

**Relazione Pubblica di Valutazione**

**ESOMEPRAZOLO MYLAN GENERICS**

[Esomeprazolo magnesio (amorfo)]

**Mylan S.P.A.**

**Numero di AIC: 046185**

**RIASSUNTO DELLA RELAZIONE PUBBLICA DI VALUTAZIONE**

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

Per informazioni pratiche sull'utilizzo di Esomeprazolo Mylan Generics i pazienti devono consultare il foglio illustrativo o contattare il loro medico o il farmacista.

**1) CHE COS’È ESOMEPRAZOLO MYLAN GENERICS E A COSA SERVE?**

Esomeprazolo Mylan Generics è un medicinale contenente il principio attivo esomeprazolo magnesio (amorfo) ed è disponibile come compresse gastroresistenti contenenti 20 mg e 40 mg di principio attivo.

Esomeprazolo Mylan Generics è un “medicinale generico”, cioè è analogo ad un “medicinale di riferimento”, Nexium, già autorizzato in Italia con una procedura di mutuo riconoscimento con la Svezia come stato di riferimento (<http://www.lakemedelsverket.se/>). Sul sito dell’Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) (<https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/bancadatifarmaci>) è possibile consultare il Riassunto delle caratteristiche del prodotto e il foglio illustrativo di Nexium.

Esomeprazolo Mylan Generics si usa per il trattamento delle seguenti condizioni:

**Adulti**

* “Malattia da reflusso gastroesofageo” (MRGE). Si tratta di una malattia nella quale l'acido prodotto dallo stomaco sale nell'esofago (il tubo che collega la gola allo stomaco), provocando dolore, infiammazione e bruciore.
* Ulcere nello stomaco o nella parte superiore dell'intestino, che vengono infettate da batteri chiamati “*Helicobacter pylori”.* Se soffre di questa condizione, il medico potrà prescriverle anche antibiotici per trattare l'infezione e permettere la guarigione dell'ulcera.
* Ulcere dello stomaco causate da medicinali chiamati FANS (Farmaci Antinfiammatori Non Steroidei). Esomeprazolo Mylan Generics può essere usato anche per arrestare la formazione di ulcere dello stomaco o nella parte superiore dell'intestino se sta assumendo FANS.
* Acido in eccesso nello stomaco, causato da una crescita nel pancreas (sindrome di Zollinger‑Ellison).
* Trattamento prolungato dopo prevenzione del ri-sanguinamento di ulcere con esomeprazolo per via endovenosa.

**Adolescenti di età superiore a 12 anni**

* “Malattia da reflusso gastroesofageo” (MRGE). Si tratta di una malattia nella quale l'acido prodotto dallo stomaco sale nell'esofago (il tubo che collega la gola allo stomaco), causando dolore, infiammazione e bruciore.
* Ulcere nello stomaco o nella parte superiore dell'intestino, che vengono infettate dal batterio chiamato “*Helicobacter pylori”.* Se soffre di questa condizione, il medico può prescriverle anche antibiotici per trattare l'infezione e permettere la guarigione dell'ulcera.

**2) COME E’ PRESCRITTO/USATO ESOMEPRAZOLO MYLAN GENERICS?**

Esomeprazolo Mylan Generics può essere ottenuto solo su prescrizione da parte del medico (ricetta ripetibile).

La dose raccomandata giornaliera negli adulti varia da 20 a 40 mg al giorno. ll medico stabilirà la dose a seconda della patologia da trattare e dalle condizioni e dall’età del paziente.

Le compresse devono essere assunte intere (non frantumate o masticate) con un po’ d’acqua, indipendentemente dai pasti.

Questo medicinale non è raccomandato nei bambini di età inferiore a 12 anni.

**3) COME FUNZIONA ESOMEPRAZOLO MYLAN GENERICS?**

Esomeprazolo Mylan Generics, il cui codice ATC è A02B C05 contiene il principio attivo esomeprazolo che appartiene alla classe degli inibitori della pompa protonica e agisce riducendo la quantità di acido prodotta dallo stomaco.

**4) COME È STATO STUDIATO ESOMEPRAZOLO MYLAN GENERICS?**

Poiché Esomeprazolo Mylan Generics è un medicinale generico, è stato sufficiente effettuare prove cliniche per determinarela bioequivalenza rispetto al medicinale di riferimento Nexium. Due medicinali sono bioequivalenti quando producono gli stessi livelli di principio attivo nell’organismo.

