

01/04/2020

A GRÜNENTHAL L'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO PER ESOMEPRAZOLO (Nexium)

*Il gruppo tedesco aveva acquisito i diritti nel dicembre 2018.
Persegue la strategia di crescita e ampliamento del portfolio.*

Milano, 1 aprile 2020 – Con la recente pubblicazione in Gazzetta Ufficiale del 27 marzo 2020 sono state completate tutte le fasi per il trasferimento dell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio (AIC) a **Grünenthal Italia** per esomeprazolo.

La molecola, commercializzata con il brand Nexium, è stata rilevata da Grünenthal nel dicembre del 2018 grazie all'acquisizione dei diritti da AstraZeneca per la commercializzazione in 33 Paesi europei.

Esomeprazolo è un inibitore della pompa protonica indicato principalmente per la malattia da reflusso gastroesofageo (MRGE); per l'eradicazione dell'*Helicobacter pylori* in associazione ad antibatterici in un appropriato regime terapeutico; per i pazienti che richiedono un trattamento continuativo con FANS (sia per la guarigione delle ulcere gastriche sia per la prevenzione delle ulcere gastriche e duodenali nei pazienti a rischio).¹ Nella sua forma granulare può essere prescritto anche ai bambini a partire da 1 anno di età per il trattamento della MRGE.²

Con questa acquisizione Grünenthal mira a fornire una risposta ad un bisogno medico non soddisfatto nei pazienti in trattamento con FANS ad alto dosaggio, a lungo termine.³ Nonostante tutte le linee guida raccomandino la protezione gastrointestinale per questi pazienti, l'evidenza suggerisce, infatti, che molti rimangono non protetti e 1 su 4 può sviluppare ulcera allo stomaco con gravi complicazioni per la salute.⁴

*“L'acquisizione dei diritti per la commercializzazione di esomeprazolo, che si completa oggi con il trasferimento dell'AIC – ha commentato **Aldo Sterpone, Presidente e Amministratore Delegato di Grünenthal Italia** – “rappresenta il concretizzarsi della nostra idea di centralità del paziente. Rende, infatti, sinergici, all'interno del nostro portfolio, l'ampia esperienza di Grünenthal nell'area del dolore con la disponibilità di un efficace gastroprotettore che oltre a essere il trattamento di scelta per la malattia da reflusso gastroesofageo⁵ è una risposta ad un bisogno clinico ancora presente nella popolazione di pazienti italiani.”*

E', inoltre, il più grande investimento nella storia del Gruppo Grünenthal, determinato nel perseguire una strategia di crescita, innovazione ed eccellenza nell'area dolore.

Bibliografia

1. Nexium compresse resistenti. Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto
2. Nexium granulato gastroresistente per sospensione orale. Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto
3. Scheiman, J.M., Unmet needs in non-steroidal anti-inflammatory drug-induced upper gastrointestinal diseases. *Drugs*, 2006. 66 Suppl 1: p. 15-21; discussion 29-33
4. Lanza, F.L., F.K. Chan, and E.M. Quigley, Guidelines for prevention of NSAID-related ulcer complications. *Am J Gastroenterol*, 2009. 104(3): p. 728-38
5. Fennerty MB et al. *Aliment Pharmacol Ther* 2005;21:455-463

Background

ESOMEPRAZOLO è un farmaco antisecretivo appartenente alla categoria degli inibitori di pompa protonica (IPP). È il primo IPP sviluppato come un isomero puro e rappresenta una terapia altamente efficace per la malattia da reflusso.

Il rivestimento dello stomaco contiene milioni di cellule speciali che producono acido attraverso le pompe protoniche, il cui compito è quello di produrre l'acido che aiuta la digestione del cibo. Esomeprazolo disattiva, ovvero "spegne", alcune di queste pompe e mantiene la produzione di acido sotto controllo. Riducendo la produzione di acido nello stomaco, si riduce la quantità di acido che ritorna nell'esofago (causa del reflusso), pur mantenendo la quantità di acido necessaria a gestire il processo digestivo.

Un reflusso acido prolungato nel tempo può consumare o erodere il delicato rivestimento dell'esofago. La comodità e la facilità d'uso sono considerazioni importanti per qualsiasi farmaco e possono avere un impatto significativo sulla corretta assunzione (e quindi sull'efficacia) da parte dei pazienti.

