

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

GLADEXA 30 mg capsule rigide a rilascio modificato

GLADEXA 60 mg capsule rigide a rilascio modificato

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni capsula contiene 30 mg di dexlansoprazolo.

Ogni capsula contiene 60 mg di dexlansoprazolo.

Eccipienti con effetti noti:

Ogni capsula a rilascio modificato da 30 mg contiene 68 mg di saccarosio.

Ogni capsula a rilascio modificato da 60 mg contiene 76 mg di saccarosio.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Capsule rigide a rilascio modificato

Ogni capsula da 30 mg (misura 3) è opaca, con cappuccio blu e corpo grigio e con la scritta "TAP" stampata sul cappuccio e la scritta "30" sul corpo.

Ogni capsula da 60 mg (misura 2) è opaca, con cappuccio e corpo blu e con la scritta "TAP" stampata sul cappuccio e la scritta "60" sul corpo.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

GLADEXA è indicato negli adulti e negli adolescenti di età compresa tra 12 e 17 anni per:

- Il trattamento dell'esofagite da reflusso erosiva
- La terapia di mantenimento dell'esofagite da reflusso erosiva cicatrizzata e mantenimento della riduzione del bruciore gastrico
- Il trattamento a breve termine del bruciore gastrico e del rigurgito acido associato a malattia da reflusso gastroesofageo (MRGE) non erosiva sintomatica

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

- **Trattamento dell'esofagite da reflusso erosiva**

Adulti e adolescenti di età compresa tra 12 e 17 anni - La dose raccomandata è 60 mg una volta al giorno per 4 settimane. Nei pazienti che in questo lasso di tempo non risultassero completamente guariti, il trattamento potrà essere continuato alla stessa dose per altre 4 settimane.

- **Terapia di mantenimento dell'esofagite da reflusso erosiva cicatrizzata e mantenimento della riduzione del bruciore gastrico**

Adulti - La dose raccomandata è 30 mg una volta al giorno fino a 6 mesi nei pazienti dove è necessaria una soppressione acida prolungata.

Adolescenti di età compresa tra 12 e 17 anni - La dose raccomandata è di 30 mg una volta al giorno. I dati disponibili non supportano uno specifico periodo di trattamento. Il medico dovrà decidere caso per caso.

- **Malattia da reflusso gastroesofageo (MRGE) non erosiva sintomatica**

Adulti e adolescenti di età compresa tra 12 e 17 anni - La dose raccomandata è 30 mg una volta al giorno fino a 4 settimane.

Popolazioni speciali

Anziani

In considerazione della ridotta clearance del dexlansoprazolo negli anziani, può rendersi necessario un aggiustamento della dose, su base individuale. Negli anziani non si deve superare una dose giornaliera di 60 mg, se non in presenza di indicazioni cliniche urgenti (vedere paragrafo 5.2).

Compromissione renale

Non è richiesto alcun aggiustamento della dose nei pazienti con compromissione renale (vedere paragrafo 5.2).

Compromissione epatica

In pazienti con compromissione epatica lieve non è necessario alcun aggiustamento della dose. I pazienti con moderata compromissione epatica devono essere supervisionati regolarmente e si deve valutare l'adozione di una dose giornaliera massima di 30 mg. Non sono stati condotti studi in pazienti con grave compromissione epatica (vedere paragrafi 4.4 e 5.2); l'uso del dexlansoprazolo in questi pazienti non è pertanto raccomandato.

Popolazione pediatrica

Adolescenti di età compresa tra 12 e 17 anni

Trattamento dell'esofagite da reflusso erosivo

La posologia di GLADEXA in adolescenti di età compresa tra 12 e 17 anni è la stessa degli adulti.

Terapia di mantenimento dell'esofagite da reflusso erosiva cicatrizzata e mantenimento della riduzione del bruciore gastrico

La dose di GLADEXA in adolescenti di età compresa tra 12 e 17 anni è la stessa degli adulti.

Malattia da reflusso gastroesofageo (MRGE) non erosiva sintomatica

La posologia di GLADEXA in adolescenti di età compresa tra 12 e 17 anni è la stessa degli adulti.

Bambini sotto i 12 anni di età

La sicurezza e l'efficacia di GLADEXA nei bambini di età inferiore ai 12 anni non sono state ancora stabilite. Non ci sono dati disponibili.

Modo di somministrazione

Uso orale.

Le capsule devono essere ingerite intere con del liquido. Possono essere assunte con o senza cibo (vedere paragrafo 5.2).

È inoltre possibile aprire le capsule e miscelare i granuli con un cucchiaino di polpa di mela per la somministrazione. Una volta preparata la miscela, il medicinale deve essere somministrato immediatamente.

I granuli non devono essere masticati.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Quando si utilizza GLADEXA si deve escludere la possibilità di una neoplasia gastrica, poiché il dexlansoprazolo può mascherarne i sintomi e ritardare la diagnosi.

Non è raccomandata la co-somministrazione di dexlansoprazolo e inibitori della proteasi dell'HIV, il cui assorbimento dipende dal pH acido intragastrico, come atazanavir o nelfinavir, a causa della significativa riduzione della loro biodisponibilità (vedere paragrafo 4.5).

Il dexlansoprazolo deve essere utilizzato con cautela nei pazienti con una disfunzione epatica moderata. L'uso del dexlansoprazolo non è raccomandato nei pazienti con compromissione epatica grave (vedere paragrafi 4.2 e 5.2).

La riduzione dell'acidità gastrica dovuta a qualsiasi causa, incluso l'utilizzo di inibitori della pompa protonica (PPI) come dexlansoprazolo, aumenta la conta gastrica dei batteri normalmente presenti nel tratto gastrointestinale. Il trattamento con PPI può provocare un lieve aumento del rischio di infezioni gastrointestinali, come *Salmonella*, *Campylobacter* e *Clostridium difficile*.

In considerazione dei limitati dati sulla sicurezza per i pazienti in trattamento da più di 1 anno, in questi pazienti è necessaria una revisione regolare del trattamento e un'attenta valutazione del rapporto rischio/beneficio.

E' stato osservato che gli inibitori di pompa protonica (PPI) come dexlansoprazolo, in pazienti trattati per almeno tre mesi e in molti casi per un anno, possono causare grave ipomagnesiemia.

Gravi sintomi di ipomagnesiemia come stanchezza, delirio, convulsioni, vertigini e aritmia ventricolare possono manifestarsi in modo insidioso ed essere trascurati.