**5) QUAL È IL RAPPORTO BENEFICIO/RISCHIO DI ESOMEPRAZOLO MYLAN GENERICS?**

Esomeprazolo Mylan Generics è un medicinale generico ed è bioequivalente al medicinale di riferimento; pertanto, i suoi benefici e rischi sono sovrapponibili a quelli del medicinale di riferimento.

**6) PERCHE’ ESOMEPRAZOLO MYLAN GENERICS E’ STATO APPROVATO?**

La Commissione Tecnico-Scientifica (CTS), nella riunione del 4-5 e 6 dicembre 2019, ha concluso che, conformemente ai requisiti della normativa vigente, come nel caso del medicinale di riferimento Nexium, i benefici di Esomeprazolo Mylan Generics 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 (A con nota 1 e 48; la nota definisce i pazienti per i quali il medicinale è rimborsato dal Servizio Sanitario Nazionale).

**7) QUALI MISURE SONO STATE PRESE PER ASSICURARE LA SICUREZZA E L’EFFICACIA NELL’USO DI ESOMEPRAZOLO MYLAN GENERICS?**

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 Esomeprazolo Mylan Generics

**8) ALTRE INFORMAZIONI RELATIVE A ESOMEPRAZOLO MYLAN GENERICS**

Il **06 Luglio 2020** l’AIFA ha rilasciato l’autorizzazione all’immissione in commercio di Esomeprazolo Mylan Generics.

La Relazione Pubblica di Valutazione completa segue questo Riassunto.

Per maggiori informazioni riguardo il trattamento con Esomeprazolo Mylan Generics 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 02/12/2020.

**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 Mylan S.P.A. l’autorizzazione all’immissione in commercio (AIC) per il medicinale Esomeprazolo Mylan Generics il **06 luglio 2020.**

Esomeprazolo Mylan Generics può essere ottenuto solo su prescrizione da parte del medico (ricetta ripetibile).

Questa procedura è stata presentata ai sensi dell’art. 10.1 della Direttiva 2001/83/EU s.m.i.

Esomeprazolo Mylan Generics è un medicinale contenente un principio attivo noto e presente nel medicinale di riferimento Nexium autorizzato in Italia da più di 10 anni.

Esomeprazolo Mylan Generics, il cui codice ATC è A02B C05, contiene il principio attivo esomeprazolo magnesio amorfo, il quale riduce la secrezione acida gastrica mediante un meccanismo di azione specifico e selettivo. Esomeprazolo è un inibitore specifico della pompa acida a livello della cellula parietale. Entrambi gli isomeri di omeprazolo, *R*- e *S*, hanno attività farmacodinamica simile.

Esomeprazolo Mylan Generics è indicato negli adulti per:

**Malattia da reflusso gastroesofageo (MRGE)**

* trattamento dell'esofagite da reflusso erosiva
* gestione a lungo termine dei pazienti con esofagite in remissione per prevenire le recidive
* trattamento sintomatico della malattia da reflusso gastroesofageo (MRGE).

**In associazione a regimi terapeutici antibatterici appropriati per l'eradicazione dell'*Helicobacter pylori* e**

* la guarigione di ulcere duodenali associate a *Helicobacter pylori* e
* la prevenzione delle recidive di ulcere peptiche in pazienti con ulcere associate a *Helicobacter pylori.*

**Pazienti che richiedono una terapia cronica a base di FANS**

* Guarigione delle ulcere gastriche associate alla terapia con FANS.
* Prevenzione delle ulcere gastriche e duodenali associate alla terapia con FANS, nei pazienti a rischio.

**Trattamento prolungato delle recidive emorragiche delle ulcere peptiche, dopo prevenzione indotta dalla somministrazione endovenosa.**

**Trattamento della sindrome di Zollinger‑Ellison.**

Esomeprazolo Mylan Generics è indicato negli adolescenti dai 12 anni di età per

**Malattia da reflusso gastroesofageo (MRGE)**

* ‑ Trattamento di esofagite da reflusso erosiva.
* ‑ Gestione a lungo termine dei pazienti con esofagite guarita, per prevenire le ricadute.
* ‑ Trattamento sintomatico della malattia da reflusso gastroesofageo (MRGE).

**In combinazione con antibiotici nel trattamento dell'ulcera duodenale causata da *Helicobacter pylori.***

La richiesta di AIC è supportata da due studi di bioequivalenza che hanno confrontato i profili farmacocinetici del medicinale test Esomeprazolo Mylan Generics e quelli del medicinale di riferimento Nexium® autorizzato in Italia.

