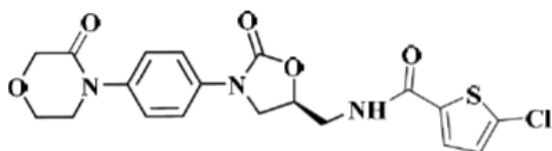
Nomenclatura

INN: RIVAROXABAN

Número CAS: 366789-02-8

Estructura

Fórmula estructural:



Masa molecular: 435,88 g/mol

Fórmula molecular: $C_{19}H_{18}ClN_3O_5S$

Propiedades generales

RIVAROXABAN es un polvo blanco o amarillento, muy soluble en dimetilsulfóxido y prácticamente insoluble en agua, etanol anhidro y heptano, no higroscópico, con un centro quiral (la sustancia activa es el isómero S) y muestra polimorfismo.

Fabricación, controles en proceso y caracterización

La información acerca de la fabricación, los controles en proceso y la caracterización de la sustancia activa ha sido evaluada por EDQM.

Especificación, procedimientos analíticos y análisis de lotes

Las especificaciones de la sustancia activa cumplen con la monografía correspondiente de Ph. Eur.

Sistema envase/cierre

La información acerca del envase de la sustancia activa ha sido evaluada por EDQM.

Estabilidad

Los estudios de estabilidad se han realizado de acuerdo con las directrices vigentes. El protocolo, los parámetros controlados y los métodos de ensayo se consideran adecuados. El material del envase es similar al propuesto para el almacenamiento. El periodo de recontrol y las condiciones de almacenamiento están justificados.

2.2. MEDICAMENTO

Descripción

Forma farmacéutica: COMPRIMIDO RECUBIERTO CON PELÍCULA

Página 2 de 11

Dosis: 2.5 mg

Aspecto: comprimidos recubiertos con película de color amarillo claro, redondos, biconvexos, de 6 mm de diámetro, grabados con “IL4” en una cara.

Composición cualitativa:

RIVAROXABAN

LACTOSA MONOHIDRATO SECADA POR ASPERSION

CROSCARMELOSA SODICA

CELULOSA MICROCRISTALINA PH-102

LAURILSULFATO DE SODIO

HIPROMELOSA

ESTEARATO DE MAGNESIO

SILICE COLOIDAL ANHIDRA

OPADRY 03F520298 AMARILLO (dióxido de titanio (CI=77891, E-171), macrogol 4000, hipromelosa, óxido de hierro amarillo (E-172, CI=77492))

Envase: blíster de PVC / aluminio.

Desarrollo farmacéutico

El desarrollo del medicamento se describe adecuadamente.

La elección de los excipientes está justificada y sus funciones se describen correctamente.

Se identifican las características físico-químicas de la sustancia activa que pueden afectar a la forma farmacéutica y su estrategia de control queda justificada.

La información presentada avala el método de disolución propuesto como control de calidad.

Fabricación

El proceso de fabricación se describe suficientemente. Los controles en proceso son adecuados considerando la naturaleza del medicamento y el método de fabricación. El tamaño del lote industrial queda definido. El expediente incluye suficientes datos de validación del proceso de fabricación a la escala de producción propuesta.

Excipientes

Los excipientes utilizados son conocidos y de la calidad apropiada.

El excipiente LACTOSA MONOHIDRATO SECADA POR ASPERSION es de origen animal. Se presentan datos científicos y/o certificados que avalan el cumplimiento de la *Nota explicativa sobre cómo minimizar los riesgos de transmisión de los agentes de las encefalopatías espongiformes animales a través de los medicamentos humanos y veterinarios* (EMA/410/01).

Especificación del medicamento, procedimientos analíticos y análisis de lotes

Las especificaciones del medicamento se consideran apropiadas para controlar su calidad. La descripción y validación de los métodos analíticos es adecuada. Se remiten resultados de análisis de lotes que confirman que el medicamento cumple con las especificaciones propuestas.

Sistema envase/cierre

El medicamento se envasa en blíster de PVC / aluminio. La elección del envase se justifica de acuerdo a la naturaleza del medicamento. Se confirma el cumplimiento de todos los requisitos y/o normativas de aplicación.

Estabilidad

Los estudios de estabilidad se realizan de acuerdo con las directrices vigentes. El protocolo, los parámetros controlados y los métodos de ensayo se consideran adecuados. El material del envase es el propuesto para la comercialización. El período de validez y las condiciones de almacenamiento están justificados.