L'ipomagnesiemia, nella maggior parte dei pazienti, migliora dopo l'assunzione di magnesio e la sospensione dell'inibitore di pompa protonica.

Gli operatori sanitari devono considerare l'eventuale misurazione dei livelli di magnesio prima di iniziare il trattamento con PPI e periodicamente durante il trattamento nei pazienti in terapia per un periodo prolungato o in terapia con digossina o medicinali che possono causare ipomagnesiemia (ad esempio diuretici).

Influenza sull'assorbimento della vitamina B12

Dexlansoprazolo, come tutti i medicinali che inibiscono la secrezione acida, può ridurre l'assorbimento della vitamina B12 (cianocobalamina) come conseguenza di ipo- o acloridria. Questa eventualità deve essere considerata in pazienti con ridotte riserve corporee o fattori di rischio per un ridotto assorbimento della vitamina B12 nella terapia a lungo termine o nel caso si osservino i relativi sintomi clinici.

Molto raramente sono stati riferiti casi di colite in pazienti trattati con lansoprazolo. Effetti analoghi potrebbero prevedersi per il dexlansoprazolo. Pertanto, in caso di diarrea grave e/o persistente, si deve valutare la sospensione del trattamento.

Gli inibitori di pompa protonica, specialmente se usati a dosaggi elevati e per periodi prolungati (> 1 anno), potrebbero causare un lieve aumento di rischio di fratture dell'anca, del polso e della colonna vertebrale, soprattutto in pazienti anziani o in presenza di altri fattori di rischio conosciuti. Studi osservazionali suggeriscono che gli inibitori di pompa protonica potrebbero aumentare il rischio complessivo di frattura dal 10% al 40%. Tale aumento potrebbe essere in parte dovuto ad altri fattori di rischio. I pazienti a rischio di osteoporosi devono ricevere le cure in base alle attuali linee guida di pratica clinica e devono assumere un'adeguata quantità di vitamina D e calcio.

Quando somministrato insieme ai PPI, in alcuni pazienti è stato riferito un aumento dei livelli di metotrexato. Quando il metotrexato deve essere somministrato ad alte dosi, potrebbe essere necessario valutare una sospensione temporanea di dexlansoprazolo.

Poiché GLADEXA contiene saccarosio, i pazienti con rari problemi ereditari di intolleranza al fruttosio, sindrome da malassorbimento di glucosio-galattosio o deficit di saccarasi-isomaltasi non devono assumere questo medicinale.

Lupus eritematoso cutaneo subacuto (LECS)

Gli inibitori della pompa protonica sono associati a casi estremamente infrequenti di LECS. In presenza di lesioni, soprattutto sulle parti cutanee esposte ai raggi solari, e se accompagnate da artralgia, il paziente deve rivolgersi immediatamente al medico e l'operatore sanitario deve valutare l'opportunità di interrompere il trattamento con GLADEXA. La comparsa di LECS in seguito a un trattamento con un inibitore della pompa protonica può accrescere il rischio di insorgenza di LECS con altri inibitori della pompa protonica.

Interferenza con esami di laboratorio

Un livello aumentato di Cromogranina A (CgA) può interferire con gli esami diagnostici per tumori neuroendocrini. Per evitare tale interferenza, il trattamento con Gladexa deve essere sospeso per almeno 5 giorni prima delle misurazioni della CgA (vedere paragrafo 5.1). Se i livelli di CgA e di gastrina non sono tornati entro il range di riferimento dopo la misurazione iniziale, occorre ripetere le misurazioni 14 giorni dopo l'interruzione del trattamento con inibitore della pompa protonica.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Sono stati effettuati studi d'interazione solo negli adulti.

Effetto di altri medicinali sul dexlansoprazolo

CYP2C19 e CYP3A4 hanno dimostrato di essere coinvolti nel metabolismo di dexlansoprazolo.

Medicinali che inibiscono CYP2C19

Gli inibitori del CYP2C19 (come la fluvoxamina) con ogni probabilità aumentano l'esposizione sistemica di dexlansoprazolo.

Medicinali che inducono CYP2C19 e CYP3A4

Gli induttori enzimatici che influenzano CYP2C19 e CYP3A4, come la rifampicina e l'erba di San Giovanni (*Hypericum perforatum*), possono ridurre le concentrazioni plasmatiche di dexlansoprazolo.

Altri

Sucralfato/antiacidi

Sucralfato/antiacidi possono ridurre la biodisponibilità di dexlansoprazolo. Pertanto dexlansoprazolo deve essere assunto almeno 1 ora dopo l'assunzione di questi medicinali.

Effetti di dexlansoprazolo su altri medicinali

Medicinali con assorbimento pH-dipendente

Dexlansoprazolo può interferire con l'assorbimento di medicinali per la cui biodisponibilità è di fondamentale importanza il pH gastrico.

Inibitori della proteasi dell'HIV

Non è raccomandata la co-somministrazione di dexlansoprazolo e inibitori della proteasi dell'HIV il cui assorbimento dipende dal pH acido intragastrico, come atazanavir o nelfinavir, a causa della significativa riduzione della loro biodisponibilità (vedere paragrafo 4.4).

Ketoconazolo, itraconazolo e erlotinib

L'assorbimento di ketoconazolo, itraconazolo e erlotinib nel tratto gastrointestinale aumenta in presenza di acido gastrico. La somministrazione di dexlansoprazolo può determinare concentrazioni sub-terapeutiche di ketoconazolo, itraconazolo e erlotinib e pertanto tali combinazioni devono essere evitate.

Digossina

La somministrazione concomitante di dexlansoprazolo e digossina può portare ad un aumento dei livelli plasmatici di digossina. I livelli plasmatici di digossina devono pertanto essere monitorati e la dose di digossina aggiustata se necessario quando si inizia e si termina il trattamento con dexlansoprazolo.

