

**Relazione Pubblica di Valutazione**

**ROSUVASTATINA E ACIDO ACETILSALICILICO IBSA**

(Rosuvastatina e Acido Acetilsalicilico)

**IBSA Farmaceutici Italia S.r.l.**

**Numero di AIC: 048023**

**RIASSUNTO DELLA RELAZIONE PUBBLICA DI VALUTAZIONE**

Questa è la sintesi del *Public Assessment Report* (PAR) per ROSUVASTATINA E ACIDO ACETILSALICILICO IBSA. Esso spiega come ROSUVASTATINA E ACIDO ACETILSALICILICO IBSA è stato valutato dalla Commissione Tecnico-Scientifica (CTS) e le sue condizioni di impiego. Non intende fornire consigli pratici su come utilizzare ROSUVASTATINA E ACIDO ACETILSALICILICO IBSA.

Per informazioni pratiche sull'utilizzo di ROSUVASTATINA E ACIDO ACETILSALICILICO IBSA i pazienti devono consultare il foglio illustrativo o contattare il loro medico o il farmacista.

**1) CHE COS’È ROSUVASTATINA E ACIDO ACETILSALICILICO IBSA E A COSA SERVE?**

ROSUVASTATINA E ACIDO ACETILSALICILICO IBSA è un medicinale contenente i principi attivi Rosuvastatina ed Acido Acetilsalicilico ed è disponibile come:

capsule rigide contenenti 5 mg/100 mg, 10 mg/100 mg e 20 mg/100 mg dei principi attivi;

ROSUVASTATINA E ACIDO ACETILSALICILICO IBSA contiene due principi attivi: rosuvastatina e acido acetilsalicilico.

• Rosuvastatina appartiene ad un gruppo di sostanze chiamate statine, medicinali che regolano i lipidi (grassi), che vengono utilizzati per ridurre i livelli nel sangue dei lipidi noti come colesterolo e trigliceridi nel sangue, quando una dieta a basso contenuto di grassi e cambiamenti dello stile di vita da soli non sono stati efficaci. Il colesterolo è una sostanza grassa (lipide) che può causare il restringimento dei vasi sanguigni del cuore causando una malattia coronarica. Se c’è il rischio di un altro attacco cardiaco, la rosuvastatina può essere utilizzata anche per ridurre tale rischio, anche se i livelli di colesterolo sono normali. Durante il trattamento si deve continuare a seguire una dieta standard per abbassare il colesterolo.

• L’acido acetilsalicilico a basse dosi appartiene ad un gruppo di medicinali chiamati agenti antiaggreganti piastrinici, che aiutano a impedire che le cellule del sangue si leghino tra loro formando un coagulo di sangue. Quando un coagulo si forma in una arteria, blocca il flusso del sangue e interrompe la fornitura di ossigeno. Quando questo succede nel cuore, può causare un attacco cardiaco o angina.

Queste due sostanze attive, prese assieme, riducono la probabilità di avere un altro attacco cardiaco, se il paziente ne ha già avuto uno in precedenza o se soffre di attacchi di dolore al petto (angina pectoris instabile).

ROSUVASTATINA E ACIDO ACETILSALICILICO IBSA è indicato in pazienti che stanno già assumendo rosuvastatina e acido acetilsalicilico a questi dosaggi. Invece di prendere rosuvastatina e acido acetilsalicilico separatamente, il paziente riceverà una capsula di ROSUVASTATINA E ACIDO ACETILSALICILICO IBSA che contiene entrambe le sostanze agli stessi dosaggi.

**2) COME E’ PRESCRITTO/USATO ROSUVASTATINA E ACIDO ACETILSALICILICO IBSA?**

ROSUVASTATINA E ACIDO ACETILSALICILICO IBSA può essere ottenuto solo su prescrizione da parte del medico (ricetta ripetibile).

La dose raccomandata è di una capsula una volta al giorno.