Gli studi di bioequivalenza sono stati condotti 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 Esomeprazolo Mylan Generics contiene un principio attivo noto presente 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 Esomeprazolo magnesio (amorfo)**

Nome chimicoMagnesium, bis[5-methoxy-2-[(S)-[(4-methoxy-3,5-dimethyl-2-pyridinyl)methyl]sulfinyl-kO]-1H-benzimidazolato-kN1 ]-, (T-4)-

Struttura:



Formula molecolare: C34H36MgN6O6S2

Peso molecolare: 713.12 g/mol

CAS: 161973-10-0

Aspetto: polvere amorfa di colore da biancastro a giallo chiaro.

Solubilità: solubile in metanolo, praticamente insolubile in acqua ed eptano.

Il principio attivo non è presente in Farmacopea Europea; il produttore ha presentato un ASMF.

La sintesi del principio attivo è stata adeguatamente descritta a partire da idonei materiali di partenza; sono utilizzati appropriati controlli di processo e intermedi di sintesi.

I materiali e i reagenti utilizzati nella sintesi sono di qualità adeguata.

I materiali, gli intermedi, i reagenti utilizzati nella sintesi non sono di origine umana, biologica o geneticamente modificata. Sono state fornite prove adeguate della struttura isolata. Tutte le potenziali impurezze note sono state identificate e caratterizzate.

Le specifiche del principio attivo sono appropriate e controllate con metodi analitici adeguatamente convalidati. Sono stati forniti certificati analitici che confermano la qualità del principio attivo.

Il principio attivo è confezionato in un adeguato contenitore, per il quale sono stati forniti specifiche e certificati analitici. Il confezionamento primario è costituito da una tripla sacca in contenitore HDPE.

Sono stati forniti adeguati studi di stabilità per il principio attivo conservato nel confezionamento proposto per il commercio. Sulla base di questi dati, è stato approvato un periodo di retest di 60 mesi.

**II.2 PRODOTTO FINITO**

**Descrizione e composizione**

Esomeprazolo Mylan Generics è disponibile in compresse gastroresistenti contenenti 20 mg e 40 mg di esomeprazolo.

Gli eccipienti sono idrossipropilcellulosa (E463), crospovidone (Tipo A), Povidone K30, Macrogol 400, Macrogol 4000, Macrogol 6000, Ipromellosa ftalato (HP 55S), Ipromellosa ftalato (HP 50), Dietile ftalato, Idrossipropilcellulosa (E463), Cellulosa microcristallina (PH 101), Cellulosa microcristallina (PH 112), Crospovidone (Tipo B), Sodio stearil fumarato, Opadry marrone 03B86651 (HMPC 2910/Ipromellosa 6cP

Titanio diossido (E171), Macrogol/PEG 400, Ferro ossido rosso (E 172), Zucchero sfere (saccarosio e amido di mais), Talco (E553b).

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

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.

Sono stati forniti dati comparativi relativi al profilo di impurezze rispetto al medicinale di riferimento Nexium; i dati sono soddisfacenti.

**Produzione**

Sono stati forniti 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 il prodotto finito per i diversi dosaggi del prodotti 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**

Esomeprazolo Mylan Generics è confezionato in blister OPA/Al/PE‑essiccante‑HDPE/Al e in blister laminato a freddo OPA/Al‑PVC/Al contenenti.

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 non superiore a 30 °C.

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

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

1. **ASPETTI NON CLINICI**

Non sono stati condotti specifici studi non clinici, in quanto Esomeprazolo Mylan Generics contiene un principio attivo noto presente nel medicinale di riferimento: questo approccio è accettabile poiché il medicinale di riferimento Nexium® è autorizzato in Italia da oltre 10 anni.

Le proprietà farmacodinamiche, farmacocinetiche e tossicologiche di esomeprazolo 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 esomeprazolo.

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

1. **ASPETTI CLINICI**

Esomeprazolo Mylan Generics è utilizzato per:

**Malattia da reflusso gastroesofageo (MRGE)**

* trattamento dell'esofagite da reflusso erosiva
* gestione a lungo termine dei pazienti con esofagite in remissione per prevenire le recidive
* trattamento sintomatico della malattia da reflusso gastroesofageo (MRGE).

**In associazione a regimi terapeutici antibatterici appropriati per l'eradicazione dell'*Helicobacter pylori* e**

* la guarigione di ulcere duodenali associate a *Helicobacter pylori* e
* la prevenzione delle recidive di ulcere peptiche in pazienti con ulcere associate a *Helicobacter pylori.*

**Pazienti che richiedono una terapia cronica a base di FANS**

‑ Guarigione delle ulcere gastriche associate alla terapia con FANS.