Medicinali metabolizzati dagli enzimi P450

Studi *in vitro* hanno dimostrato che è improbabile che GLADEXA inibisca le isoforme di CYP 1A1, 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2D6, 2E1 o 3A4. Pertanto, non si attendono interazioni clinicamente rilevanti con i medicinali metabolizzati da questi enzimi CYP. Inoltre, gli studi *in vivo* hanno dimostrato che GLADEXA non ha influito sulla farmacocinetica della fenitoina (substrato del CYP2C9) né della teofillina (substrato del CYP1A2) somministrate in concomitanza. Nello studio di interazione farmaco-farmaco con la teofillina non sono stati determinati i genotipi CYP1A2. Sebbene gli studi *in vitro* abbiano dimostrato che GLADEXA è potenzialmente in grado di inibire il CYP2C19, uno studio di interazione farmaco-farmaco *in vivo* condotto principalmente su metabolizzatori rapidi e intermedi del CYP2C19 ha dimostrato che GLADEXA non influisce sulla farmacocinetica del diazepam (substrato CYP2C19).

Tacrolimus

La somministrazione concomitante di dexlansoprazolo può aumentare le concentrazioni plasmatiche di tacrolimus (un substrato del CYP3A e della P-glicoproteina [P-gp]), specialmente in pazienti trapiantati che risultano metabolizzatori intermedi o lenti del CYP2C19. Si consiglia il monitoraggio delle concentrazioni plasmatiche di tacrolimus quando si inizia o si termina il trattamento concomitante con dexlansoprazolo.

Warfarin

In uno studio, la somministrazione concomitante di GLADEXA e warfarin non ha determinato differenze significative nella farmacocinetica di warfarin, né nel rapporto normalizzato internazionale (INR) rispetto alla somministrazione di warfarin con placebo. Tuttavia vi sono state segnalazioni di un aumento dell'INR e del tempo di protrombina in pazienti trattati in contemporanea con PPI e warfarin. I pazienti trattati in contemporanea con PPI e warfarin possono richiedere un monitoraggio per rilevare eventuali aumenti dell'INR e del tempo di protrombina, soprattutto quando si inizia o si termina un trattamento concomitante.

Clopidogrel

Uno studio ha dimostrato che la somministrazione concomitante di dexlansoprazolo (60 mg una volta al giorno) e clopidogrel 75 mg a volontari sani ha provocato la riduzione dell'esposizione al metabolita attivo di clopidogrel (approssimativamente riduzione del 9% dell'AUC e del 27% della Cmax). La somministrazione concomitante di dexlansoprazolo non ha prodotto effetti clinicamente significativi sulla farmacodinamica di clopidogrel. Non è necessario alcun aggiustamento della dose di clopidogrel quando lo si somministra in concomitanza con la dose approvata di GLADEXA.

Metotrexato

Segnalazioni di casi di sospette reazioni avverse, studi di farmacocinetica di popolazione pubblicati e analisi retrospettive indicano che la somministrazione concomitante di PPI e metotrexato (soprattutto ad alte dosi; vedere le informazioni prescrittive di metotrexato) potrebbe aumentare e prolungare i livelli sierici di metotrexato e/o del suo metabolita idrossimetotrexato con conseguente possibile tossicità da metotrexato. Pertanto, potrebbe essere necessario considerare una temporanea sospensione di dexlansoprazolo nei casi in cui viene utilizzato un dosaggio elevato di metotrexato. Tuttavia non sono stati condotti studi formali di interazione farmacologica sulla somministrazione contemporanea di metotrexato e PPI.

Medicinali trasportati dalla P-glicoproteina

È stato osservato che lansoprazolo inibisce il trasporto della P-gp *in vitro*. Effetti analoghi potrebbero prevedersi per dexlansoprazolo. La rilevanza clinica di questi risultati non è nota.

Altri

Non sono state dimostrate interazioni clinicamente significative tra dexlansoprazolo e farmaci antinfiammatori non steroidei, sebbene non siano stati condotti studi formali di interazione.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

I dati relativi all'uso di dexlansoprazolo in donne in gravidanza non sono disponibili o sono disponibili in quantità limitata. Gli studi sugli animali non indicano effetti dannosi diretti o indiretti sulla tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). A scopo precauzionale, è preferibile evitare l'uso di GLADEXA durante la gravidanza.

Allattamento

Non è noto se dexlansoprazolo sia escreto nel latte materno umano. Studi condotti sugli animali hanno dimostrato l'escrezione di lansoprazolo nel latte.

Non può essere escluso il rischio per i neonati/lattanti. Deve essere presa la decisione se interrompere l'allattamento o interrompere la terapia/astenersi dalla terapia con GLADEXA tenendo in considerazione il beneficio dell'allattamento per il bambino e il beneficio della terapia per la donna.

Fertilità

Negli studi condotti sugli animali non sono emerse evidenze di compromissione della fertilità dopo la somministrazione di lansoprazolo (vedere paragrafo 5.3). Risultati analoghi potrebbero prevedersi per dexlansoprazolo.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Possono verificarsi reazioni avverse al farmaco, quali capogiri, vertigini, disturbi visivi e sonnolenza (vedere paragrafo 4.8). In queste circostanze la capacità di reazione potrebbe risultare ridotta.

4.8 Effetti indesiderati

Sintesi del profilo di sicurezza

Adulti

La sicurezza di GLADEXA alle dosi di 30, 60 o 90 mg è stata valutata in studi clinici condotti su pazienti trattati fino a 1 anno. In questi studi clinici, le reazioni avverse associate al trattamento con GLADEXA sono state generalmente lievi o moderate, con un'incidenza complessiva simile al placebo e a lansoprazolo. Le reazioni avverse più comunemente riferite sono state diarrea, dolore addominale, cefalea, nausea, disagio addominale, flatulenza e stipsi. Sull'incidenza di tali reazioni avverse non hanno influito sesso, età o razza.

Elenco tabellare delle reazioni avverse

Di seguito sono elencate le reazioni avverse riportate per GLADEXA (30 mg, 60 mg o 90 mg) negli studi clinici e nell'esperienza post-commercializzazione, secondo la terminologia MedDRA per classe sistemica organica e frequenza assoluta. La frequenza è stata definita come: molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$), non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), molto raro ($< 1/10.000$), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili). All'interno di ciascuna classe di frequenza, le reazioni avverse sono riportate in ordine decrescente di gravità.

