

CORNER OF EVIDENCE

LA LETTERATURA OFFRE SPUNTI DI GRANDE UTILITÀ PER L'AGGIORNAMENTO DEL FARMACISTA E LE EVIDENZE RICAVATE DALLA RICERCA POSSONO ESSERE TRASFERITE AL PUBBLICO CON LA MEDIAZIONE DEL FARMACISTA



DI ERIKA LUPI,
FARMACISTA

MELANOMA

NUOVE PROSPETTIVE
DI CURA E
IMPORTANZA DELLA
VITAMINA D

In Italia i dati AIRTUM (Associazione italiana registri tumori) parlano di circa 13 casi ogni 100.000 persone con una stima che si aggira attorno a 3.150 nuovi casi ogni anno tra gli uomini e 2.850 tra le donne. Inoltre, l'incidenza è in continua crescita ed è addirittura raddoppiata negli ultimi 10 anni.

Il melanoma cutaneo è un tumore che deriva dalla trasformazione tumorale dei melanociti, cellule che fanno parte, insieme ai cheratinociti, dell'epidermide e hanno il compito di produrre melanina, un pigmento che protegge dagli effetti dannosi dei raggi solari. In condizioni normali i melanociti possono dar luogo ad agglomerati scuri visibili sulla superficie. Il melanoma cutaneo è piuttosto raro nei bambini e colpisce soprattutto attorno ai 45-50 anni, anche se l'età media alla diagnosi si è abbassata negli ultimi decenni. È opportuno ricordare che il melanoma cutaneo rappresenta solo una piccola percentuale (circa il 5%) di tutti i tumori che colpiscono la pelle.



DALLA LETTERATURA SCIENTIFICA

QUATTRO DIFFERENTI TIPOLOGIE

Dal punto di vista clinico, si distinguono 4 tipologie di melanoma cutaneo: melanoma a diffusione superficiale (il più comune, rappresenta circa 70% di tutti i melanomi cutanei), lentigo maligna melanoma, melanoma lentiginoso acrale e melanoma nodulare (il più aggressivo, rappresenta circa il 10-15% dei melanomi cutanei).

A differenza dei primi tre tipi, che hanno inizialmente una crescita superficiale, il melanoma nodulare è più aggressivo e invade il tessuto in profondità sin dalle sue prime fasi.

Il sintomo principale del melanoma cutaneo è il cambiamento nell'aspetto di un neo o la comparsa di uno nuovo. Le caratteristiche di un neo che possono indicare l'insorgenza di un melanoma sono riassunte grazie alla sigla ABCDE:

- come **A**simmetria nella forma (un neo benigno è generalmente circolare o comunque tondeggiante, un melanoma è più irregolare);
- come **B**ordi irregolari e indistinti;
- come **C**olore variabile (ovvero con sfumature diverse all'interno del neo stesso);
- come **D**imensioni in aumento, sia in larghezza sia in spessore;
- come **E**voluzione del neo che, in un tempo piuttosto breve, mostra cambiamenti di aspetto.

Altri campanelli d'allarme che devono essere valutati sono un neo che sanguina, che prude o che è circondato da un nodulo o da un'area arrossata.

Il principale fattore di rischio per il melanoma cutaneo è l'esposizione eccessiva alla luce ultravioletta, che arriva fino a noi sotto forma di raggi UVA e UVB, ed è principalmente rappresentata dai raggi del sole. La troppa esposizione al sole rappresenta un potenziale pericolo perché può danneggiare il DNA delle cellule della pelle e innescare la trasformazione tumorale. È importante ricordare che anche le lampade e i lettini solari sono sorgenti di raggi ultravioletti e devono quindi essere utilizzati con estrema attenzione e senza abusarne. Altri fattori di rischio noti sono l'insufficienza del sistema immunitario (dovuta per esempio a precedenti chemioterapie o a trapianti), e alcune malattie ereditarie (per esempio lo xeroderma pigmentoso, nel quale il DNA non riesce a riparare i danni causati dalle radiazioni). Il rischio aumenta anche nelle persone con lentiggini o con nei, in quelle con occhi, capelli e pelle chiara e in quelle che hanno un parente stretto colpito da questo tumore o che hanno avuto un precedente melanoma cutaneo. I melanomi cutanei originano su una cute integra o da nevi preesistenti, che sono presenti fin dalla nascita o dalla prima infanzia (congeniti) o compaiono durante il corso della vita (acquisiti).

DALLA LETTERATURA SCIENTIFICA

LE ATTENZIONI NECESSARIE

Alcuni comportamenti possono ridurre il rischio di sviluppare tumori della pelle. È fondamentale innanzitutto esporsi al sole in maniera moderata fin dall'età infantile, evitando le ustioni. In generale bisogna proteggere la pelle evitando di esporsi durante le ore più calde (tra le 10 e le 16) ed evitando o riducendo al minimo l'uso di lampade o lettini abbronzanti. Sotto il sole è consigliabile indossare cappelli e occhiali da sole e usare creme protettive adeguate al proprio tipo di pelle, applicandole più volte in modo da assicurare una copertura continua.