‑ Prevenzione delle ulcere gastriche e duodenali associate alla terapia con FANS, nei pazienti a rischio.

**Trattamento prolungato delle recidive emorragiche delle ulcere peptiche, dopo prevenzione indotta dalla somministrazione endovenosa.**

**Trattamento della sindrome di Zollinger‑Ellison.**

**Esomeprazolo Mylan Generics compresse gastroresistenti è indicato negli adolescenti dai 12 anni di età**

**Malattia da reflusso gastroesofageo (MRGE)**

‑ Trattamento di esofagite da reflusso erosiva.

‑ Gestione a lungo termine dei pazienti con esofagite guarita, per prevenire le ricadute.

‑ Trattamento sintomatico della malattia da reflusso gastroesofageo (MRGE).

**In combinazione con antibiotici nel trattamento dell'ulcera duodenale causata da *Helicobacter pylori.***

**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 esomeprazolo è ben conosciuta; non è stato necessario presentare ulteriori dati.

**Farmacologia clinica**

La farmacologia clinica di esomeprazoloè ben conosciuta. Esomeprazolo Mylan Generics contiene un principio attivo noto, presente nel medicinale di riferimento Nexium®, autorizzato in Italia da più di dieci anni. Fatta eccezione degli studi di bioequivalenza, non sono stati condotti nuovi studi clinici di farmacodinamica e farmacocinetica.

**Studi di bioequivalenza**

La richiesta di AIC è supportata da due studi di bioequivalenza, che hanno confrontato i profili farmacocinetici di Esomeprazolo Mylan Generics 40 mg compresse gastroresistenti e quelli del medicinale di riferimento Nexium® 40 mg compresse gastroresistenti, sia in condizioni di digiuno che a stomaco pieno.

Gli studi sono caratterizzati da un appropriato disegno e sono stati condotti in accordo alle linee guida CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev. 1/ Corr \*\*, EMA/CHMP/EWP/280/96 Rev1, e ai principi GCP.

Sono stati forniti certificati analitici per il medicinale test e il medicinale di riferimento.

L’utilizzo del solo dosaggio maggiore 40 mg per gli studi di bioequivalenza è stato opportunamente giustificato.

***STUDIO A***

Lo studio A è uno studio comparativo (Esomeprazolo Mylan Generics 40 mg compresse gastroresistenti Vs Nexium® 40 mg compresse gastroresistenti), randomizzato, a dose singola, 2-periodi, crossover, condotto su 40 volontari sani di sesso maschile, con somministrazione a digiuno. Dopo una notte di digiuno, il medicinale è stato somministrato con acqua. Un soddisfacente periodo di wash-out di sette giorni è stato previsto tra le somministrazioni in ogni gruppo.

Campioni di sangue sono stati prelevati al tempo zero (pre-dose) e a specificati tempi fino a 18 ore dopo la somministrazione. I livelli plasmatici di esomeprazolo sono stati determinati mediante un metodo analitico LC MS/MS opportunamente convalidato.

Per esomperazolo sono state definite le seguenti variabili farmacocinetiche: Cmax, AUC0-t, AUC0-∞, tmax, t½, Kel

e il rapporto AUC0-t/AUC0-∞.. 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

40 volontari sani sono stati arruolati nello studio. 36 soggetti hanno completato la fase clinica e sono stati inclusi nell’analisi farmacocinetica.

*Sicurezza*

Nel corso dello studio si sono manifestati due eventi avversi, di lieve e moderata entità. Nessuna differenza significativa tra test e reference.

***STUDIO B***

Lo studio B è uno studio comparativo (Esomeprazolo Mylan Generics 40 mg compresse gastroresistenti Vs Nexium® 40 mg compresse gastroresistenti), randomizzato, a dose singola, 2-periodi, crossover, condotto su 80 volontari sani di sesso maschile, con somministrazione a stomaco pieno. Il medicinale è stato somministrato con acqua, dopo l’assunzione di un pasto standardizzato ad alto contenuto calorico. Un soddisfacente periodo di wash-out di otto giorni è stato previsto tra le somministrazioni in ogni gruppo.

Campioni di sangue sono stati prelevati al tempo zero (pre-dose) e a specificati tempi fino a 48 ore dopo la somministrazione. I livelli plasmatici di esomeprazolo sono stati determinati mediante un metodo analitico LC MS/MS opportunamente convalidato.