Classificazione per sistemi e organi	Comune	Non comune	Raro	Non nota
Patologie del sistema emolinfopoietico				Anemia emolitica autoimmune ^{1,2} Porpora trombocitopenica idiopatica ²
Disturbi del sistema immunitario				Reazione anafilattica ² Ipersensibilità ^{1,2} Shock anafilattico ²
Disturbi del metabolismo e della nutrizione				Ipomagnesiemia ² [vedere Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego (4.4)]
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo		Frattura dell'anca, del polso o della colonna vertebrale (vedere paragrafo 4.4)		
Disturbi psichiatrici		Insomnia Depressione	Allucinazioni uditive	
Patologie del sistema nervoso	Cefalea	Capogiri Alterazione del gusto	Convulsioni Parestesia	
Patologie dell'occhio			Disturbi visivi	Visione offuscata ²
Patologie dell'orecchio e del labirinto			Vertigini	Sordità ²
Patologie vascolari		Ipertensione Vampate di calore		
Patologie		Tosse		

Classificazione per sistemi e organi	Comune	Non comune	Raro	Non nota
respiratorie, toraciche e mediastiniche				
Patologie gastrointestinali	Diarrea ¹ Dolore addominale ¹ Nausea Disagio addominale Flatulenza Stipsi	Vomito Secchezza delle fauci	Candidosi	
Patologie epatobiliari		Anomalie nei test di funzionalità epatica		Epatite farmaco-indotta ²
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		Orticaria Prurito Eruzione cutanea		Lupus eritematoso cutaneo subacuto (vedere il paragrafo 4.4) Sindrome di Stevens-Johnson ² Necrolisi epidermica tossica ²
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione		Astenia Alterazioni dell'appetito		

¹Vedere paragrafo "Descrizione di reazioni avverse selezionate"

²Reazioni avverse osservate dopo l'approvazione di dexlansoprazolo (poiché si tratta di reazioni riferite spontaneamente da una popolazione di dimensione incerta, la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Diarrea e dolore addominale

Negli studi clinici di fase 3, la reazione avversa più comunemente riferita è stata la diarrea (esclusa diarrea infettiva), che nella maggior parte dei casi è stata di entità non grave. Complessivamente pochi soggetti (2,4%) hanno interrotto anticipatamente il trattamento a causa di una reazione avversa durante la terapia con dexlansoprazolo. Le reazioni avverse più comuni ($\geq 0,5\%$) che hanno portato ad un'interruzione precoce del trattamento sono state diarrea e dolori gastrointestinali e addominali. L'esordio iniziale della diarrea e del dolore addominale è stato indipendente dalla durata dell'esposizione e la maggior parte di questi eventi è stata di entità da lieve a moderata. Non è stata osservata un'evidente correlazione con la dose di dexlasoprazolo nell'incidenza di questi eventi.

Ipersensibilità

Vi sono stati casi di gravi reazioni di ipersensibilità segnalati nel periodo post-commercializzazione. Le reazioni di ipersensibilità sono state più frequenti nei pazienti di sesso femminile (74%). La maggior parte dei casi gravi è stata gestita con steroidi e/o antistaminici e con la sospensione del medicinale. In pochi pazienti sono state riferite reazioni gravi di sindrome di Stevens-Johnson (SJS) e necrolisi epidermica tossica (TEN).

Anemia emolitica

Vi sono state poche segnalazioni post-commercializzazione di gravi casi di anemia emolitica dopo approssimativamente quattro-sette mesi di terapia con dexlansoprazolo alla dose di 60 mg.

Popolazione pediatrica

Il profilo di sicurezza per gli adolescenti di età compresa tra 12 e 17 anni è simile a quello degli adulti. Negli studi clinici di 166 pazienti adolescenti, l'unica reazione avversa che si è verificata in più di un paziente era dolore addominale. Ulteriori reazioni avverse, che si sono verificate ciascuna in un paziente, includevano diarrea, orticaria, secchezza della bocca e mal di testa.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione: [http:// www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili](http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili).

4.9 Sovradosaggio

Gli effetti del sovradosaggio con dexlansoprazolo nell'uomo non sono noti (sebbene sia prevedibile una bassa tossicità acuta) e di conseguenza non possono essere fornite indicazioni per il trattamento.

Non vi sono state segnalazioni di significativi sovradosaggi di GLADEXA. La somministrazione di dosi multiple di GLADEXA 120 mg e di una dose singola di GLADEXA 300 mg non ha provocato la morte, né altri eventi avversi gravi. Gravi reazioni avverse di ipertensione sono state riferite in associazione con dosi di GLADEXA 60 mg due volte al giorno. Le reazioni avverse non gravi osservate con la somministrazione di GLADEXA 60 mg due volte al giorno includono vampate di calore, contusione, dolore orofaringeo e perdita ponderale.

In caso di sospetto sovradosaggio il paziente deve essere monitorato. Dexlansoprazolo non viene eliminato in modo significativo mediante emodialisi. In caso di necessità, si raccomanda svuotamento gastrico, carbone e terapia sintomatica.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: inibitori della pompa protonica; codice ATC: A02BC06

Meccanismo d'azione

Dexlansoprazolo è un R-enantiomero di lansoprazolo. È un PPI gastrico. Inibisce la fase finale della formazione di acido gastrico inibendo l'attività della H⁺/K⁺ ATPasi delle cellule parietali dello stomaco. Tale inibizione è dose-dipendente e reversibile e i suoi effetti si ripercuotono sulla secrezione sia basale sia stimolata di acido gastrico. Dexlansoprazolo è concentrato nelle cellule parietali e si attiva nel loro ambiente acido, dove reagisce con il gruppo sulfidrilico della H⁺/K⁺ ATPasi, provocando l'inibizione dell'attività enzimatica.

Effetti farmacodinamici

Attività antisecretoria

L'attività antisecretoria di GLADEXA è stata studiata in soggetti sani trattati con dexlansoprazolo 60 mg o lansoprazolo 30 mg una volta al giorno per cinque giorni. Il pH intragastrico medio è stato di 4,55 per GLADEXA e di 4,13 per lansoprazolo. La percentuale media di tempo nel corso della giornata in cui il pH intragastrico si è mantenuto sopra quota 4 è stata 71% (17 ore) con GLADEXA e 60% (14 ore) con lansoprazolo.

Effetto sulla gastrina sierica

L'effetto di GLADEXA sulle concentrazioni sieriche di gastrina è stato valutato in pazienti coinvolti in studi clinici della durata fino a 12 mesi. Le concentrazioni medie di gastrina a digiuno sono aumentate rispetto al basale durante il trattamento con GLADEXA alle dosi di 30 mg e 60 mg. Nei pazienti trattati per più di 6 mesi, i livelli medi di gastrina sono aumentati nei primi 3 mesi circa di trattamento e sono rimasti stabili per il restante periodo di trattamento. I livelli sierici medi di gastrina sono tornati ai livelli pretrattamento entro un mese dall'interruzione del trattamento.