In particolare, le compresse di esomeprazolo sono realizzate proprio in modo da favorire la facile assunzione da parte dei pazienti. Inoltre esomeprazolo garantisce un'ottima versatilità grazie a diverse modalità di somministrazione -sondino naso-gastrico ed endovena- che permettono di rispondere meglio alle differenti esigenze e situazioni dei pazienti rispetto agli altri IPP.

Per **MALATTIA DA REFLUSSO GASTRO-ESOFAGEO (MRGE)** si intende la presenza e/o di sintomi legati ad irritazione della mucosa esofagea secondaria a reflusso di contenuto gastrico (prevalentemente acido) e/o di lesioni evidenti della mucosa (ossia del rivestimento interno) dell'esofago. Il reflusso gastro-esofageo si verifica quando il contenuto gastrico passa in esofago per rilasciamento transitorio o cronico dello sfintere esofageo inferiore. Tale evento si osserva fisiologicamente durante l'arco della giornata ed assume carattere patologico quando è di entità e frequenza tale da determinare l'insorgenza di sintomi o da causare lesioni della mucosa esofagea. In tale caso si parla di malattia da reflusso gastro-esofageo.

Indagini epidemiologiche in Italia evidenziano che circa il 40% della popolazione avverte occasionalmente o costantemente sintomi indicativi di MRGE. Simili percentuali sono rilevate anche negli USA. Nel 40% dei pazienti con MRGE si può dimostrare un quadro di esofagite (infiammazione della mucosa esofagea) all'esame endoscopico. L'incidenza aumenta dopo i 50 anni ma non sembrano esservi differenze tra i due sessi anche se le forme più severe risultano essere più frequenti nei pazienti di sesso maschile. Le gestanti rappresentano una popolazione particolarmente esposta alla MRGE.

Rapporti tra MRGE ed altre patologie. Dati della letteratura dimostrano che vi è una forte associazione tra reflusso gastroesofageo ed asma e che il reflusso aggrava i sintomi asmatici senza coinvolgere però la funzionalità respiratoria. I dati di prevalenza del reflusso gastro-esofageo nei pazienti asmatici sono controversi variando, in diversi studi epidemiologici, tra 30 e 89%. Altre patologie associate alla MRGE comprendono l'ipertensione arteriosa (14%), le coronaropatie (9%), il diabete mellito (3%) e la bronchite cronica (3%). È verosimile che il nesso tra MRGE e queste patologie derivi soprattutto dal consumo cronico di alcuni farmaci (calcioantagonisti, nitroderivati, teofillinici, antidepressivi, betabloccanti, ecc) che provocano una riduzione del tono del LES (Lower Esophageal Sphincter = sfintere esofageo inferiore).

Alcuni alimenti e sostanze voluttuarie (il fumo, l'alcol, il cioccolato, la menta, i cibi grassi) così come i farmaci precedentemente citati e tutte le condizioni fisiologiche e patologiche (gravidenza, obesità, presenza di ernia jatale) che riducono la pressione del LES rappresentano fattori di rischio per MRGE. Il fumo e l'alcol inoltre alterano anche la motilità stessa dell'esofago che rappresenta uno dei principali meccanismi di difesa contro il reflusso. Il caffè, spesso indicato come fattore causale, non sembra viceversa alterare la pressione del LES mentre potrebbe risultare dannoso per irritazione diretta della mucosa esofagea e perché stimola la produzione di acido gastrico. Non è completamente nota l'influenza che possono avere cibi particolarmente speziati sulla MRGE. Cibi o bevande molto caldi o

molto freddi irritano la mucosa e riducono la motilità dell'esofago e quindi devono essere compresi tra i fattori di rischio.

A livello della giunzione tra esofago e stomaco esiste un anello muscolare definito sfintere esofageo inferiore (LES) che determina, grazie all'effetto combinato dei muscoli diaframmatici, un gradiente pressorio tra esofago e stomaco che ostacola il reflusso del contenuto acido gastrico in esofago.

La causa principale del reflusso gastro-esofageo sembra essere il transitorio rilasciamento del LES non associato a deglutizione, un'evenienza che si verifica prevalentemente dopo i pasti, soprattutto se grassi (in quanto i grassi riducono lo svuotamento gastrico favorendo così il reflusso gastro-esofageo). Anche la presenza di ernia jatale riveste un ruolo importante nella MRGE in quanto favorisce sia una maggiore frequenza che una maggiore severità del reflusso.