Queste attenzioni vanno riservate soprattutto ai bambini, molto sensibili alle scottature: il processo di trasformazione tumorale è molto lungo e spesso può derivare da un'alterazione che è avvenuta in età pediatrica.

È inoltre necessario controllare periodicamente l'aspetto dei propri nei, sia consultando il dermatologo, sia autonomamente guardandosi allo specchio e facendosi guardare da un familiare nei punti non raggiungibili col proprio sguardo. La diagnosi precoce del melanoma cutaneo non dipende solo dal medico: un auto-esame periodico della propria pelle permette in molti casi di identificare cambiamenti o nei sospetti e di rivolgersi per tempo al dermatologo.

Lo specialista effettua in primo luogo una visita completa nella quale valuta la storia familiare e la presenza di segni e sintomi tipici del melanoma cutaneo. L'esame visivo della pelle è reso più accurato grazie all'uso dell'epi-luminescenza, una speciale tecnica di ingrandimento e illuminazione della pelle. La diagnosi certa di melanoma cutaneo necessita però di una biopsia, in cui un campione di tessuto viene prelevato e poi analizzato al microscopio.

I numeri del MELANOMA in ITALIA

www.myskin.it

myskin



Inoltre, grazie a specifiche analisi sul campione di tessuto, è possibile identificare la presenza di mutazioni molecolari tipiche di alcune forme di melanoma cutaneo e utili per definire prognosi e trattamento. Esami di diagnostica per immagini come raggi x del torace, TAC, PET e risonanza magnetica sono utili per definire se e dove la malattia si è estesa.

I melanomi cutanei sono in genere classificati in quattro stadi (da I a IV, lo stadio 0 indica il melanoma in situ, che interessa solo lo strato superiore della pelle) definiti sulla base del sistema TNM. Questo sistema tiene conto delle caratteristiche del tumore come lo spessore, la velocità di replicazione delle cellule tumorali, la presenza di ulcerazioni (T), il coinvolgimento dei linfonodi (N) e la presenza di eventuali metastasi (M).

È importante ricordare che la prognosi può essere molto diversa in base allo spessore della lesione: è ottima per melanomi inferiori a 1 mm e peggiora progressivamente con l'aumentare dello spessore.

IL TRATTAMENTO

Oggi sono disponibili diverse opzioni di trattamento per il melanoma cutaneo. La prima scelta è in genere la chirurgia che spesso riesce a curare definitivamente la malattia in fase iniziale. L'entità dell'intervento dipende dallo stadio del melanoma: in genere si asporta anche una parte di tessuto sano attorno a quello malato, in modo da eliminare tutte le cellule tumorali.

CALDO E SPOSSATEZZA?

RICARICA LA TUA ESTATE CON



**NUOVO NOME,
LA QUALITÀ DI SEMPRE!**

Gli integratori non vanno intesi come sostitutivi di una dieta variata, equilibrata e di un sano stile di vita.


ANGELINI

CONTRO I DOLORI MUSCOLARI

DICLOFENAC ZENTIVA 1% gel

> Che cos'è?

Diclofenac Zentiva è un farmaco anti-infiammatorio per uso topico. Il gel è utilizzato per il trattamento locale di dolori muscolari e articolari.

> Indicazioni terapeutiche

Diclofenac Zentiva Gel si usa per il trattamento locale di stati dolorosi e flogistici di natura reumatica o traumatica delle articolazioni, dei muscoli, dei tendini e dei legamenti.



ZENTIVA

Per saperne di più puoi seguirci sul sito
www.zentiva.it



È un medicinale e può avere effetti indesiderati anche gravi.
Leggere attentamente il foglio illustrativo.



DALLA LETTERATURA SCIENTIFICA

Lo si analizza poi al microscopio per essere certi che le cellule attorno al tumore siano normali (si parla di margini operatori liberi). Se però si notano cellule tumorali in queste aree, si procede con un nuovo intervento che asporta altro tessuto. In alcuni casi vengono rimossi chirurgicamente anche i linfonodi "sentinella", ovvero i primi a ricevere linfa direttamente dal tumore. Se anche questi contengono cellule tumorali, vengono asportati tutti quelli dell'area interessata. Infine la chirurgia può essere utile per rimuovere eventuali metastasi. La radioterapia viene utilizzata in genere per trattare il melanoma che si ripresenta dopo un altro trattamento o come terapia adiuvante dopo la chirurgia per eliminare le cellule tumorali non rimosse con il bisturi. Nelle fasi terminali, la radioterapia può essere utilizzata per alleviare i sintomi.

La chemioterapia in genere non è molto efficace, ma può aiutare ad alleviare i sintomi nelle fasi avanzate. I farmaci chemioterapici possono essere utilizzati da soli, in combinazione tra di loro, oppure insieme a farmaci immunoterapici, che stimolano il sistema immunitario ad agire contro il tumore. L'ipilimumab è utilizzato per esempio per il tumore in fase avanzata, mentre l'interferone alfa serve come terapia adiuvante nei melanomi di maggiore spessore con probabili metastasi. Esistono anche terapie definite locoregionali che consistono, in sintesi, nel somministrare farmaci in dosi particolarmente alte in aree che è possibile isolare dal resto dell'organismo, come per esempio gli arti. Nel caso di melanoma le più usate sono la perfusione isolata dell'arto e l'elettro-chemioterapia. Tra le terapie ancora in fase di studio, alcune delle quali a un passo dall'utilizzo in clinica, ci sono anche diversi vaccini e terapie mirate. I primi sfruttano parti delle cellule di melanoma per scatenare l'azione del sistema immunitario contro la malattia, un po' come avviene con i vaccini già da tempo in uso contro alcuni malattie virali, mentre le terapie mirate sono farmaci diretti contro mutazioni specifiche nel DNA delle cellule tumorali (per esempio quelle nei geni BRAF, MEK o c-KIT). Nei primi mesi del 2013 è stato approvato anche in Italia l'uso di vemurafenib, un farmaco diretto contro la mutazione BRAF V600, nei pazienti con melanoma avanzato o non operabile che presentano tale mutazione. Sono in fase di studio anche altre strategie immunoterapiche.

IL RUOLO DELLA VITAMINA D

La vitamina D non serve solo a fissare il calcio nelle ossa, una funzione che pure è fondamentale per prevenire il rachitismo nei bambini e l'osteoporosi negli anziani. Nella sua forma attivata, la vitamina agisce in realtà come un ormone che regola vari organi e sistemi, tanto che la sua carenza è stata associata a diversi tipi di malattie, dal diabete all'infarto, dall'Alzheimer all'asma o alla sclerosi multipla. In studi di laboratorio la vitamina D ha dimostrato di svolgere attività potenzialmente in grado di prevenire o rallentare lo sviluppo del cancro: infatti frena la crescita delle cellule, ne favorisce la differenziazione e la morte programmata (apoptosi), e riduce la formazione di nuovi vasi (angiogenesi). I primi studi epidemiologici, dopo aver osservato un minor rischio di tumori diversi da quelli della pelle nelle popolazioni più esposte al sole rispetto a quelle che vivono in Paesi con minore irradiazione solare, avevano suggerito un ruolo protettivo della vitamina D. Ricerche successive, tuttavia, che hanno indagato direttamente i livelli di vitamina del sangue, hanno fornito risultati incerti. Il grande studio europeo EPIC - alla cui realizzazione hanno partecipato diversi ricercatori sostenuti da AIRC - ha mostrato che le persone con i più alti livelli di questa vitamina nel sangue hanno un rischio di cancro al colon inferiore di circa il 40% rispetto a chi invece ne è carente. Un legame simile sembra esistere anche per altri tipi di tumori. Secondo i risultati di altre ricerche, come la Women's Health Initiative statunitense, però, l'assunzione di supplementi a base di vitamina D non sembra conferire alcun effetto protettivo. Si può quindi ipotizzare che alti livelli di questa vitamina nel sangue non siano direttamente responsabili del minor rischio, ma semplicemente rispecchino stili di vita più sani a cui va attribuito il merito di proteggere l'individuo dal cancro. Altri studi sono in corso per cercare di chiarire questi fenomeni.

DALLA LETTERATURA SCIENTIFICA

Un terzo del fabbisogno giornaliero di vitamina D proviene dall'alimentazione. I cibi in cui se ne trova di più - oltre a quelli che ne sono arricchiti a livello industriale, come molti cereali per la prima colazione - sono i pesci grassi (come salmone, sgombro e aringa), il tuorlo d'uovo e il fegato.

Tutto il resto si forma nella pelle a partire da un grasso simile al colesterolo che viene trasformato per effetto della esposizione ai raggi UVB. Una volta prodotta nella cute o assorbita a livello intestinale, la vitamina D passa nel sangue. Qui una proteina specifica la trasporta fino al fegato e al rene, dove viene attivata.

Per quanto se ne conoscano le proprietà antinfiammatorie e l'azione sul sistema immunitario, non è ancora ben chiaro come la vitamina D agisca a livello dei diversi sistemi.