Durante il trattamento con medicinali antisecretori, la gastrina sierica aumenta in risposta alla diminuzione della secrezione acida. Anche la CgA aumenta a causa della ridotta acidità gastrica. Il livello aumentato di CgA può interferire con gli esami diagnostici per tumori neuroendocrini.

Le prove disponibili pubblicate suggeriscono che gli inibitori della pompa protonica devono essere sospesi tra i 5 giorni e le 2 settimane prima delle misurazioni della CgA. Questo per consentire ai livelli di CgA, che potrebbero essere falsamente elevati a seguito del trattamento con IPP, di tornare entro il range di riferimento.

Effetti sulle cellule enterocromaffino-simili (ECL)

Non sono stati riferiti casi di iperplasia delle cellule ECL nei campioni di biopsie gastriche prelevati da pazienti trattati con GLADEXA 30 mg, 60 mg o 90 mg per un periodo fino a 12 mesi.

Effetto sulla ripolarizzazione cardiaca

È stato condotto uno studio per valutare la possibilità che GLADEXA prolunghi l'intervallo QT/QTc in soggetti adulti sani. GLADEXA alle dosi di 90 mg e 300 mg non ha ritardato la ripolarizzazione cardiaca rispetto al placebo. Il controllo positivo (moxifloxacina) ha determinato intervalli QT/QTc medi, massimi e mediati sul tempo significativamente maggiori, dal punto di vista statistico, rispetto al placebo.

Efficacia e sicurezza clinica

Trattamento dell'esofagite da reflusso erosiva

Sono stati condotti due studi multicentrici, in doppio cieco, con controllo attivo, randomizzati, della durata di 8 settimane in pazienti affetti da esofagite da reflusso erosiva confermata endoscopicamente. La gravità della malattia è stata classificata in base al sistema di classificazione Los Angeles (Gradi A-D). I pazienti sono stati randomizzati a uno dei seguenti tre gruppi di trattamento: GLAXEDA 60 mg/ die, GLADEXA 90 mg/die o lansoprazolo 30 mg/die. In totale sono stati arruolati 4092 pazienti, di età compresa tra i 18 e i 90 anni (età mediana 48 anni), con il 54% di pazienti di sesso maschile. In base alla classificazione Los Angeles, il 71% dei pazienti presentava un'esofagite da reflusso erosiva di Grado A e B (lieve) e il 29% di Grado C e D (da moderata a grave) prima del trattamento.

Secondo il metodo di analisi delle tavole di sopravvivenza, GLADEXA 60 mg ha guarito una percentuale di pazienti compresa tra il 92,3% e il 93,1% rispetto all'86,1-91,5% di lansoprazolo 30 mg dopo 8 settimane di trattamento (primario). In entrambi gli studi è stata dimostrata la non-inferiorità. La superiorità statistica non è stata stabilita utilizzando i log-rank test.

Dopo 4 settimane di trattamento (secondario), i tassi di guarigione secondo il metodo delle tavole di sopravvivenza sono stati 77,0-80,1% *versus* 76,5-77,0% per lansoprazolo 30 mg.

Nel primo studio, i tassi di guarigione in base alle tavole di sopravvivenza alla 8^o settimana per i pazienti con esofagite da reflusso erosiva da moderata a grave (secondario) sono stati compresi tra l'88,9% e il 74,5% per GLAXEDA 60 mg e lansoprazolo 30 mg, rispettivamente. La differenza è risultata statisticamente

significativa ($p = 0,011$). Nel secondo studio, i tassi di guarigione in base alle tavole di sopravvivenza alla Settimana 8 sono risultati compresi tra l'87,6% e l'87,7% per GLAXEDA 60 mg e lansoprazolo 30 mg, rispettivamente, e la differenza non è risultata statisticamente significativa.

GLADEXA 90 mg è stato studiato e non ha dimostrato di fornire un beneficio clinico supplementare rispetto a GLADEXA 60 mg.

Terapia di mantenimento dell'esofagite da reflusso erosiva

È stato condotto uno studio multicentrico, in doppio cieco, controllato con placebo, randomizzato, in pazienti che hanno completato con successo uno studio sull'esofagite da reflusso erosiva, facendo rilevare una guarigione dell'esofagite da reflusso erosiva confermata endoscopicamente. È stata valutata la terapia di mantenimento e di riduzione dei sintomi per un periodo di sei mesi con GLADEXA 30 mg o 60 mg una volta al giorno rispetto al placebo. In totale sono stati arruolati 445 pazienti, di età compresa tra i 18 e gli 85 anni (età mediana 49 anni), con il 52% di pazienti di sesso femminile.

Secondo il metodo delle tavole di sopravvivenza, GLADEXA 30 mg e 60 mg ha dimostrato di determinare in maniera statisticamente significativa tassi di mantenimento della cicatrizzazione dell'esofagite da reflusso erosiva più elevati (rispettivamente 74,9% e 82,5%) rispetto al placebo (27,2%) al Mese 6 ($p < 0,00001$).

Anche nei pazienti che presentavano un'esofagite da reflusso erosiva di grado superiore (Grado C o D) prima della guarigione, GLADEXA 30 mg e 60 mg ha determinato in maniera statisticamente significativa tassi di guarigione a 6 mesi più elevati, rispetto al placebo secondo il metodo delle tavole di sopravvivenza.

GLADEXA 30 mg e 60 mg ha raggiunto percentuali statisticamente significative più elevate, ($p < 0,00001$), di riduzione del bruciore gastrico durante il periodo di trattamento dello studio. Le percentuali mediane di giorni liberi da bruciore gastrico nelle 24 ore sono state 96,1%, 90,9% e 28,6% per GLADEXA 30 mg, 60 mg e placebo, rispettivamente. Le percentuali mediane di notti libere da bruciore gastrico sono state 98,9%, 96,2% e 71,7% per GLADEXA 30 mg, 60 mg e placebo, rispettivamente.

In un secondo studio ($n = 451$) sull'uso di GLADEXA 60 mg e 90 mg *versus* placebo, GLADEXA 60 mg ha dimostrato risultati analoghi al primo studio nella terapia di mantenimento della guarigione dell'esofagite da reflusso erosiva e nella riduzione del bruciore gastrico. GLADEXA 90 mg non ha dimostrato un beneficio clinico addizionale rispetto a GLADEXA 60 mg.