L'entità del danno a carico della mucosa esofagea indotto dal reflusso dipende da molteplici fattori, tra i quali la durata totale del contatto tra il refluito e la mucosa esofagea, che è proporzionale al numero di episodi di reflusso ed aumenta in caso di ridotta motilità peristaltica esofagea, e le caratteristiche del refluito (la presenza di acido, pepsina e bile rappresenta il mix più lesivo sulla mucosa esofagea).

I sintomi tipici della malattia da reflusso gastro-esofageo comprendono:

- Bruciore retrosternale che viene alleviato immediatamente, anche se solo transitoriamente, dall'assunzione di antiacidi o di alimenti.
- Rigurgito di succhi o contenuto gastrico che si verifica tipicamente dopo pasti abbondanti o in posizione supina o flessa in avanti.
- Deglutizione dolorosa (odinofagia).
- Difficoltà alla deglutizione (disfagia), generalmente espressione di un restringimento del lume esofageo (stenosi).
- Dolore toracico (prevalentemente centrale ossia retrosternale, irradiato o meno a fascia e al dorso).
- Sintomi e segni atipici sono:
 - Manifestazioni respiratorie (asma, bronchite cronica, fibrosi polmonare, tosse cronica, faringo-laringiti).
 - Otite ricorrente (nei bambini).
 - Infiammazione della lingua (glossite) e carie dentarie.

I sintomi atipici sono causati dal reflusso cronico acido che determina irritazione della bocca, delle prime vie aeree, e, se passa nelle vie aeree principali (come può accadere durante il sonno), dei bronchi.

La diagnosi in presenza di sintomatologia tipica è agevole già alla semplice visita. Nei casi in cui è presente solo dolore toracico è necessario escludere una patologia cardiaca (in alcuni casi la diagnosi differenziale non è facile). Le caratteristiche che possono orientare per un'origine esofagea del dolore toracico sono: il rapporto con i pasti e con particolari posture che favoriscono il reflusso, la frequente irradiazione dorsale (il dolore cardiovascolare ha una netta minore frequenza di irradiazione dorsale) e la negatività dell'ECG.

- Endoscopia associata o meno a biopsie esofagee: esame principale per la dimostrazione della presenza di esofagite e di ernia jatale. Le biopsie sono utili per stabilire il grado di danno della mucosa.
- pH-metria dinamica: la metà dei pazienti che presentano sintomi da reflusso non hanno esofagite e pertanto il test più specifico per diagnosticare la MRGE è la pH-metria dinamica che si effettua posizionando in esofago un sondino collegato ad un registratore che rileva l'andamento dell'acidità nel corso delle 24 ore.
- Manometria: la manometria è un esame che si esegue mediante sondino posizionato in esofago che rileva la pressione nello sfintere esofageo inferiore e la motilità esofagea. Questo esame consente di diagnosticare un'alterazione della barriera antireflusso tra esofago e le eventuali anomalie della motilità esofagea che possono ridurre i meccanismi difensivi esofagei antireflusso.

Il test per la ricerca di *Helicobacter pylori* nel paziente con MRGE non risulta utile perché non esiste una relazione diretta tra questo batterio e il reflusso gastro-esofageo.

La MRGE è una patologia caratterizzata in genere da un decorso benigno, con una bassa mortalità. Studi retrospettivi di lunga durata (oltre 20 anni) hanno dimostrato che i pazienti con MRGE ma senza lesioni esofagee all'esame endoscopico effettuato all'esordio della malattia, in genere non sviluppano lesioni in seguito. Tuttavia, la qualità della vita può risultare compromessa soprattutto nei casi caratterizzati da una sintomatologia persistente.

La MRGE di grado moderato-grave, tende a recidivare in oltre il 50% dei casi nonostante il trattamento farmacologico. In questi casi è frequente il riscontro di un'esofagite con erosioni ed ulcere a carico della mucosa che può dare luogo a complicanze che più frequentemente sono costituite dalla stenosi esofagea e dall'esofago di Barrett e, più raramente, dall'adenocarcinoma esofageo. La presenza di un esofago di Barrett rappresenta un fattore di rischio nei confronti della successiva comparsa di adenocarcinoma esofageo (tasso annuale 0,8%).

La terapia della MRGE si basa essenzialmente su misure igienico-dietetiche e sull'utilizzo di farmaci mentre il ricorso ad una terapia chirurgica appare limitato a casi particolari.