Período de validez: 3 años

Condiciones de almacenamiento: sin condiciones especiales de almacenamiento

3. Datos no Clínicos

3.1. Evaluación crítica del expediente no clínico

Las propiedades farmacodinámicas, farmacocinéticas y toxicológicas del rivaroxabán son conocidas. Como rivaroxabán es una sustancia activa ampliamente utilizada y conocida, el solicitante no ha conducido estudios adicionales. En su lugar, ha presentado una descripción general de la parte no clínica basada en una revisión adecuada de la bibliografía publicada.

3.2. Evaluación del riesgo medioambiental (ERA)

Dado que Rivaroxaban Thalassa Pharma 2.5 mg / 10 mg / 15 mg / 20 mg comprimidos recubiertos con película es un producto genérico, no conducirá a un aumento de la exposición al medio ambiente. Por lo tanto, no se consideran necesarios estudios de ERA adicionales.

4. Datos Clínicos

4.1. Introducción

Por tratarse de un medicamento genérico se demuestra la equivalencia terapéutica mediante estudios de bioequivalencia. No son necesarios estudios clínicos adicionales.

Al ser una formulación de liberación inmediata y según la guía europea *“Guideline on the investigation of bioequivalence”* (CPMP/QWP/EWP/1401/98 Rev. 1/Corr**), y de acuerdo con la guía específica de la EMA *“Rivaroxaban film-coated tablets 2.5, 10, 15 and 20mg product-specific bioequivalence guidance”* (1 April 2016 EMA/CHMP/160650/2016 (CHMP)), el solicitante ha realizado tres estudios de bioequivalencia:

Dos estudios de dosis única en ayunas (uno con la dosis de 2,5 mg y otro con la dosis de 10 mg al no ser proporcionales) y el otro de dosis única con alimentos con la dosis de 20 mg.

4.2. Exención

Solicitan sola la exención de 15 mg. La evidencia de bioequivalencia obtenida en el estudio con la dosis de 20 mg es extrapolable a la dosis de 15 mg, ya que se trata de comprimido recubierto con película con idéntica composición cualitativa y composición cuantitativa proporcional, fabricadas con el mismo procedimiento por el mismo fabricante, con farmacocinética lineal en el rango terapéutico (aumento del AUC dosis-proporcional) y cuyos perfiles de disolución entre las distintas dosis son similares.

4.3. Estudios Clínicos

- **0444-17:** Estudio de bioequivalencia de dosis única en ayunas con la dosis **de 2,5 mg**

4.3.1. Centro clínico y analítico

Centro clínico: Lambda Therapeutic Research Ltd. Lambda House, Plot No. 38, Survey No. 388, Near Silver Oak Club, S. G. Highway, Gota, Ahmedabad-382481, Gujarat, India.

Centro analítico: Lambda Therapeutic Research Ltd. Lambda House, Plot No. 38, Survey No. 388, Near Silver Oak Club, S. G. Highway, Gota, Ahmedabad-382481, Gujarat, India.

El ensayo fue realizado de acuerdo con las normas de Buena Práctica Clínica (BPC). Se presentan informes de monitorización y certificados de las auditorías llevadas a cabo por la Unidad de Garantía de Calidad. Los centros han sido previamente inspeccionados por autoridades reguladoras de la Unión Europea.

4.3.1.1. Diseño del estudio

Estudio cruzado, aleatorizado, de dos tratamientos, dos secuencias y dos periodos, de dosis única en ayunas con 240 mL de agua.

4.3.1.2. Formulación del test

Rivaroxaban 2,5 mg comprimidos recubiertos con película (Intas, India). Número de lote: X06941. Tamaño del lote: 160.000 comprimidos. Caducidad: 03/2020. Contenido: 101,2%.

4.3.1.3. Formulación de referencia

Xarelto mg comprimidos recubiertos con película (Bayer, UK). Número de lote: BXHJSF1. Caducidad: 06/2019. Contenido: 99%.

4.3.1.4. Número de voluntarios

Se incluyeron 56 sujetos, con edades comprendidas entre 18 y 45 años. Fueron tratados 56 sujetos, 53 sujetos completaron el estudio y se emplearon en el análisis estadístico de acuerdo con el protocolo.

El sujeto 1003 y el sujeto 1012 abandonan durante el periodo II por motivos personales.

El sujeto 1033 no aparece en el periodo II.

Los criterios de inclusión y exclusión son considerados aceptables para un estudio de bioequivalencia.

4.3.1.5. Periodo de lavado

5 días.

4.3.1.6. Semivida

4.5 h.

4.3.1.7. Método analítico

Para la determinación de rivaroxaban en plasma se ha empleado HPLC-MS/MS. El método fue adecuadamente validado tanto previamente al estudio (validación del método) como durante el estudio (validación del análisis de las muestras).

4.3.1.8. Análisis farmacocinético

Los parámetros farmacocinéticos se calcularon por métodos no compartimentales. El AUC se calculó por el método trapezoidal lineal.

4.3.1.9. Análisis estadístico paramétrico

Se calculó el intervalo de confianza al 90% (IC 90%) del cociente de la formulación test frente a la formulación de referencia para los valores log-transformados de C_{max} y AUC mediante un modelo ANOVA. Este modelo incluyó las covariables secuencia, periodo, formulación y sujeto anidado a la secuencia. Se definió bioequivalencia cuando el IC 90% de los cocientes (test/referencia) para C_{max} y AUC estuviera en el rango 80.00 -125.00%.

Los resultados del análisis estadístico se muestran en la siguiente tabla:

Table 3.3 Bioequivalence Evaluation of Rivaroxaban in Project No. 0444-17

Pharmacokinetic Parameter	Geometric Mean Ratio Test/Reference	90% Confidence Intervals	CV% ¹
AUC _(0-t)	101.8	98.82 - 104.80	9.0
AUC _(0-∞)	101.8	98.89 - 104.77	8.9
C _{max}	94.1	89.85 - 98.48	14.2

¹Estimated from the Residual Mean Squares.

Los intervalos de confianza al 90% de AUC y C_{max} se encuentran dentro del margen de aceptación de 80.00 – 125.00% predefinidos en el protocolo en todos los casos y, por tanto, demuestran bioequivalencia. No se observan diferencias relevantes en T_{max}.

Table 3.1 Pharmacokinetic Data for Rivaroxaban Project No. 0444-17

Pharmacokinetic Parameter	Arithmetic Means (± SD)	
	Test Product-T	Reference Product-R
AUC _(0-t)	537.369 ± 121.9739	529.444 ± 126.8736
AUC _(0-∞)	541.872 ± 121.7316	533.602 ± 126.0689
C _{max}	75.455 ± 16.3647	79.918 ± 15.2939
t _{max} ¹	2.000 (0.500 - 4.333)	1.750 (0.500 - 4.667)

¹Median (Min, Max)

4.3.2. Código del Estudio de Bioequivalencia

- **0977-18:** Estudio de bioequivalencia de dosis única en ayunas con la dosis de **10 mg**

4.3.2.1. Centro clínico y analítico

Centro clínico: Lambda Therapeutic Research Ltd. Lambda House, Plot No. 38, Survey No. 388, Near Silver Oak Club, S. G. Highway, Gota, Ahmedabad-382481, Gujarat, India.

Centro analítico: Lambda Therapeutic Research Ltd. Lambda House, Plot No. 38, Survey No. 388, Near Silver Oak Club, S. G. Highway, Gota, Ahmedabad-382481, Gujarat, India.

El ensayo fue realizado de acuerdo con las normas de Buena Práctica Clínica (BPC). Se presentan informes de monitorización y certificados de las auditorías llevadas a cabo por la Unidad de Garantía de Calidad. Los centros han sido previamente inspeccionados por autoridades reguladoras de la Unión Europea.

4.3.2.2. Diseño del estudio

Estudio cruzado, aleatorizado, de dos tratamientos, dos secuencias y dos periodos, de dosis única en ayunas con 240 mL de agua.

4.3.2.3. Formulación del test

Rivaroxaban 10 mg comprimidos recubiertos con película (Intas, India). Número de lote: X06944. Tamaño del lote: 165.000 comp. Caducidad: 03/2020. Contenido: 99,8%.

4.3.2.4. Formulación de referencia

Xarelto 10 mg comprimidos recubiertos con película (Bayer, UK). Número de lote: BXHTAJ2. Caducidad: 05/2020. Contenido: 99,5%.

4.3.2.5. Número de voluntarios

Se incluyeron 79 sujetos, con edades comprendidas entre 18 y 45 años.

Discontinuo un sujeto pre-dosis.

Fueron tratados en el grupo 1 49 sujetos durante el periodo 1 y 49 en el periodo 1.

Fueron tratados en el grupo 2 30 sujetos durante el periodo 1 y 29 en el periodo 1.

Se analizaron 77 sujetos según protocolo.