MRGE non erosiva sintomatica

È stato condotto uno studio multicentrico, in doppio cieco, controllato con placebo e randomizzato, della durata di 4 settimane in pazienti con una diagnosi di MRGE sintomatica formulata principalmente in base alla presenza di sintomatologia. Questi pazienti, che hanno indicato il bruciore gastrico come loro principale sintomo, avevano una storia di bruciore gastrico da 6 mesi o più, avevano avuto bruciore gastrico in almeno 4 dei 7 giorni immediatamente precedenti la randomizzazione e non presentavano erosioni esofagee confermate endoscopicamente. Tuttavia, utilizzando questi criteri di inclusione, è possibile che non siano stati esclusi i pazienti con sintomi non acido-correlati. I pazienti sono stati randomizzati a uno dei seguenti gruppi di trattamento: GLADEXA 30 mg/die, 60 mg/die o placebo. In totale sono stati arruolati 947 pazienti, di età compresa tra i 18 e gli 86 anni (età mediana 48 anni), con il 71% di pazienti di sesso femminile.

GLADEXA 30 mg ha determinato una percentuale statisticamente significativa maggiore, di giorni liberi da bruciore gastrico nelle 24 ore e di notti libere da bruciore gastrico (rispettivamente 54,9% e 80,8%) rispetto al placebo (rispettivamente 18,5% e 51,7%), secondo la valutazione effettuata analizzando i diari giornalieri tenuti nelle 4 settimane. Una percentuale maggiore di pazienti in terapia con GLADEXA 30 mg ha manifestato periodi di 24 ore liberi da bruciore gastrico rispetto al placebo nelle 4 settimane di trattamento. GLADEXA 60 mg è stato studiato e non ha dimostrato un beneficio clinico addizionale rispetto a GLADEXA 30 mg.

Un secondo studio multicentrico, in doppio cieco, controllato con placebo, randomizzato, della durata di 4 settimane, è stato condotto in pazienti con una storia di bruciore gastrico notturno e disturbi del sonno associati a MRGE in almeno 3 delle 7 notti immediatamente precedenti la randomizzazione. I pazienti sono stati randomizzati a ricevere GLADEXA 30 mg o placebo ogni giorno. In totale sono stati arruolati 305 pazienti, di età compresa tra i 18 e i 66 anni (età mediana 45 anni), con il 63,9% di pazienti di sesso femminile. GLADEXA 30 mg ha portato a una percentuale statisticamente significativa maggiore, di notti senza bruciore gastrico (73,1%) rispetto al placebo (35,7%), secondo la valutazione effettuata analizzando i diari giornalieri tenuti nelle 4 settimane.

Un terzo studio multicentrico e in singolo cieco ha arruolato 178 pazienti con una storia di MRGE sintomatica. I pazienti con sintomi ben controllati durante il periodo di run-in mentre stavano assumendo un PPI diverso da GLADEXA due volte al giorno hanno successivamente ricevuto GLADEXA 30 mg in cieco (la mattina) e placebo (la sera) per 6 settimane. È stata definita "ben controllata" la malattia dei pazienti con una media settimanale ≤ 1 episodio di bruciore gastrico durante le ultime 4 settimane sia del periodo di run-in di 6 settimane sia dei periodi di trattamento. In totale nell'analisi sono stati inclusi 142 pazienti. L'età dei pazienti era compresa tra i 22 e i 90 anni (età mediana 53 anni), con il 56% di pazienti di sesso femminile. Dopo essere passati dalla terapia con PPI 2 volte al giorno alla terapia con GLADEXA 30 mg una volta al giorno, nell'88% dei pazienti il bruciore gastrico è rimasto ben controllato.

Popolazione pediatrica

Trattamento dell'esofagite da reflusso erosiva cicatrizzata e mantenimento della riduzione della pirosi

In uno studio multicentrico, di 24 settimane, 62 adolescenti con una storia documentata di MRGE di almeno 3 mesi e esofagite da reflusso erosiva diagnosticata tramite endoscopia sono stati trattati con GLADEXA 60 mg una volta al giorno, per 8 settimane per valutarne la sicurezza e l'efficacia. I pazienti avevano un'età compresa tra 12 e 17 anni (età media 15 anni) di cui il 61% di sesso maschile. Sulla base della classificazione secondo Los Angeles Grading Scale, il 96,8% dei pazienti con esofagite da reflusso erosiva presentava una esofagite da reflusso erosiva lieve (classi A e B), e il 3,2% dei pazienti presentava un'esofagite da reflusso erosiva da moderata a grave (classi C e D) prima del trattamento. Il tasso di guarigione dell'esofagite da reflusso erosiva negli adolescenti è stato di 87,9%, simile agli adulti, per un massimo di 8 settimane di trattamento.

Dopo le prime 8 settimane di trattamento, i pazienti con esofagite da reflusso erosiva cicatrizzata confermata tramite endoscopia sono stati randomizzati a ricevere un trattamento con GLADEXA 30 mg o placebo, una volta al giorno per ulteriori 16 settimane. L'ottantadue per cento dei pazienti trattati con 30 mg di GLADEXA ha mantenuto la guarigione durante il periodo di trattamento di quattro mesi, come confermato da endoscopia rispetto al 58% per il placebo.

Durante il periodo di mantenimento di 16 settimane, la percentuale media di periodi senza pirosinelle 24 ore è stato dell'86,6% per quelli trattati con GLADEXA 30 mg rispetto al 68,1% di quelli trattati con placebo.

I risultati della terapia di mantenimento per la cicatrizzazione e di sollievo della pirosi sono risultati simili agli adulti.

MRGE Sintomatica non-erosiva

In uno studio multicentrico, in aperto non controllato, 104 adolescenti con MRGE sintomatica non-erosiva sono stati trattati con GLADEXA 30 mg una volta al giorno, per 4 settimane per valutarne la sicurezza e l'efficacia. I pazienti riportavano una storia documentata di sintomi MRGE per almeno 3 mesi prima dello screening, hanno riferito pirosi per almeno tre dei sette giorni durante lo screening, e non hanno avuto erosioni esofagee come confermato tramite endoscopia. I pazienti erano di età compresa tra 12 e 17 anni (età

media 15 anni) di cui il 70% di sesso femminile. Durante il periodo di trattamento di 4 settimane, la percentuale media di periodi senza pirosi nelle 24 ore è stata del 47,3%, similmente agli adulti.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

La formulazione di GLADEXA che utilizza la tecnologia a duplice rilascio ritardato genera un profilo di concentrazioni plasmatiche-tempo di dexlansoprazolo caratterizzato da due picchi distinti; il primo picco si verifica da 1 a 2 ore dopo la somministrazione, seguito dal secondo entro 4-5 ore.