Misure igienico-dietetiche: sospensione del fumo di sigaretta, limitazione dell'assunzione di sostanze e farmaci che aumentano il reflusso (vedi sopra). Riduzione del peso corporeo, evitare la posizione supina subito dopo i pasti, non indossare indumenti che costringono l'addome, sollevare la testiera del letto di circa 15 cm.

Terapia medica:

- farmaci anti H₂ (ad esempio, ranitidina): inibiscono parzialmente le vie che stimolano la secrezione acida gastrica;
- inibitori della pompa protonica (ad esempio, esomeprazolo, omeprazolo, pantoprazolo, lansoprazolo, rabeprazolo): inibiscono in toto le vie che stimolano la secrezione acida gastrica;
- antiacidi (idrossido di alluminio e/o magnesio, alginato): per tamponare l'acidità del refluito;
- protettori della mucosa (sucralfato): per formare una pellicola protettiva sulla mucosa esofagea;
- farmaci procinetici (domperidone, cisapride): per aumentare il tono del LES e favorire lo svuotamento gastrico.

Terapia chirurgica: nei pazienti giovani con MRGE di grado severo e comunque nei casi con frequenti recidive è indicato intervento di funduplicatio (ossia il ripiegamento di parte del fondo gastrico intorno alla parte terminale dell'esofago) per aumentare il tono dello sfintere esofageo inferiore. Oggi, questo intervento si esegue prevalentemente per via endoscopica (laparoscopia) mediante una sonda con telecamera (laparoscopia) che consente di visualizzare l'interno dell'addome e particolari strumenti (pinze, suturatrici, incisori) che permettono di eseguire l'intervento.

L'APPARATO GASTROINTESTINALE, O DIGERENTE, è un sistema composto da diversi organi deputati alla all'introduzione, alla digestione e all'assimilazione dei nutrienti introdotti con il cibo. Questo processo avviene attraverso azioni meccaniche e chimiche nei vari organi che il cibo incontra dopo essere stato ingerito. Per poter raggiungere le cellule, infatti, il cibo deve essere prima modificato fisicamente e chimicamente, cioè "digerito" per mezzo di particolari succhi contenenti enzimi e secreti nel canale digerente. La parola digestione racchiude in sé una serie di processi diversi, specifici per le diverse sostanze, grassi, zuccheri, proteine, che compongono i cibi.

Il tubo digerente dell'uomo è sostanzialmente un condotto attraverso cui passa il cibo: ha origine dalla bocca e termina nell'ano. E' formato dalla bocca, dalla faringe, cioè la gola, dall'esofago, dallo stomaco e dall'intestino.

Il diaframma lo divide due porzioni:

- la parte superiore, comprendente bocca, faringe ed esofago;
- la parte inferiore, comprendente stomaco, intestino (intestino tenue costituito dal duodeno, dal digiuno e dall'ileo, e intestino crasso, formato invece dal cieco, dal colon e dal retto) e ano.

Le ghiandole annesse all'apparato, ghiandole salivari, fegato e pancreas, secernono succhi digestivi che scindono il cibo man mano che esso procede dall'alto verso il basso, oltre alle piccole ghiandole presenti a livello di stomaco e intestino.

La peristalsi, contrazioni fisiologiche involontarie determinate dalla muscolatura liscia dell'apparato gastrointestinale, spinge il cibo e i prodotti della digestione attraverso il tubo gastrointestinale, dalla gola al retto.

L'ESOFAGO è il condotto muscolare, lungo circa 25 cm situato dietro la trachea, che collega la faringe allo stomaco. La sua funzione è portare il cibo (divenuto bolo alimentare) dalla bocca fino allo stomaco, dove inizierà ad essere digerito. L'estremità superiore dell'esofago è la parte più stretta del tubo digerente ed è circondata da uno sfintere*, normalmente chiuso, ma che si apre per consentire il passaggio del cibo: è per questo che il cibo, di solito, non ci va "di traverso" finendo nella trachea.

*Lo sfintere è una struttura muscolare circolare, che avvolge a manicotto un canale o un'apertura naturale dell'organismo consentendone l'apertura e la chiusura in base allo stato di contrazione delle fibre muscolari.

Quando si deglutisce, i muscoli della parete dell'esofago si contraggono, spingendo il cibo nello stomaco grazie alla peristalsi. Di solito l'esofago è appiattito, ma si allarga per far passare il cibo.