Questo medicinale non è adatto per un trattamento iniziale. L’inizio del trattamento deve avvenire solo con la somministrazione delle due sostanze attive separatamente e, dopo aver definito le dosi appropriate, è possibile il passaggio al dosaggio adeguato di ROSUVASTATINA E ACIDO ACETILSALICILICO IBSA.

È importante tornare dal proprio medico per controllare periodicamente i livelli di colesterolo, per essere sicuri che il colesterolo abbia raggiunto e mantenga i livelli corretti. Il medico può decidere di aumentare la dose fino a far assumere la quantità di ROSUVASTATINA E ACIDO ACETILSALICILICO IBSA più adatta.

ROSUVASTATINA E ACIDO ACETILSALICILICO IBSA non deve essere usata nei bambini e negli adolescenti.

L’uso di ROSUVASTATINA E ACIDO ACETILSALICILICO IBSA è controindicato in pazienti con grave compromissione renale ed in pazienti con grave compromissione epatica.

- Questo medicinale deve essere preso dopo un pasto

- Le capsule devono essere ingerite intere con un bicchiere d’acqua. ROSUVASTATINA E ACIDO ACETILSALICILICO IBSA non deve essere assunto con succo di pompelmo.

-Le capsule non devono essere aperte, non devono essere frantumate e non devono essere masticate.

- Questo medicinale deve essere assunto alla stessa ora ogni giorno.

**3) COME FUNZIONA ROSUVASTATINA E ACIDO ACETILSALICILICO IBSA?**

ROSUVASTATINA E ACIDO ACETILSALICILICO IBSA, il cui codice ATC è C10BX05 e contiene i principi attivi:

* Rosuvastatina, che appartiene alla classe degli inibitori selettivi e competitivi della HMG-CoA reduttasi, e agisce riducendo i livelli elevati di colesterolo LDL, di colesterolo totale e dei trigliceridi e aumenta il colesterolo HDL.
* Acido acetilsalicilico, che inibisce in maniera irreversibile l’aggregazione piastrinica. Ciò inibisce in modo irreversibile la sintesi del trombossano A2 (una prostaglandina che promuove l’aggregazione piastrinica e la vasocostrizione) nelle piastrine. Questo effetto è permanente e di solito dura per tutti gli 8 giorni di vita della piastrina.

L’acido acetilsalicilico inibisce anche la sintesi della prostaciclina (una prostaglandina che inibisce l’aggregazione piastrinica, ma con effetti vasodilatatori) nelle cellule endoteliali dei vasi sanguigni. Questo effetto è transitorio.

**4) COME È STATO STUDIATO ROSUVASTATINA E ACIDO ACETILSALICILICO IBSA?**

Poiché ROSUVASTATINA E ACIDO ACETILSALICILICO IBSA contiene due principi attivi noti ed è utilizzato come terapia di sostituzione per pazienti già trattati e adeguatamente controllati con i due farmaci singoli somministrati contemporaneamente alla stessa dose, è stato sufficiente effettuare prove cliniche per determinarela bioequivalenza rispetto ai due medicinali di riferimento rosuvastatina e acido acetilsalicilico. Due medicinali sono bioequivalenti quando producono gli stessi livelli di principio attivo nell’organismo.

**5) QUAL È IL RAPPORTO BENEFICIO/RISCHIO DI ROSUVASTATINA E ACIDO ACETILSALICILICO IBSA?**

ROSUVASTATINA E ACIDO ACETILSALICILICO IBSA è utilizzato come terapia di sostituzione per pazienti già trattati con i due farmaci singoli somministrati contemporaneamente alla stessa dose e, poiché è stata dimostrata una consolidata esperienza dell’uso clinico combinato dei due principi attivi, il rapporto beneficio/rischio della combinazione è considerato favorevole.

I più comuni effetti indesiderati riscontrati con ROSUVASTATINA E ACIDO ACETILSALICILICO IBSA sono mal di testa, dolore allo stomaco, stipsi, sensazione di malessere, dolore muscolare, sensazione di debolezza, capogiro, diabete, disturbi gastrointestinali e sanguinamento.