Assorbimento

Dopo somministrazione orale a soggetti sani di GLADEXA 30 mg o 60 mg, i valori medi di C_{max} e AUC di dexlansoprazolo aumentano in modo approssimativamente proporzionale alla dose. I livelli plasmatici di picco si rilevano entro 4-6 ore.

Distribuzione

Il legame di dexlansoprazolo con le proteine plasmatiche oscilla tra il 96,1% e il 98,8% nei soggetti sani ed è indipendente dalla concentrazione da 0,01 a 20 mcg per ml. Il volume di distribuzione apparente dopo dosi multiple in pazienti con MRGE sintomatica è di 40,3 L.

Biotrasformazione

Dexlansoprazolo è ampiamente metabolizzato nel fegato mediante ossidazione, riduzione e successiva formazione di coniugati di solfato, glucuronide e glutatione in metaboliti inattivi. Il sistema enzimatico del citocromo P450 (CYP) forma metaboliti ossidativi, e prevede l'idrossilazione principalmente mediante CYP2C19, e l'ossidazione nel solfene mediante CYP3A4. CYP2C19 è un enzima epatico polimorfico che esibisce tre fenotipi nel metabolismo dei substrati di CYP2C19; metabolizzatori rapidi (*1/*1), metabolizzatori intermedi (*1/mutante) e metabolizzatori lenti (mutante/mutante). L'esposizione sistemica di dexlansoprazolo è generalmente superiore nei metabolizzatori intermedi e lenti. Dexlansoprazolo è il principale componente circolante nel plasma, a prescindere dallo stato di metabolizzatore del CYP2C19. Nei metabolizzatori del CYP2C19 intermedi ed estensivi, i principali metaboliti plasmatici sono il 5-idrossi-dexlansoprazolo e il suo coniugato glucuronide, mentre nei metabolizzatori lenti del CYP2C19 il principale metabolita plasmatico è il solfene di dexlansoprazolo.

Eliminazione

In seguito a somministrazione di GLADEXA, nelle urine non viene escreto dexlansoprazolo immutato. Dopo somministrazione di [¹⁴C]dexlansoprazolo a individui sani di sesso maschile, il 50,7% circa della radioattività somministrata è risultata escreta nelle urine e il 47,6% nelle feci. La clearance apparente in soggetti sani è risultata compresa tra 11,4 e 11,6 L/h, rispettivamente, dopo 5 giorni di somministrazione giornaliera di 30 o 60 mg una volta al giorno.

Linearità/Non linearità

Dopo dosi giornaliere singole e multiple di dexlansoprazolo 30-120 mg a soggetti sani, i valori medi di C_{max} e AUC di dexlansoprazolo sono aumentati in modo approssimativamente proporzionale alla dose in tutto l'intervallo di dosi. La farmacocinetica di dexlansoprazolo è risultata sia dose- sia tempo-dipendente, con un'emivita di eliminazione terminale stimata di circa 1-2 ore. Pertanto, dopo singole dosi orali giornaliere di dexlansoprazolo l'accumulo del principio attivo osservato è stato scarso o nullo, come dimostrato da valori di C_{max} e AUC simili dopo dosi giornaliere singole e multiple allo stato stazionario.

Effetto del cibo

GLADEXA può essere preso indipendentemente dall'assunzione e dall'orario di assunzione del cibo. In studi sugli effetti del cibo condotti in soggetti sani trattati con GLADEXA, gli incrementi della C_{max} sono oscillati tra il 12% e il 55% e gli incrementi della AUC tra il 9% e il 37% in diverse condizioni di alimentazione rispetto al digiuno. Tuttavia, non sono state osservate differenze rilevanti in termini di pH intragastrico. Un ulteriore studio ha dimostrato che la somministrazione di 60 mg di GLADEXA prima della colazione, del pranzo o della cena non ha avuto effetti sull'esposizione a dexlansoprazolo, né un effetto clinicamente rilevante sul controllo del pH intragastrico nelle 24 ore.

Popolazioni speciali di pazienti

Anziani

In uno studio condotto su soggetti sani di ambo i sessi trattati con una singola dose orale di GLADEXA 60 mg, l'emivita di eliminazione terminale di dexlansoprazolo è risultata più lunga in maniera statisticamente significativa, nei soggetti anziani rispetto ai soggetti più giovani (rispettivamente 2,23 ore e 1,5 ore). Dexlansoprazolo ha inoltre mostrato un'esposizione sistemica (AUC) superiore nei soggetti anziani (più alta del 34,5%) rispetto ai soggetti più giovani. Queste differenze non sono risultate clinicamente rilevanti. Negli anziani non si deve superare una dose giornaliera di 60 mg, se non in presenza di indicazioni cliniche urgenti.

Compromissione renale

Dexlansoprazolo è ampiamente metabolizzato nel fegato in metaboliti inattivi, e nelle urine non si rinviene il principio attivo immutato dopo una dose orale di dexlansoprazolo. Pertanto, non ci si aspetta che la farmacocinetica di dexlansoprazolo risulti alterata nei pazienti con compromissione renale e non sono stati condotti studi in soggetti con compromissione renale (vedere paragrafo 4.4).

Compromissione epatica

In uno studio condotto su pazienti con moderata compromissione della funzione epatica trattati con una singola dose di GLADEXA 60 mg, l'esposizione plasmatica (AUC) di dexlansoprazolo legato e non legato nel gruppo con compromissione epatica è stata approssimativamente 2 volte maggiore rispetto ai soggetti con funzione epatica normale. La diversa esposizione non è stata attribuita a un diverso legame con le proteine dei due gruppi con diversa funzionalità epatica. Nei pazienti con compromissione epatica lieve non è necessario alcun aggiustamento della dose di GLADEXA. Nei pazienti con compromissione epatica moderata si deve valutare la terapia con GLADEXA 30 mg. Non sono stati condotti studi in pazienti con grave compromissione epatica; l'uso di dexlansoprazolo in questi pazienti non è pertanto raccomandato (vedere paragrafo 4.4).