Uno sfintere (cardias) è presente anche nel punto in cui l'esofago si immette nello stomaco. Passando attraverso il cardias o sfintere esofageo inferiore, il bolo si trova finalmente nello stomaco, all'interno del quale rimane per il tempo necessario a essere digerito.

Le pareti dell'esofago sono costituite da forti fibre muscolari: il cibo è spinto in basso da una azione di peristalsi, costituita da potenti onde di contrazione muscolare della parete esofagea; la forza di gravità ha una scarsa importanza nel transito del cibo verso lo stomaco, che è infatti possibile anche in un individuo posto a testa in giù.

Lo STOMACO è l'organo più ampio dell'apparato digerente, situato nella parte sinistra dell'addome, sotto il diaframma; è espansibile e si dilata quando si ingerisce il cibo: in un adulto ha la capacità media di 1.5 litri. Questo organo ha la forma di sacco allungato ed è posto tra l'esofago e l'intestino. La sua funzione è continuare la scissione dei cibi iniziata in bocca e che sarà completata nell'intestino tenue; tuttavia esso funge anche da riserva, permettendo così di mangiare solo due o tre volte al giorno. Se questo accumulo non fosse possibile sarebbe necessario mangiare più o meno ogni 20 minuti. Nello stomaco gli alimenti, masticati e deglutiti (bolo), sono digeriti e trasformati in chimo. Grazie alla sua muscolatura, infatti, lo stomaco rimescola ed impasta il cibo con gli acidi e gli enzimi che produce, fino a formare il chimo, che si presenta come un liquido cremoso; questo attraverso una valvola (il piloro) raggiunge la prima parte dell'intestino tenue, il duodeno.

I succhi gastrici contengono diverse sostanze tra cui la pepsina (enzima che scinde le proteine) e l'acido cloridrico (che uccide i batteri penetrati assieme al cibo e crea l'ambiente più adatto per l'azione della pepsina). Questi succhi presentano un livello di acidità particolarmente elevato (ph 2-4) che è fondamentale per i processi digestivi degli alimenti.

La mucosa gastrica è provvista di una struttura appropriata tale da difendere la parete dello stomaco stesso dall'insulto chimico dovuto all'elevata acidità gastrica. La mucosa contiene inoltre ghiandole che secernono muco, il quale contribuisce a formare una "barriera protettiva" per impedire allo stomaco di digerire se stesso. Ogni 20 secondi circa, gli strati della mucosa gastrica formano contrazioni ritmiche che rimescolano il cibo ed il succo gastrico; l'effetto combinato di tale movimento e del succo trasformano il cibo semisolido in un liquido cremoso. Per questo processo occorre un periodo di tempo variabile secondo la natura del cibo. Il cibo parzialmente digerito è spinto a intervalli regolari nel duodeno dalle contrazioni dello stomaco e dal rilasciamento dello sfintere pilorico.

A proposito di Grünenthal

Grünenthal è una azienda farmaceutica privata, con una lunga tradizione nel fornire trattamenti innovativi e tecnologie all'avanguardia per le persone che soffrono di dolore in tutto il mondo. Con headquarter ad Aachen, in Germania, Grünenthal è una società completamente integrata che offre supporto lungo l'intera catena del valore, dallo sviluppo dei farmaci alla commercializzazione. E' presente in 30 paesi con filiali in Europa, America Latina e Stati Uniti, ha un ampio portfolio di prodotti venduti in più di 100 paesi e impiega 4.900 persone in tutto il mondo.

Il Italia, ad Origgio, è presente uno dei 5 siti produttivi di Grünenthal insieme a quelli in Cile, Ecuador, Germania e Svizzera. Rilevato da Grünenthal nel 1996, l'impianto produttivo di 50.000 mq2 è impegnato in servizi di produzione, assemblaggio e confezionamento per conto terzi e vanta una capacità produttiva in grado di erogare fino a 2 miliardi di singole unità all'anno e di esportare il 98% della produzione in Europa, Asia e Sud America.

Ulteriori info su www.grunenthal.it, www.grunenthal.com, www.grunenthal-pro.com
Seguiteci su [LinkedIn: Grunenthal Italia](#)

Per ulteriori informazioni si prega di contattare:

Chiara Lattuada
Head of Communication
Grünenthal Italia S.r.l.

Via Carlo Bo, 11
20143 Milano
E-Mail Chiara.Lattunda@grunenthal.com
Phone +39 333 8425690