Per esomperazolo sono state definite le seguenti variabili farmacocinetiche: Cmax, AUC0-t, AUC0-∞, tmax, t½, Kel

e il rapporto AUC0-t/AUC0-∞.

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

80 volontari sani sono stati arruolati nello studio. 69 soggetti hanno completato la fase clinica e sono stati inclusi nell’analisi farmacocinetica.

*Sicurezza*

Nel corso dello studio si sono manifestati sette eventi avversi, di lieve e moderata entità. Il più comune effetto avverso manifestato è stato il vomito. Nessuna differenza significativa tra test e reference.

*Parametri farmacocinetici degli studi A e B*

La sintesi dei risultati degli studi di bioequivalenza sono riportati nella tabella che segue.

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Esomeprazolo** | | | | | | |
| **Studio A - a digiuno** | | | | | | |
| **Parametro** | **Test** | | **Reference** | | **T/R Ratio** | **90% C.I.** |
| **AUC0-t** | 3981.9 | | 3853.3 | | 103.34 | 96.94– 110.16 |
| **AUC0-∞** | 4021.2 | | 3935.3 | | 102.18 | 96.13 – 108.62 |
| **Cmax** | 1274.1 | | 1356.9 | | 93.89 | 85.36-103.27 |
| **Studio B -a stomaco pieno** | | | | | | | |
| **Parametro** | | **Test** | **Reference** | **T/R Ratio** | | **90% C.I.** | |
| **AUC0-t** | | 2633.5220 | 2423.8963 | 108.65 | | 101.18-116.67 | |
| **AUC0-∞** | | 2662.9759 | 2458.7068 | 108.31 | | 100.89-116.27 | |
| **Cmax** | | 792.409 | 760.983 | 104.13 | | 95.34-113.72 | |

*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 del principio attivo di Esomeprazolo Mylan Generics 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 Esomeprazolo Mylan Generics.

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

|  |  |
| --- | --- |
| Rischi importanti identificati | • Grave abbassamento dei globuli bianchi (agranulocitosi)  • Reazioni allergiche (reazioni di ipersensibilità)  • Diminuzione dei livelli di magnesio (ipomagnesiemia)  • Sentirsi giù o depresso (depressione)  • Disturbi del fegato (reazioni epatiche)  • Reazioni cutanee gravi (reazioni avverse cutanee gravi)  • Infiammazione delle cellule renali (nefrite interstiziale)  • Frattura dell'anca, del polso o della colonna vertebrale  • Infezione dello stomaco o diarrea (infezioni gastrointestinali)  • Interazione con anticoagulanti come il warfarin (interazione con warfarin o altri derivati ​​cumarinici)  • Interazione con fenitoina, farmaco utilizzato per trattare le convulsioni  (interazione con fenitoina)  • Interazione con atazanavir, farmaco utilizzato per trattare l'AIDS (interazione con atazanavir)  Interazione con nelfinavir, farmaco utilizzato per trattare l'AIDS(interazione con nelfinavir)  Interazione con digossina, farmaco utilizzato nell'insufficienza cardiaca (interazione con digossina)  • Interazione con metotrexato, farmaco utilizzato per trattare l’artrite reumatoide e altre condizioni autoimmuni (interazione con metotrexato)  • Interazione con tacrolimus, farmaco utilizzato per prevenire il rigetto del trapianto (interazione con tacrolimus)  • Interazione con anticoagulanti come clopidogrel (interazione con clopidogrel) |
| Rischi importanti potenziali | • Crisi, convulsioni o movimenti anormali del corpo  (convulsioni / crisi epilettiche)  • Infezione del polmone (polmonite) |
| Informazioni mancanti | • Uso in donne in gravidanza o in allattamento  • Uso in pazienti con malattie renali (uso in pazienti con  insufficienza renale)  • Uso prolungato di esomeprazolo nei bambini, per  più di 6 mesi (trattamento a lungo termine nei bambini) |

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 Esomeprazolo Mylan Generics sono state presentate sufficienti informazioni cliniche.

Il rapporto beneficio/rischio di Esomeprazolo Mylan Generics 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 Esomeprazolo Mylan Generics è accettabile e non sono state rilevate criticità da un punto di vista non clinico e clinico.

Gli studi di bioequivalenza e le sue conclusioni confermano che Esomeprazolo Mylan Generics e il medicinale di riferimento Nexium sono bioequivalenti.

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>).