Popolazione pediatrica

La farmacocinetica di dexlansoprazolo è stata studiata in uno studio multicentrico in 36 pazienti di età compresa tra 12 e 17 anni con MRGE sintomatica. I pazienti sono stati randomizzati a ricevere GLADEXA 30 mg o 60 mg una volta al giorno per 7 giorni. Negli adolescenti, il valore medio di C_{max} di dexlansoprazolo variava dal 81% a al 105% del valore medio di C_{max} negli adulti, il valore medio di AUC variava dal 78% al 88% del valore medio di AUC negli adulti, e il valore medio di CL/F variava dal 112% al 132% del valore medio di CL/F negli adulti. Nel complesso, la farmacocinetica di dexlansoprazolo in pazienti di età compresa tra 12 e 17 anni è risultata simile a quella osservata negli adulti sani.

Sesso

In uno studio su soggetti sani di ambo i sessi trattati con una singola dose orale di GLADEXA 60 mg, le donne hanno fatto rilevare un'esposizione sistemica (AUC) superiore (42,8%) rispetto agli uomini. Non sono necessari aggiustamenti posologici in funzione del sesso dei pazienti.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati preclinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di *safety pharmacology*, tossicità a dosi ripetute, genotossicità, tossicità della riproduzione e dello sviluppo.

Il lansoprazolo è una miscela racemica di R- e S-enantiomeri. Dopo somministrazione di lansoprazolo a uomini e animali, il componente principale circolante nel plasma è dexlansoprazolo, l'R-enantiomero di lansoprazolo. Pertanto, il potenziale cancerogeno di dexlansoprazolo è stato valutato utilizzando gli studi su lansoprazolo esistenti.

In studi di carcinogenicità condotti sul ratto, lansoprazolo ha prodotto iperplasia delle cellule ECL gastriche e carcinoidi delle cellule ECL dose-correlati, associati a ipergastrinemia dovuta a inibizione della secrezione acida. È stata osservata anche metaplasia intestinale, come pure iperplasia delle cellule di Leydig e tumori benigni delle cellule di Leydig nei testicoli. Dopo 18 mesi di trattamento è stata rilevata atrofia della retina. Questo fenomeno non è stato osservato in scimmie, cani e topi.

In studi di carcinogenicità nel topo sono comparsi un'iperplasia dose-dipendente delle cellule gastriche ECL, tumori epatici e adenomi della rete testis.

La rilevanza clinica di questi risultati non è nota.

Lansoprazolo è risultato positivo al test di Ames e al saggio sulle aberrazioni cromosomiche dei linfociti umani condotto *in vitro*. Lansoprazolo non è risultato genotossico nel test di sintesi di DNA non programmata (UDS) sugli epatociti di ratto condotto *ex vivo*, nel test del micronucleo nel topo *in vivo* e nel test sulle aberrazioni cromosomiche delle cellule midollari nel ratto.

Dexlansoprazolo è risultato positivo al test di Ames e al test sulle aberrazioni cromosomiche *in vitro* utilizzando cellule polmonari di hamster cinese. Dexlansoprazolo è risultato negativo nel test del micronucleo nel topo *in vivo*.

Uno studio sulla tossicità riproduttiva condotto nel coniglio a dosi orali di dexlansoprazolo fino a circa 9 volte superiori alla dose massima raccomandata per l'uomo (60 mg/die), in base all'area della superficie corporea (BSA), non ha rivelato evidenze di danni al feto dovuti a dexlansoprazolo. Inoltre, studi sulla tossicità riproduttiva condotti in ratti femmina gravidi con lansoprazolo orale a dosi fino a 40 volte la dose di lansoprazolo raccomandata nell'uomo, in base alla BSA, e in conigli femmina con dosi orali di lansoprazolo fino a 16 volte la dose raccomandata nell'uomo, in base alla BSA, non hanno rivelato evidenze di compromissione della fertilità, né di danni al feto dovuti a lansoprazolo.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Contenuto della capsula

Silice colloidale anidra

Idrossipropilcellulosa

Ipromellosa

Idrossipropilcellulosa poco sostituita

Magnesio carbonato pesante

Copolimero acido metacrilico-etilacrilato (1:1), dispersione 30% (unità di acido metacrilico, unità di etilacrilato, sodio laurilsolfato, polisorbato 80)

Acido metacrilico - copolimero metilmetacrilato (1:1)

Acido metacrilico - copolimero metilmetacrilato (1:2)

Macrogol 8000

Polisorbato 80
Saccarosio
Sfere di zucchero (saccarosio, amido di mais)
Talco
Titanio diossido (E171)
Trietilcitrato

Rivestimento della capsula 30 mg

Carragenina (E407)
Titanio diossido (E171)
Ipromellosa
Potassio cloruro
Acqua purificata
Indigotina (E132)
Ferro ossido nero (E172)

Rivestimento della capsula 60 mg

Carragenina (E407)
Titanio diossido (E171)
Ipromellosa
Potassio cloruro
Acqua purificata
Indigotina (E132)

Inchiostro di stampa

Ferro ossido rosso (E172)
Ferro ossido giallo (E172)
Indigotina (E132)
Cera carnauba
Gommalacca
Glicerolo monooleato

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non conservare a temperatura superiore ai 25 °C.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

GLADEXA 30 mg: Blister in PVC/PE/policlorotrifluoroetilene (PCTFE) - alluminio contenenti 14, 28, 56 o 98 capsule.

GLADEXA 60 mg: Blister in PVC/PE/policlorotrifluoroetilene (PCTFE) - alluminio contenenti 14 o 28 capsule.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Takeda Italia SpA
Via Elio Vittorini 129
00144 ROMA
Italia

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

GLADEXA 30 mg capsule rigide a rilascio modificato, 14 capsule AIC n. 042133013
GLADEXA 30 mg capsule rigide a rilascio modificato, 28 capsule AIC n. 042133025
GLADEXA 60 mg capsule rigide a rilascio modificato, 14 capsule AIC n. 042133037
GLADEXA 60 mg capsule rigide a rilascio modificato, 28 capsule AIC n. 042133049
GLADEXA 30 mg capsule rigide a rilascio modificato, 56 capsule AIC n. 042133052
GLADEXA 30 mg capsule rigide a rilascio modificato, 98 capsule AIC n. 042133064

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 10 dicembre 2013

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO