

**Relazione Pubblica di Valutazione**

**ESOMEFLUX**

(esomeprazolo)

**Pensa Pharma S.p.A**

**Numero di AIC: 044835**

**RIASSUNTO DELLA RELAZIONE PUBBLICA DI VALUTAZIONE**

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

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

**1) CHE COS’È ESOMEFLUX E A COSA SERVE?**

ESOMEFLUX è un medicinale contenente il principio attivo esomeprazolo ed è disponibile come capsule rigide gastroresistenti contenenti 20 mg di principio attivo.

Il medicinale di riferimento di ESOMEFLUX è Nexium 20 mg compresse gastroresistenti (AstraZeneca S.p.A.) già autorizzato in Italia con una procedura di mutuo riconoscimento con la Svezia come stato di riferimento (<http://www.lakemedelsverket.se/>). Esomeflux fa riferimento per le indicazioni terapeutiche al medicinale Nexium Control 20 mg compresse gastroresistenti. 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 Control.

ESOMEFLUX si usa:

negli adulti per il trattamento a breve termine dei sintomi da reflusso (per esempio, bruciore di stomaco e rigurgito acido).

**2) COME E’ PRESCRITTO/USATO ESOMEFLUX?**

ESOMEFLUX è un medicinale di automedicazione (OTC) e non necessita di prescrizione del medico.

La dose raccomandata giornaliera negli adulti è di 20 mg, una capsula al giorno assunta ogni 24 ore; la durata massima di trattamento è di 14 giorni.

Questo medicinale non è raccomandato nella popolazione pediatrica in quanto non sono disponibili dati sull’uso in questa fascia di età.

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

Nei pazienti che hanno difficoltà a deglutire, le capsule possono anche essere aperte ed i granuli possono essere mescolati in mezzo bicchiere di acqua non gassata. Non utilizzare altri liquidi in quanto il rivestimento gastroresistente può dissolversi. Bere l’acqua con i granuli immediatamente o entro 30 minuti. Sciacquare il bicchiere riempiendolo a metà con acqua e berne il contenuto. I granuli non devono essere masticati o frantumati.

Per i pazienti che non possono deglutire é possibile aprire le capsule e mescolare i granuli in acqua non gassata e somministrarli mediante un sondino gastrico.

**3) COME FUNZIONA ESOMEFLUX?**

ESOMEFLUX, il cui codice ATC è A02BC05 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 ESOMEFLUX?**

Poiché ESOMEFLUX è un medicinale equivalente, 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 ESOMEFLUX?**

ESOMEFLUX è bioequivalente al medicinale di riferimento; pertanto, i suoi benefici e rischi sono sovrapponibili a quelli del medicinale di riferimento.

**6) PERCHE’ ESOMEFLUX E’ STATO APPROVATO?**

La Commissione Tecnico-Scientifica (CTS), nella riunione del 6, 7 e 8 Novembre 2019 (Verbale CTS n.16) ha concluso che, conformemente ai requisiti della normativa vigente, come nel caso del medicinale di riferimento Nexium, i benefici di ESOMEFLUX 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 Cbis.

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

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 ESOMEFLUX.

**8) ALTRE INFORMAZIONI RELATIVE A ESOMEFLUX**

Il 01/03/2021 l’AIFA ha rilasciato l’autorizzazione all’immissione in commercio di ESOMEFLUX.

La Relazione Pubblica di Valutazione completa segue questo Riassunto.

Per maggiori informazioni riguardo il trattamento con ESOMEFLUX 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 24/03/2021.

**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 Pensa Pharma S.p.a. l’autorizzazione all’immissione in commercio (AIC) per il medicinale ESOMEFLUX il 1/03/2021.

ESOMEFLUX può essere ottenuto senza prescrizione medica (medicinale di automedicazione).

Questa procedura è stata presentata ai sensi dell’art. 10.3 della Direttiva 2001/83/EU s.m.i.

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

ESOMEFLUX, il cui codice ATC è A02BC05, contiene il principio attivo esomeprazolo, l’*S*-isomero di omeprazolo, 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 è una base debole ed è concentrato e convertito nella forma attiva nell’ambiente fortemente acido dei canalicoli intracellulari della cellula parietale, dove inibisce l’enzima H +K+-ATPasi - pompa acida promuovendo un’inibizione della secrezione acida basale e stimolata.

ESOMEFLUX è indicato negli adulti per il trattamento a breve termine dei sintomi da reflusso (es. pirosi e rigurgito acido).

La richiesta di AIC è supportata da due studi di bioequivalenza in cui sono stati confrontati i profili farmacocinetici del medicinale test ESOMEFLUX e quelli del medicinale di riferimento NEXIUM MUPS (medicinale autorizzato in Spagna corrispondente in Italia al medicinale di riferimento Nexium) sia in condizione di digiuno che a stomaco pieno.

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.

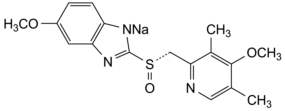
Il titolare di AIC ha presentato una Valutazione del Rischio ambientale per il medicinale ESOMEFLUX; sebbene la concentrazione di esomeprazolo che si prevede sia rilasciata nell’ambiente (PEC) sia superiore ai limiti della linea guida EMA di riferimento, non è stato considerato necessario alcun ulteriore test sul rischio ambientale sulla base del metabolismo e dell’escrezione del esomeprazolo e sulla base dei dati di tossicità. ESOMEFLUX 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 SODICO**

Nome chimico:Sodium 5-methoxy-2-[(S)-[(4-methoxy-3,5-dimethylpyridin-2-yl)methanesulfinyl]-1H-benzimidazol-1-ide.

Struttura:



Formula molecolare: C17H18N3NaO3S

Peso molecolare: 367.40 g/mol

CAS: [161796-78-7]

Aspetto: Solido bianco o leggermente colorato.

Solubilità: molto solubile in acqua e solubile in etanolo

Il principio attivo 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 sacchi di PE racchiusi in sacchi di polistirene/Al/PE contenenti buste di gel di silice, il tutto confezionato in fusti di metallo.

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 18 mesi.

**II.2 PRODOTTO FINITO**

**Descrizione e composizione**

ESOMEFLUX è disponibile in capsule rigide gastroresistenti contenenti 20 mg di esopmeprazolo.

Gli eccipienti sono: sfere di zucchero (contenenti saccarosio e amido di mais), metilcellulosa, talco, titanio diossido (E171), glicerolo monostearato, polisorbato 80, sodio laurilsolfato, copolimero acido metacrilico – etilacrilato, trietil citrato, carragenina, cloruro di potassio, titanio diossido (E171), ferro ossido rosso (E172), ipromellosa, inchiostro contenente lacca, idrossido di potassio e ferro ossido nero (E172).

Tutti gli eccipienti sono conformi alla relativa monografia di Farmacopea Europea, ad eccezione dell’inchiostro 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: 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**

ESOMEFLUX è confezionato in blister Al/Al ed in flacone HDPE.

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 2 anni se confezionato in blister e di 18 mesi se confezionato in flacone HDPE con conservazione a temperatura non superiore a 30°C, al riparo al riparo dall’umidità.

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

Tutte le criticità evidenziate nel corso della valutazione sono state risolte e la qualità di ESOMEFLUX è considerata adeguata.

Non ci sono obiezioni per l’approvazione di ESOMEFLUX dal punto di vista chimico-farmaceutico.

1. **ASPETTI NON CLINICI**

Non sono stati condotti specifici studi non clinici, in quanto ESOMEFLUX 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.

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

1. **ASPETTI CLINICI**

ESOMEFLUX è indicato negli adulti per il trattamento a breve termine dei sintomi da reflusso (es. pirosi e rigurgito acido).

**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 esomeprazolo è ben conosciuta. ESOMEFLUX contiene un principio attivo noto presente nel medicinale di riferimento Nexium autorizzato in Italia da più di 10 anni. Con l’eccezione dello studio di bioequivalenza, non sono stati condotti nuovi studi clinici di farmacodinamica e farmacocinetica, in quanto ESOMEFLUX contiene un principio attivo noto e presente nel medicinale di riferimento Nexium autorizzato in Italia da più di 10 anni.