Per l’elenco completo degli effetti indesiderati rilevati con ROSUVASTATINA E ACIDO ACETILSALICILICO IBSA si rimanda al foglio illustrativo.

**6) PERCHE’ ROSUVASTATINA E ACIDO ACETILSALICILICO IBSA E’ STATO APPROVATO?**

La Commissione Tecnico-Scientifica (CTS), nella riunione del 7, 8, 9 novembre 2022 , ha concluso che, conformemente ai requisiti della normativa vigente, i benefici di ROSUVASTATINA E ACIDO ACETILSALICILICO IBSA 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 provvisoria Cnn.

**7) QUALI MISURE SONO STATE PRESE PER ASSICURARE LA SICUREZZA E L’EFFICACIA NELL’USO DI ROSUVASTATINA E ACIDO ACETILSALICILICO IBSA?**

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 ROSUVASTATINA E ACIDO ACETILSALICILICO IBSA.

**8) ALTRE INFORMAZIONI RELATIVE A ROSUVASTATINA E ACIDO ACETILSALICILICO IBSA**

Il **12 gennaio 2023** l’AIFA ha rilasciato l’autorizzazione all’immissione in commercio di ROSUVASTATINA E ACIDO ACETILSALICILICO IBSA.

La Relazione Pubblica di Valutazione completa segue questo Riassunto.

Per maggiori informazioni riguardo il trattamento con ROSUVASTATINA E ACIDO ACETILSALICILICO IBSA 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 11 Dicembre 2023.

**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 IBSA Farmaceutici Italia S.r.l. l’autorizzazione all’immissione in commercio (AIC) per il medicinale ROSUVASTATINA E ACIDO ACETILSALICILICO IBSA il **12 gennaio 2023**.

ROSUVASTATINA E ACIDO ACETILSALICILICO IBSA può essere ottenuto solo su prescrizione da parte del medico (ricetta ripetibile).

Questa procedura è stata presentata ai sensi dell’art. 10(b) della Direttiva 2001/83/EU s.m.i.

ROSUVASTATINA E ACIDO ACETILSALICILICO IBSA è un medicinale contenente in associazione due principi attivi noti, rosuvastatina e acido acetilsalicilico e presenti in medicinali autorizzati in Italia da più di 10 anni.

ROSUVASTATINA E ACIDO ACETILSALICILICO IBSA, il cui codice ATC è C10BX05, contiene i principi attivi rosuvastatina e acido acetilsalicilico, che hanno rispettivamente le seguenti azioni:

* Rosuvastatina è un inibitore selettivo e competitivo della HMG-CoA reduttasi, l’enzima limitante la velocità di conversione da 3-idrossi-3-metilglutaril coenzima A in mevalonato, un precursore del colesterolo. Il sito primario di azione della rosuvastatina è il fegato, l’organo bersaglio per l’abbassamento del colesterolo.

Rosuvastatina aumenta il numero di recettori epatici per le LDL presenti sulla superficie cellulare, con conseguente aumentata captazione e catabolismo delle LDL e inibisce la sintesi epatica di VLDL, riducendo di conseguenza il numero totale di particelle VLDL e LDL.

Rosuvastatina riduce i livelli elevati di colesterolo LDL, di colesterolo totale e dei trigliceridi e aumenta il colesterolo HDL. Inoltre riduce i livelli di ApoB, colesterolo non HDL, colesterolo VLDL, trigliceridi VLDL e aumenta l’ApoA-I. Rosuvastatina inoltre diminuisce i rapporti di LDL-C/HDL-C, colesterolo totale/HDL-C, colesterolo non HDL/HDL-C e rapporto ApoB/ApoA-I.

