

**Ocena biorównoważności
leku odtwórczego
riwaroksabanu
w dawce 20 mg
firmy Polpharma S.A.
z lekiem referencyjnym
Xarelto firmy Bayer**

Ocena biorównoważności leku odtwórczego riwaroksabanu w dawce 20 mg firmy Polpharma S.A. z lekiem referencyjnym Xarelto firmy Bayer

Riwaroksaban to bezpośredni inhibitor czynnika Xa, podawany doustnie. Charakteryzuje się przewidywalną farmakokinetyką i farmakodynamiką, co umożliwia jego stosowanie bez rutynowego monitorowania parametrów krzepnięcia u większości pacjentów^[1]. Nie hamuje bezpośrednio trombiny (aktywowanego czynnika II) i nie wykazano jego bezpośredniego wpływu na płytki krwi^[1]. Lek zaleca się w zapobieganiu nawrotom i leczeniu zakrzepicy żył głębokich (DVT) i zatorowości płucnej (PE) w dawkach 15 mg, 20 mg^[2]. Jest również wskazany w zapobieganiu udarowi i zatorowości ogólnoustrojowej u pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków (w dawkach 15 mg, 20 mg)^[3] oraz w zapobieganiu żylnym incydentom zakrzepowo-zatorowym (VTE) u pacjentów poddanych planowej całkowitej wymianie stawu biodrowego (THR) lub całkowitej wymianie stawu kolanowego (TKR) w dawce 10 mg^[2]. Dawka 2,5 mg w połączeniu z kwasem acetylosalicylowym (75-100 mg) jest stosowana w profilaktyce zdarzeń sercowo-naczyniowych u pacjentów z chorobą wieńcową (CAD) lub objawową miażdżycą tętnic obwodowych (PAD)^[4].

prof. dr hab. med. Marlena Broncel
Klinika Chorób Wewnętrznych i Farmakologii Klinicznej
Uniwersytet Medyczny w Łodzi



Bezwzględna biodostępność riwaroksabanu wynosi około 80-100% dla dawek 2,5 mg i 10 mg^[1]. Przyjmowanie z pokarmem nie wpływa na AUC lub C_{max} riwaroksabanu w dawce 10 mg. Ze względu na zmniejszony stopień wchłaniania, biodostępność po podaniu doustnym dla tabletki 20 mg na czczo określono na 66%. W przypadku przyjmowania tabletek 15 mg, 20 mg rywaroksabanu wraz z pokarmem zaobserwowano wzrost średniego AUC o 39% w porównaniu z przyjmowaniem tabletek na czczo^[5]. Międzyosobnicza zmienność farmakokinetyki riwaroksabanu wynosi od 30% do 40%^[1].

Lek wiąże się z białkami w 95%; objętość dystrybucji jest umiarkowana, w stanie stacjonarnym wynosi około 50 l. Riwaroksaban jest metabolizowany przez cytochrom P450 CYP3A4, CYP2J2 i mechanizmy niezależne od CYP. Riwaroksaban i metabolity mają podwójną drogę eliminacji (drogą nerkową i kałową). Klirens i wydalanie riwaroksabanu są następujące: 1/3 aktywnego leku jest usuwana w postaci niezmienionej przez nerki, 1/3 aktywnego leku jest metabolizowana do nieaktywnych metabolitów, a następnie wydalana przez nerki, a 1/3 aktywnego leku jest metabolizowana do nieaktywnych metabolitów, a następnie wydalana drogą kałową^[1]. Na

TABELA 1: Porównanie właściwości farmakokinetycznych doustnych antykoagulantów nie będących antagonistami witaminy K^[6]

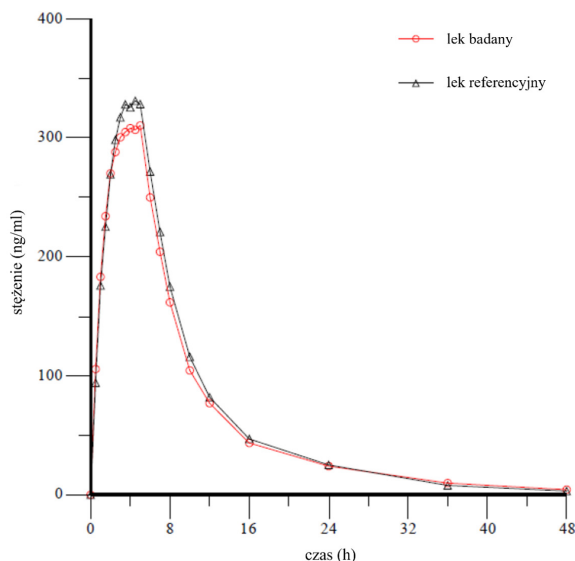
Właściwości	Riwaroksaban	Apiksaban	Dabigatran	Edoksaban
Mechanizm działania	inhibitor Xa	inhibitor Xa	inhibitor IIa	inhibitor Xa
Biodostępność	80-100% (na czczo 2,5 mg, 10 mg) (z posiłkiem ≥15 mg)	~50%	~6.5%	~62%
T _{max}	2-4 h	3-4 h	1-2 h	1-2 h
T _{1/2}	5-9 h (9-13 h u starszych)	8-15 h	12-17 h	10-14 h
Wiązanie z białkami	92-95%	~87%	~35%	~55%
Wydalenie nerkowe	~33%	~27%	~80%	~50%
Metabolizm	CYP3A4, CYP2J2	CYP3A4/5	Hydroliza	CYP3A4 (minimalnie)
Interakcje CYP/P-gp	Tak	Tak	P-gp	P-gp
Wpływ pokarmu	Tak (≥15 mg)	Brak	Zwiększa biodostępność	Minimalny

podstawie badań in vitro stwierdzono, że riwaroksaban jest substratem białek transportujących: glikoproteiny P i białka oporności raka piersi. Okres półtrwania wynosi 5-9 h, u pacjentów w wieku podeszłym wydłuża się do 9-13 h (tab.1)^[1, 6].

W Charakterystyce Produktu Leczniczego (ChPL) wskazano, że w przypadku pacjentów, którzy nie są w stanie połykać całych tabletek, tabletki powlekane Xarelto® 20 mg można rozkruszyć i wymieszać z wodą lub sokiem jabłkowym bezpośrednio przed użyciem i podać doustnie. Po podaniu kruszonych tabletek należy natychmiast spożyć posiłek^[5, 7].

Badanie biorównoważności biologicznej ma za zadanie potwierdzenie w warunkach in vivo właściwej jakości leku odtwórczego, na którą wpływ mogą mieć czynniki wynikające z odmiennej technologii wytwarzania^[8]. Należy wykazać podobieństwo dwóch parametrów farmakokinetycznych: AUC i maksymalnego stężenia leku we krwi (C_{max}). Badany lek generyczny uznaje się za biologicznie równoważny z oryginalnym produktem referencyjnym w przypadku, gdy porównywalne leki nie różnią się w istotny sposób pod względem szybkości i stopnia wchłaniania. Zgodnie z zaleceniami europejskimi dopuszcza się odchylenia w wartościach powyższych parametrów dla leku

RYCINA 1: Profil średnich stężeń w osoczu badanego i referencyjnego preparatu rywaroksabanu 20 mg w czasie



generycznego, w stosunku do leku oryginalnego, w granicach od 80 do 125% przy 90% przedziale ufności dla C_{max} i AUC. Dopuszczalna rozbieżność stężeń we krwi leku generycznego i oryginalnego wynika ze zmienności w odpowiedzi biologicznej wewnątrz, jak i międzypersonicznej każdego człowieka^[8].

Warunkami prawidłowo przeprowadzonego badania są: odpowiedni dobór i liczba ochotników, właściwe podawanie leków, odpowiednia liczba pobranych próbek, zachowanie okresu wash-out wynoszący minimum 10-krotność okresu półtrwania i monitorowanie bezpieczeństwa^[8].

Zgodnie z wytycznymi EMA dotyczącymi biorównoważności produktów EMA/CHMP/160650/2016, ze względu na różny wpływ pokarmu, co skutkuje różnymi zaleceniami żywieniowymi dla niższych (2,5 i 10 mg) i wyższych (15 i 20 mg) dawek, badanie biorównoważności dla dawki 10 mg przeprowadzono na czczo, a dla dawki 20 mg po posiłku zarówno w formie pokruszonej jak i stałej.

Do oceny biorównoważności wybrano najwyższą dawkę 20 mg produktu referencyjnego jako najbar-

dziej czułą do wykrycia potencjalnej różnicy między produktami. Ta sama dawka została użyta w badaniu kruszonych tabletek dla produktu referencyjnego. Warunki żywienia i czas spożycia posiłku zostały wybrane zgodnie z ChPL produktu referencyjnego^[7]. Rodzaj posiłku stanowiło wysokotłuszczowe i wysokokaloryczne śniadanie, w ChPL-u producenta nie podano konkretnych zaleceń dotyczących składu posiłku^[7].