**Studio di bioequivalenza**

La richiesta di AIC è supportata da due studi di bioequivalenza che hanno confrontato i profili farmacocinetici di ESOMEFLUX e quelli del medicinale di riferimento Nexium MUPS, sia in condizioni di digiuno che a stomaco pieno.

Gli studi erano caratterizzati da un appropriato disegno e sono stati condotti in accordo ai principi GCP.

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

L’utilizzo del dosaggio 40 mg per gli studi di bioequivalenza è stato opportunamente giustificato. Infatti tale dosaggio pur non essendo previsto per ESOMEFLUX è stato scelto per dimostrare la bioequivalenza con il medicinale di riferimento Nexium MUPS.

Gli studi di bioequivalenza sono studi comparativi, randomizzati, a dose singola, in replicato, 4-periodi, crossover condotti in 48 volontari sani di sesso maschile con somministrazione a digiuno o a stomaco pieno. Dopo una notte di digiuno, il medicinale è stato somministrato con acqua. Un soddisfacente periodo di wash-out di 7 giorni è stato previsto tra le somministrazioni in ogni gruppo.

Nei due studi di bioequivalenza, campioni di sangue sono stati prelevati al tempo zero (pre-dose) e a specificati tempi fino a 16 o 24 ore dopo la somministrazione, rispettivamente. I livelli plasmatici di esomeprazolo sono stati determinati mediante un metodo analitico LC/MS/MS opportunamente convalidato.

Per Esomeprazolo 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

48 volontari sani sono stati arruolati in ciascuno dei due studi di bioequivalenza. 47 soggetti nello studio condotto in condizioni di digiuno e 46 soggetti nello studio condotto a stomaco pieno hanno completato la fase clinica e sono stati inclusi nell’analisi farmacocinetica.

*Sicurezza*

Nel corso dello studio in condizioni di digiuno, si sono manifestati 3 eventi avversi correlati al trattamento in 3 soggetti. In particolare, sono stati riscontrati nausea e vertigini.

Nel corso dello studio condotto a stomaco pieno, si sono manifestati 6 eventi avversi correlati al trattamento in 6 soggetti. In particolare, sono stati riscontrati elevati livelli di SGOT e SGPT e mal di testa.

*Parametri farmacocinetici*.

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

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Esomeprazolo** | | | | | | |
| **Studio in condizione di digiuno** | | | | | | |
| **Parametro** | **Test** | | **Reference** | | **T/R Ratio** | **90% C.I.** |
| **AUC0-t** | 4744.64 | | 4670.62 | | 101.58 | 97.16 - 106.21 |
| **AUC0-∞** | 4784.82 | | 4712.21 | | 101.54 | 97.14 - 106.15 |
| **Cmax** | 1672.97 | | 1539.51 | | 108.67 | 104.47 -113.04 |
| **Esomeprazolo** | | | | | | | |
| **Studio a stomaco pieno** | | | | | | | |
| **Parametro** | | **Test** | **Reference** | **T/R Ratio** | | **90% C.I.** | |
| **AUC0-t** | | 4233.87 | 4170.10 | 101.53 | | 96.49-106.83 | |
| **AUC0-∞** | | 4308.98 | 4210.66 | 102.34 | | 97.2 – 107.74 | |
| **Cmax** | | 1060.10 | 1205.70 | 87.92 | | 82.07 - 94.19 | |

*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 ESOMEFLUX è ben conosciuto.

**Piano di Valutazione del Rischio (*Risk Management Plan* - RMP)**

È 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 ESOMEFLUX.

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 (o sono) previste attività addizionali di minimizzazione del rischio

**Conclusioni**

Per la richiesta di AIC di ESOMEFLUX sono state presentate sufficienti informazioni cliniche.

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

Lo studio di bioequivalenza e le sue conclusioni confermano che ESOMEFLUX 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>).