* L’acido acetilsalicilico inibisce in maniera irreversibile l’aggregazione piastrinica. Questo effetto sulle piastrine è dovuto all’acetilazione della ciclossigenasi. Ciò inibisce in modo irreversibile la sintesi del trombossano A2 (una prostaglandina che promuove l’aggregazione piastrinica e la vasocostrizione) nelle piastrine. Questo effetto è permanente e di solito dura per tutti gli 8 giorni di vita della piastrina.

Paradossalmente, l’acido acetilsalicilico inibisce anche la sintesi della prostaciclina (una prostaglandina che inibisce l’aggregazione piastrinica, ma con effetti vasodilatatori) nelle cellule endoteliali dei vasi sanguigni. Questo effetto è transitorio.

Non appena l’acido acetilsalicilico viene eliminato dal sangue, le cellule endoteliali nucleate sintetizzano nuovamente la prostaciclina. Di conseguenza, una singola dose bassa giornaliera di acido acetilsalicilico (< 100 mg/die) provoca l’inibizione del trombossano A2 nelle piastrine, senza influire considerevolmente sulla sintesi della prostaciclina.

ROSUVASTATINA E ACIDO ACETILSALICILICO IBSA è utilizzato per la prevenzione secondaria degli eventi cardiovascolari, come terapia di sostituzione nei pazienti adulti adeguatamente controllati con i singoli componenti somministrati in concomitanza a dosi terapeutiche equivalenti.

La richiesta di AIC è supportata da una overview non clinica e clinica a sostegno della sicurezza, efficacia e mancanza di interazione clinicamente rilevante della co-somministrazione dei due monocomponenti. Inoltre sono stati forniti i risultati di uno studio di farmacocinetica che dimostra l’assenza di interazione tra rosuvastatina e acido acetilsalicilico quando somministrati contemporaneamente piuttosto che separatamente e di uno studio di bioequivalenza che ha confrontato i profili farmacocinetici del medicinale test ROSUVASTATINA E ACIDO ACETILSALICILICO IBSA 20 mg/100 mg e quelli del medicinale Crestor 20 mg e Aspirinetta 100 mg autorizzati 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.

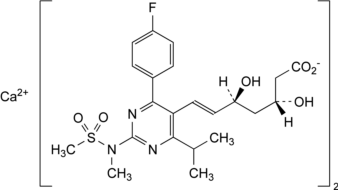
Il titolare di AIC ha presentato una adeguata giustificazione della non presentazione della Valutazione del Rischio ambientale; questo approccio è accettabile in quanto ROSUVASTATINA E ACIDO ACETILSALICILICO IBSA contiene principi attivi noti presenti in medicinali autorizzati; inoltre, non sono presenti 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 Rosuvastatina sale di calcio**

Nome chimico *Calcium bis[(3R,5S,6E)-7-[4-(4-fluorophenyl)-2-(N-methylmethanesulfonamido)-6-(propan-2-yl)pyrimidin-5-yl]-3,5-dihydroxyhept-6-enoate].*

Struttura:



Formula molecolare: C44H54CaF2N6O12S2.

Peso molecolare: 1001 g/mol

CAS: [147098-20-2]

Aspetto: polvere igroscopica bianca o biancastra

Solubilità: lievemente solubile in acqua, ampiamente solubile in cloruro di metilene, praticamente insolubile in etanolo anidro.

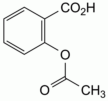
Il principio attivo è presente in Farmacopea Europea e il Direttorato Europeo per la Qualità dei Medicinali (*European Directorate for Quality of Medicnals* – EDQM) ha rilasciato al produttore il certificato di conformità alla Farmacopea Europea.

Tutti gli aspetti di produzione e controllo sono coperti dal certificato di conformità alla Farmacopea Europea. Il periodo di retest è definito in 24 mesi, quando confezionato in una bustina di polietilene in atmosfera d’azoto a sua volta in bustine di polietilene tereftalato/alluminio/nylon/polipropilene.