W celu określenia biorównoważności riwaroksabanu (Rivaroxaban tabletki powlekane 20 mg – Zakłady Farmaceutyczne Polpharma S.A.) z odpowiednim lekiem innowacyjnym (Xarelto – tabletki powlekane 20 mg – firmy Bayer Pharma AG, Niemcy) wykonano w Algorithm Pharma Inc. (Kanada), wymagane badania farmakokinetyczne. Badanie przeprowadzono w sposób typowy, zgodnie z zasadami GCP, metodą krzyżowej, randomizowanej próby, z postacią doustną riwaroksabanu po jednorazowym podaniu, w 3 fazach, z 7-dniowym okresem wypłukiwania leku.

W badaniu wzięło udział 30 uczestników. Pacjenci przebywali na czczo co najmniej 10h następnie otrzymali wysoko kaloryczne, bogatotłuszczowe śniadanie 30 min przed przyjęciem leku. Uczestnikom badania podawano doustnie jednorazowo 1 tabletkę 20 mg riwaroksabanu produktu testowanego lub referencyjnego z zaleceniem wypicia, po przyjęciu preparatu, 240 ml wody. Następnie uczestnicy po przyjęciu leku byli bez posiłku co najmniej 4 h, po tym czasie zjadali lunch. Kolacja i przekąska były podawane nie wcześniej niż 9 h po przyjęciu tabletki. Czas trwania każdej z faz badania wynosił 48h. W tym czasie wykonano 20 pomiarów stężeń riwaroksabanu we krwi. Wyniki poddano stosownemu opracowaniu statystycznemu.

Na rycinie 1 przedstawiono średnie geometryczne wyniki pomiarów stężenia w surowicy preparatu badanego i referencyjnego w czasie. Linie i pola powierzchni (AUC) zależności stężenia od czasu dla dwóch badanych preparatów pokrywały się z niewielkimi, nieistotnymi statystycznie odchyleniami.

W tabeli 2 umieszczono porównanie parametrów biodostępności badanych preparatów. Nie wykazano statystycznie znaczących różnic w żadnym z ocenianych parametrów.

TABELA 2: Podsumowanie badania biorównoważności riwaroksabanu w dawce 20 mg

Parametr	Zmienność wewnątrzsobnicza (%)	Średnia geometryczna po transformacji logarytmicznej		T/R Iloraz (%)	(90% przedział ufności)
		Lek testowany (T)	Lek referencyjny (R)		
AUC _{0-T} ng*h/mL	12.5	3082.17	3181.02	96.89	91.72-102.36
C _{max} ng/mL	17.8	376.71	405.95	92.80	85.88-100.28

Badanie ukończyli wszyscy zakwalifikowani. Nie odnotowano żadnych poważnych działań niepożądanych i zgonów. Żaden z uczestników nie przerwał badania z powodu działań niepożądanych. Zgłoszono ogółem 36 działań niepożądanych związanych ze stosowaniem leku przy czym 15 pojawiło się w trakcie przyjmowania produktu testowanego, a 14 produktu referencyjnego. Najczęściej zgłaszanymi objawami ubocznymi były krwiaki w miejscu nakłucia naczynia (w grupie testowanej u 4 pacjentów, w grupie z lekiem referencyjnym u 7). Do innych rzadziej występujących działań niepożądanych zaliczyć należy senność u 3 pacjentów po przyjęciu leku referencyjnego.

W oparciu o przedstawione wyniki należy stwierdzić, że riwaroksaban w dawce 20 mg firmy Polpharma jest lekiem biorównoważnym z preparatem oryginalnym i może być stosowany zamiennie.

Dwie dawki riwaroksabanu odtwórczego 2,5 mg i 15 mg są wytwarzane w tym samym procesie i przez tego samego producenta. Skład ilościowy jest proporcjonalny, a farmakokinetyka riwaroksabanu wykazuje liniowość w zakresie dawek terapeutycznych. Badania rozpuszczania tabletek in vitro potwierdziły podobieństwo, dlatego też odstąpiono zgodnie z obowiązującymi procedurami rejestracyjnymi od wykonywania badania biorównoważności w przypadku riwaroksabanu w dawce 2,5 mg i 15 mg.



Piśmiennictwo

1. Mueck W, Stampfuss J, Kubitz D, Becka M. Clinical pharmacokinetic and pharmacodynamic profile of rivaroxaban. *Clin Pharmacokinet* 2014;53:1-16.
2. Antoniou S. Rivaroxaban for the treatment and prevention of thromboembolic diseases. *J Pharm Pharmacol* 2015; 67:1119-32.
3. Steffel J, Collins R, Antz M et al. 2021 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. *Europace* 2021; 23:1612-1676.
4. Parascandolo E, Eisen A. Aspirin and low-dose rivaroxaban – the dual pathway concept in patients with stable atherosclerotic disease: a comprehensive review. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2020; 18:577-585.
5. Stampfudd J, Kubitz D, Becka M, Mueck W. The effect of food on the absorption and pharmacokinetics of rivaroxaban. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2013; 51:549-61.
6. Fawzy AM, Lip GYH. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of oral anticoagulants used in atrial fibrillation. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2019; 15: 381-398.
7. ChPL Xarelto® SmPC. Bayer AG.
8. Jakoniuk D. Biorównoważność w ocenie skuteczności terapeutycznej leków generycznych. *Farm Pol* 2009; 65:834-838.

FARMACJA PRAKTYCZNA®

Redaktor Merytoryczna: Barbara Misiewicz-Jagiela

Redaguje Zespół: Martyna Bieniek, Marta Gawrylik,

Justyna Grudniak, Magdalena Kochańska,

Michał Kwaśny, Marcin Lewandowski, Dorota Mołodecka,

Joanna Ordańska-Kucińska, Dominika Petelicka-Puwała,

Anna Robak-Reczek, Jakub Sikorski.

Na zlecenie: ZF POLPHARMA S.A.

Kontakt: ZF POLPHARMA S.A., ul. Bobrowiecka 6, 00-728 Warszawa

Wydawca: Valkea Media S.A., ul. Jerzego Ficowskiego 15, 01-747 Warszawa

Redaktor naczelny: Łukasz Kuźmiński

Dyrektor projektu: Tomasz Opiela

Projekt graficzny: Wojciech Jastrzębski

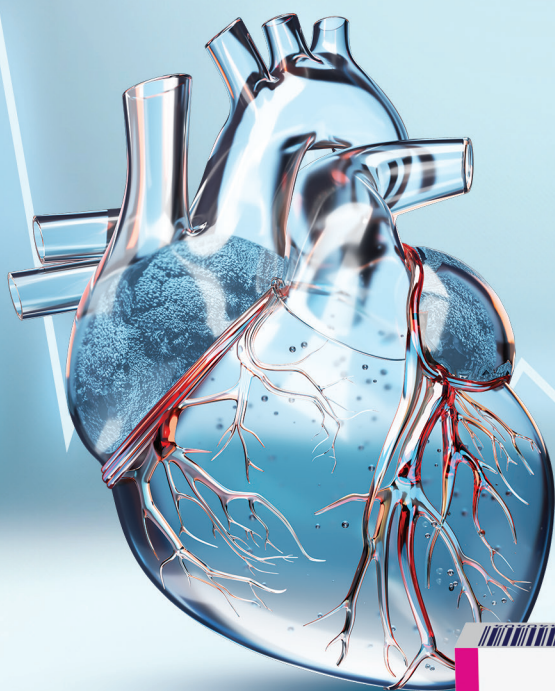
Mibrex
rivaroksaban

ODPOWIADA **Mi**

W MIGOTANIU PRZEDSIONKÓW

Profilaktyka udaru* w niezastawkowym migotaniu
przedsionków.

REFUNDOWANY
OD 1 STYCZNIA 2025**



20 mg

20

15

Informacja o produktach dostępna po zeskanowaniu kodu
lub u przedstawiciela Polpharmy.



Mibrex 15 mg x 28 tabl.



Mibrex 20 mg x 28 tabl.

*U dorosłych pacjentów z jednym lub kilkoma czynnikami ryzyka, takimi jak zastoinowa niewydolność serca, nadciśnienie tętnicze, wiek ≥ 75 lat, cukrzyca, udar lub przemijający napad niedokrwienności w wywiadzie.
**Obwieszczenie Ministra Zdrowia w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 stycznia 2025 r.

 **polpharma**

MBR/2024/3774