Razones de abandono:

1070 abandona en el periodo 1 debido a razones personales.

El sujeto 1080 abandona debido a vómitos en el periodo 2

Los criterios de inclusión y exclusión son considerados aceptables para un estudio de bioequivalencia.

4.3.2.6. Periodo de lavado

13 días para el grupo 1 y 16 días para el grupo 2.

4.3.2.7. Semivida

4.5 h.

4.3.2.8. Método analítico

Para la determinación de rivaroxaban en plasma se ha empleado HPLC-MS/MS. El método fue adecuadamente validado tanto previamente al estudio (validación del método) como durante el estudio (validación del análisis de las muestras).

4.3.2.9. Análisis farmacocinético

Los parámetros farmacocinéticos se calcularon por métodos no compartimentales. El AUC se calculó por el método trapezoidal lineal.

4.3.2.10. Análisis estadístico paramétrico

Se calculó el intervalo de confianza al 90% (IC 90%) del cociente de la formulación test frente a la formulación de referencia para los valores log-transformados de C_{max} y AUC mediante un modelo ANOVA. Este modelo incluyó las covariables secuencia, periodo, formulación y sujeto anidado a la secuencia. Se definió bioequivalencia cuando el IC 90% de los cocientes (test/referencia) para C_{max} y AUC estuviera en el rango 80.00 -125.00%.

Se tratan a los sujetos en dos grupos en días diferentes en cada periodo. La compañía presenta un análisis exploratorio con los siguientes factores: efecto Grupo, Secuencia, Secuencia*Grupo, Sujeto (Secuencia*Grupo), Formulación, Grupo*Formulación y Periodo (Grupo) para confirmar que no hay interacción Grupo*Formulación significativa. En el caso de interacción tratamiento*grupo significativa, el IC 90% para C_{max} y AUC se deberá realizar por cada grupo individual. Variable grupo+formulación no incluida a priori - ver comentarios

Los resultados del análisis estadístico se muestran en la siguiente tabla:

Table 3.3 Bioequivalence Evaluation of Rivaroxaban in Project No. 0977-18

Pharmacokinetic Parameter	Geometric Mean Ratio Test/Reference	90% Confidence Intervals	CV% ¹
AUC _(0-t)	93.7	90.03 - 97.60	15.1
C_{max}	87.4	82.37 - 92.76	22.4

¹Estimated from the Residual Mean Squares.

Los intervalos de confianza al 90% de AUC y C_{max} se encuentran dentro del margen de aceptación de 80.00 – 125.00% predefinidos en el protocolo en todos los casos y, por tanto, demuestran bioequivalencia. No se observan diferencias relevantes en T_{max} .

Table 3.1 Pharmacokinetic Data for Rivaroxaban Project No. 0977-18

Pharmacokinetic Parameter	Arithmetic Means ($\pm$ SD)	
	Test Product-T	Reference Product-R
AUC _(0-t)	1464.858 $\pm$ 347.8037	1571.850 $\pm$ 398.5131
AUC _(0-∞)	1504.532 $\pm$ 358.0940	1601.995 $\pm$ 400.6648
C_{max}	200.617 $\pm$ 54.9034	228.059 $\pm$ 54.5476
t_{max} ¹	2.017 (1.000 - 4.684)	2.500 (0.500 - 4.350)

¹Median (Min, Max)

4.3.3. Código del Estudio de Bioequivalencia

- **725-14:** Estudio de bioequivalencia de dosis única con comida con la dosis de 20 mg

4.3.3.1. Centro clínico y analítico

Centro clínico: Lambda Therapeutic Research Ltd. Lambda House, Plot No. 38, Survey No. 388, Near Silver Oak Club, S. G. Highway, Gota, Ahmedabad-382481, Gujarat, India.

Centro analítico: Lambda Therapeutic Research Ltd. Lambda House, Plot No. 38, Survey No. 388, Near Silver Oak Club, S. G. Highway, Gota, Ahmedabad-382481, Gujarat, India.

El ensayo fue realizado de acuerdo con las normas de Buena Práctica Clínica (BPC). Se presentan informes de monitorización y certificados de las auditorías llevadas a cabo por la Unidad de Garantía de Calidad. Los centros han sido previamente inspeccionados por autoridades reguladoras de la Unión Europea.

4.3.3.2. Diseño del estudio

Estudio cruzado, aleatorizado, de dos tratamientos, dos secuencias y dos periodos, de dosis única con comida con 240 mL de agua.