**II.1 PRINCIPIO ATTIVO ACIDO ACETILSALICILICO**

Nome chimico *2-(Acetyloxy)benzoic acid.*

Struttura:



Formula molecolare: C9H8O4

Peso molecolare: 180.2 g/mol

CAS: [50-78-2]

Aspetto: polvere cristallina bianca o biancastra o cristalli incolore.

Solubilità: leggermente solubile in acqua, ampiamente solubile in etanolo (96 per cento).

Il principio attivo è presente in Farmacopea Europea e il Direttorato Europeo per la Qualità dei Medicinali (European Directorate for Quality of Medicnals – EDQM) ha rilasciato al produttore il certificato di conformità alla Farmacopea Europea (CEP).

Tutti gli aspetti di produzione e controllo, ad eccezione della stabilità , sono coperti dal certificato di conformità alla Farmacopea Europea.

Sono stati forniti adeguati studi di stabilità per il principio attivo conservato nel confezionamento proposto per il commercio (bustine doppie in polietilene poste in un fusto in polietilene o fibra o in alternativa in una bustina in polietilene posta in una bustina in polietilene laminato con carta). Sulla base di questi dati, è stato approvato un periodo di retest della sostanza attiva di 36 mesi.

**II.2 PRODOTTO FINITO**

**Descrizione e composizione**

ROSUVASTATINA E ACIDO ACETILSALICILICO IBSA è disponibile in capsule rigide. . Ogni capsula rigida contiene una compressa con acido acetilsalicilico e una compressa rivestita con film contenente rosuvastatina

Gli eccipienti sono:

**Compressa rivestita con film contenente rosuvastatina**

Nucleo della compressa

Lattosio monoidrato

Cellulosa microcristallina

Magnesio ossido, pesante

Crospovidone (tipo A)

Silice colloidale anidra

Magnesio stearato

**Film di rivestimento**

Alcol polivinilico

Titanio diossido (E171)

Talco

Ossido di ferro giallo (E172)

Lecitina di soia

Ossido di ferro rosso (E 172)

Gomma di xantano

Ossido di ferro nero (E 172)

**Compressa contenente acido acetilsalicilico**

Cellulosa microcristallina

Amido di mais

Silice colloidale anidra

Acido stearico

**Capsula di gelatina**

Gelatina

Titanio diossido (E171)

Indigotina (E132)

Ossido di ferro giallo (E172)

**Inchiostro nero:**

Gommalacca

Glicole propilenico

Soluzione forte di ammoniaca

Ossido di ferro nero (E172)

Potassio idrossido.

Tutti gli eccipienti sono conformi alla relativa monografia di Farmacopea Europea, ad eccezione del film di rivestimento della compressa per il quale il produttore ha proposto specifiche di controllo accettabili.

Un eccipiente di originale animale è il lattosio; è stata fornita una dichiarazione che nella sua produzione sono utilizzati animali sani della stessa qualità utilizzata per il consumo umano.

Un eccipiente di originale animale è la gelatina; a tutti i produttori di gelatina utilizzati il Direttorato Europeo per la Qualità dei Medicinali (*European Directorate for Quality of Medicnals* – EDQM) ha rilasciato i certificati di conformità alla Farmacopea Europea che ne certificano la sicurezza d’uso.

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.

**Produzione**

Sono state fornite 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 prodotto 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**

ROSUVASTATINA E ACIDO ACETILSALICILICO IBSA è confezionato in blister in poliammide/alluminio/polivinilcloruro/alluminio.

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 3 anni con conservazione a temperatura inferiore a 30 gradi, nella confezione originale per proteggere il medicinale dall’umidità.

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

Tutte le criticità evidenziate nel corso della valutazione sono state risolte e la qualità di ROSUVASTATINA E ACIDO ACETILSALICILICO IBSA è considerata adeguata. Non ci sono obiezioni per l’approvazione di ROSUVASTATINA E ACIDO ACETILSALICILICO IBSA dal punto di vista chimico-farmaceutico.

1. **ASPETTI NON CLINICI**

Le proprietà farmacodinamiche, farmacocinetiche e tossicologiche di rosuvastatina ed acido acetilsalicilico sono ben conosciute; pertanto, non sono richiesti ulteriori studi non clinici. Il richiedente l’AIC ha presentato una overview redatta da un esperto qualificato che ha fornito una approfondita rassegna dei dati bibliografici farmacologici, farmacocinetici e tossicologici di rosuvastatina ed acido acetilsalicilico.

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

1. **ASPETTI CLINICI**

ROSUVASTATINA E ACIDO ACETILSALICILICO IBSA è utilizzato per la prevenzione secondaria degli eventi cardiovascolari, come terapia di sostituzione nei pazienti adulti adeguatamente controllati con i singoli componenti somministrati in concomitanza a dosi terapeutiche equivalenti.

**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 rosuvastatina ed acido acetilsalicilico è ben conosciuta; non è stato necessario presentare ulteriori dati.

**Farmacologia clinica**

La farmacologia clinica di rosuvastatina ed acido aceilsalicilico è ben conosciuta. ROSUVASTATINA E ACIDO ACETILSALICILICO IBSA contiene principi attivi noti presenti nei medicinali di riferimento Crestor e Aspirin N il cui uso combinato è stabilito e supportato dalla letteratura. Con l’eccezione di uno studio di DDI e di uno studio di bioequivalenza, non sono stati condotti nuovi studi clinici di farmacodinamica e farmacocinetica, in quanto ROSUVASTATINA E ACIDO ACETILSALICILICO IBSA contiene principi attivi il cui profilo di efficacia e sicurezza dell’uso combinato è supportato dalla letteratura.

**Studio di interazione (o studio di Drug-Drug Interaction, DDI)**

Lo studio di interazione farmacocinetica era randomizzato, in cross over a tre vie, condotto in aperto in soggetti sani dopo somministrazione a stomaco pieno in dose singola di Crestor compressa rivestita con film 20 mg (R1) o Aspirin compressa 100 mg (R2) o delle due compresse (R1+R2) date contemporaneamente. Obiettivo dello studio era dimostrare che non vi è alcuna interazione farmaco-farmaco tra rosuvastatina (Crestor 20 mg compresse rivestite con film) e acido acetilsalicilico (Aspirin® N 100 mg) quando somministrati contemporaneamente (R1+R2), rispetto alla somministrazione eseguita separatamente (R1 o R2).

E’ stato calcolato il rapporto dei parametri cinetici di rosuvastatina, acido acetilsalicilico ed acido salicilico co-somministrati in combinazione versus i parametri cinetici di acido acetilsalicilico e rosuvastatina somministrati da soli (R1+R2 vs R1, R1+R2 vs R2). L’entità dell’interazione è stata calcolata sulla base degli intervalli di confidenza al 90 % del rapporto delle medie geometriche di AUC(0-t) e Cmax di acido acetilsalicilico e di AUC 0-72 e Cmax di rosuvastatina dopo trasformazione logaritmica. I risultati relativi ai parametri cinetici di acido salicilico venivano considerati come supportivi.

Veniva inoltre valutata, come obiettivo secondario dello studio, la sicurezza.

Risultati

Lo studio comparativo tra le biodisponibilità di R1-R2 versus R1 e di R1-R2 versus R2 mostrava che i parametri cinetici dei tre analiti non venivano modificati dalla presenza in associazione dell’altro principio attivo. Il rapporto dei parametri rientrava nel limite 80-125%, pertanto il potenziale di interazione tra acido acetilsalicilico, rosuvastatina e acido salicilico poteva essere escluso.

**Studio di bioequivalenza**

Lo studio di bioequivalenza ha confrontato i profili farmacocinetici del medicinale test ROSUVASTATINA E ACIDO ACETILSALICILICO IBSA 20 mg/100 mg e quelli del medicinale Crestor 20 mg e Aspirin N 100 mg.

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 20mg/100mg per lo studio di bioequivalenza è stato opportunamente giustificato.

Lo studio di bioequivalenza è uno studio comparativo, randomizzato, a dose singola, 2-periodi, crossover condotto in 57 volontari sani di entrambi i sessi con somministrazione a stomaco pieno. Un soddisfacente periodo di wash-out di 14 giorni è stato previsto tra le somministrazioni.

Campioni di sangue sono stati prelevati al tempo zero (pre-dose) e a specificati tempi fino a 6 ore dopo la somministrazione per acido acetilsalicilico, 16 ore dopo la somministrazione per acido salicilico e 72 ore dopo la somministrazione per rosuvastatina. I livelli plasmatici di ROSUVASTATINA E ACIDO ACETILSALICILICO IBSA sono stati determinati mediante un metodo analitico HPLC opportunamente convalidato.

Per acido acetilsalicilico, acido salicilico e rosuvastatina 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

60 volontari sani sono stati arruolati nello studio.57 soggetti hanno completato la fase clinica e sono stati inclusi nell’analisi farmacocinetica.

*Sicurezza*

Nel corso dello studio, si sono manifestati 5 eventi avversi di cui 2 (mal di testa lieve e moderato) correlati al trattamento in studio rosuvastatina/acido acetilsalicilico capsule rigide 20 mg/100 mg e 1 (mal di testa moderato) correlato al trattamento in studio Crestor 30 mg compresse rivestite con film e Aspirin N 100 mg. Non sono stati rilevati eventi avversi gravi.

*Parametri farmacocinetici*.

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

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Parametro | RATIO T/R (%) | 90% IC (%) |
| Acido acetilsalicilico (ASA) | | |
| AUC(0-t)  (ng·h/mL) | 96.06 | 92.67- 99.58 |
| AUC(0-∞)  (ng·h/mL) | 98.56 | 96.11- 101.08 |
| Cmax  (ng/mL) | 107.74 | 96.90- 119.79 |
| Acido Salicilico (SA) | | |
| AUC(0-t)  (ng·h/mL) | 100.15 | 98.87- 101.45 |
| AUC(0-∞)  (ng·h/mL) | 100.31 | 99.06- 101.58 |
| Cmax  (ng/mL) | 105.64 | 101.90- 109.52 |
| ROSUVASTATINA | | |
| AUC(0-t)  (ng·h/mL) | 107.00 | 101.81.- 112.46 |
| AUC(0-∞)  (ng·h/mL) | 105.68 | 100.14- 111.53 |
| Cmax  (ng/mL) | 102.72 | 96.38- 109.48 |

*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 dei principi attivi di ROSUVASTATINA E ACIDO ACETILSALICILICO IBSA 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 ROSUVASTATINA E ACIDO ACETILSALICILICO IBSA.

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

|  |  |
| --- | --- |
| Rischi importanti identificati | nessuno |
| Rischi importanti potenziali | Insufficienza epatica incluse necrosi epatica ed epatite fulminante |
| Informazioni mancanti | nessuno |

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 ROSUVASTATINA E ACIDO ACETILSALICILICO IBSA sono state presentate sufficienti informazioni cliniche.

Il rapporto beneficio/rischio di ROSUVASTATINA E ACIDO ACETILSALICILICO IBSA 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 ROSUVASTATINA E ACIDO ACETILSALICILICO IBSA è accettabile e non sono state rilevate criticità da un punto di vista non clinico e clinico.

E’ stato dimostrato l’uso combinato consolidato di rosuvastatina ed acido acetilsalicilico.

Lo studio DDI esclude che ci siano interazioni di PK tra i principi attivi acido acetilsalicilico e rosuvastatina.

Lo studio di bioequivalenza e le sue conclusioni confermano che ROSUVASTATINA E ACIDO ACETILSALICILICO IBSA è bioequivalente rispetto ai due monocomponenti Crestor ed Aspirin N somministrati contemporaneamente.

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>/).