4.3.3.3. Formulación del test

Rivaroxaban 20 mg comprimidos recubiertos con película (Intas, India). Número de lote: X07471. Tamaño del lote: 180.000 comprimidos. Caducidad: 03/2020. Contenido: 99,4%.

4.3.3.4. Formulación de referencia

Xarelto 20 mg comprimidos recubiertos con película (Bayer, UK). Número de lote: BXHLCG1. Caducidad: 03/2020. Contenido: 98,8%.

4.3.3.5. Número de voluntarios

Se incluyeron 52 sujetos, con edades comprendidas entre 18 y 45 años. Fueron tratados 52 sujetos, 48 sujetos completaron el estudio y se emplearon en el análisis estadístico de acuerdo con el protocolo.

Abandonan los sujetos 1004, 1008, 1027 (AA) 1049 (positivo en alcohol).

Los criterios de inclusión y exclusión son considerados aceptables para un estudio de bioequivalencia.

4.3.3.6. Periodo de lavado

5 días.

4.3.3.7. Semivida

4.5 h.

4.3.3.8. Método analítico

Para la determinación de rivaroxaban en plasma se ha empleado HPLC-MS/MS. El método fue adecuadamente validado tanto previamente al estudio (validación del método) como durante el estudio (validación del análisis de las muestras).

4.3.3.9. Análisis farmacocinético

Los parámetros farmacocinéticos se calcularon por métodos no compartimentales. El AUC se calculó por el método trapezoidal lineal.

4.3.3.10. Análisis estadístico paramétrico

Se calculó el intervalo de confianza al 90% (IC 90%) del cociente de la formulación test frente a la formulación de referencia para los valores log-transformados de C_{max} y AUC mediante un modelo ANOVA. Este modelo incluyó las covariables secuencia, periodo, formulación y sujeto anidado a la secuencia. Se definió bioequivalencia cuando el IC 90% de los cocientes (test/referencia) para C_{max} y AUC estuviera en el rango 80.00 -125.00%.

Los resultados del análisis estadístico se muestran en la siguiente tabla:

Table 3.3 Bioequivalence Evaluation of Rivaroxaban in Project No. 725-14

Pharmacokinetic Parameter	Geometric Mean Ratio Test/Reference	90% Confidence Intervals	CV% ¹
AUC _(0-∞)	102.5	99.52 - 105.66	8.7
AUC _(0-t)	102.2	99.15 - 105.30	8.8
C _{max}	102.7	98.31 - 107.31	12.8

¹Estimated from the Residual Mean Squares.

Los intervalos de confianza al 90% de AUC y C_{max} se encuentran dentro del margen de aceptación de 80.00 – 125.00% predefinidos en el protocolo en todos los casos y, por tanto, demuestran bioequivalencia. No se observan diferencias relevantes en T_{max}.

Table 3.1 Pharmacokinetic Data for Rivaroxaban Project No. 725-14

Pharmacokinetic Parameter	Arithmetic Means (± SD)	
	Test Product-T	Reference Product-R
AUC _(0-t)	3495.286 ± 945.4535	3411.367 ± 953.2469
AUC _(0-∞)	3532.524 ± 948.6876	3437.147 ± 959.5661
C _{max}	460.045 ± 124.2012	448.296 ± 127.6932
t _{max} ¹	4.333 (1.250 - 6.000)	4.333 (2.000 - 6.000)

¹Median (Min, Max)

4.4. Discusión sobre aspectos clínicos y de seguridad

La eficacia y seguridad del principio activo rivaroxaban están bien establecidas y documentadas para el medicamento de referencia. El diseño y la ejecución de los estudios de bioequivalencia presentados se consideran adecuados y los resultados de los estudios demuestran que la formulación en evaluación es bioequivalente al producto de referencia.

4.5. Ficha técnica, prospecto y etiquetado

La ficha técnica, el prospecto y los materiales de acondicionamiento son adecuados y consistentes con la información del producto de referencia.

5. Valoración del beneficio/riesgo y recomendación de autorización

La calidad, eficacia y seguridad de los medicamentos Rivaroxaban Thalassa Pharma 2,5 mg, 10 mg, 15 mg y 20 mg comprimidos recubiertos con película EFG, están suficientemente demostradas. Los medicamentos Rivaroxaban Thalassa Pharma 2,5 mg, 10 mg, 15 mg y 20 mg comprimidos recubiertos con película EFG han demostrado la bioequivalencia con el medicamento de referencia. Por tanto, se recomienda su autorización.