Soprattutto, quello che ancora bisogna capire è se sia proprio la sostanza stessa a produrre direttamente tanti benefici, o se piuttosto una sua alta concentrazione nel sangue non sia soltanto un indicatore indiretto di uno stile di vita più sano, come un'alimentazione più adeguata e un'appropriata quantità di tempo trascorsa all'aria aperta, che spesso si associano a maggiore attività fisica e minore indice di massa corporea (BMI).

Non esistono parametri assoluti: i livelli minimi di concentrazione di vitamina D nel sangue raccomandati dall'Institute of Medicine statunitense sono di 20 nanomoli/litro, ma la maggior parte degli esperti consiglia di non scendere sotto i 30, e altri suggeriscono che si possa già parlare di quantità insufficiente sotto i 50. In genere, per assicurarsi l'apporto necessario, è sufficiente trascorrere più tempo all'aria aperta.

Tra i neonati e gli anziani, però, che spesso escono poco di casa e si espongono meno dei giovani al sole, un deficit è abbastanza comune: per questo nel primo

L'IMMUNOTERAPIA ONCOLOGICA.

Le cellule maligne, come conseguenza delle mutazioni che hanno portato allo sviluppo del tumore, espongono sulla loro superficie molecole diverse da quelle esposte dalle cellule sane. Queste molecole prendono il nome di antigeni tumorali. Le cellule del sistema immunitario, ed in particolare i linfociti T, sono in grado di individuare gli antigeni tumorali e di attaccare le cellule malate che li espongono. Le cellule di tumore riescono a difendersi dall'attacco del sistema immunitario attivando delle molecole specifiche (come ad esempio CTLA-4 e PD-1) presenti sulla superficie dei linfociti T e che hanno funzione inibitoria sull'attività citotossica dei linfociti stessi. I farmaci immunoterapici legandosi a queste molecole, in pratica "sbloccano il blocco" messo in atto dalle cellule del cancro e permettono ai linfociti T di svolgere la propria azione antitumorale.

anno di vita si somministrano gocce di vitamina D e molti medici ritengono opportuno prescrivere supplementi anche a tutti i loro pazienti oltre una certa età. Tuttavia è importante guardarsi dagli eccessi perché a dosi troppo elevate la vitamina D può essere tossica. Generalmente ciò avviene allorché i livelli circolanti superano i 100 ng/ml. Per evitare ciò, è consigliabile non superare un'assunzione giornaliera di 50 µg/die.

Negli ultimi anni la ricerca ha ampliato le possibilità terapeutiche anche nel metastatico introducendo il primo farmaco immunoterapico cui se ne sono aggiunti altri a bersaglio molecolare. Nei pazienti con malattia plurimetastatica, ad esempio, può succedere che non tutti i cloni di cellule rispondano alle terapie: al termine del trattamento farmacologico il chirurgo potrà così andare a rimuovere le lesioni resistenti alle terapie, completando il lavoro dell'oncologo; d'altro canto, ridurre chirurgicamente il carico di malattia prima dell'inizio delle terapie, può permettere ai nuovi farmaci di agire in maniera più mirata e quindi più efficace. Nuovi e più ampi scenari si stanno pertanto delineando all'orizzonte della terapia del melanoma metastatico: il chirurgo sarà sempre meno impegnato in interventi a scopo palliativo e sempre più, invece, in interventi curativi su pazienti che fino a pochi anni fa era impensabile poter operare efficacemente. La stretta integrazione tra chirurgia, immunoterapia, chemioterapia e radioterapia è e sarà l'arma sempre più vincente nella terapia del melanoma degli anni a venire. Al CRO di Aviano per esempio vengono operati più di 100 melanomi ogni anno.

Immagine: <https://www.myskin.it/blog/il-melanoma>
<http://www.airc.it/prevenzione-tumore/sole/senza-rischi/vitamina-d/>
<http://www.airc.it/cancro/tumori/melanoma-cutaneo/>
<http://www.ricerca-cro.sanita.fvg.it/it>

Gyno-Canesten



NUOVO Gyno-Canesten monodose:

Combatte la Candida con
1 SOLA APPLICAZIONE



Per trattare **infezioni vaginali** i cui sintomi comprendono **prurito, bruciore e perdite vaginali**¹.



Capsula vaginale molle.



Monodose.

www.gyno-canesten.it



Gyno-Canesten monodose

500 mg capsula molle vaginale clotrimazolo

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Gyno-Canesten monodose 500 mg capsula molle vaginale.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Una capsula molle vaginale contiene 500 mg di clotrimazolo. Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Capsula molle vaginale. Capsula molle vaginale a forma di goccia con guscio opaco in gelatina di colore giallo contenente una sospensione omogenea.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1. Indicazioni terapeutiche

Trattamento di infezioni della vagina e degli organi genitali femminili esterni causate da microrganismi sensibili al clotrimazolo come i miceti (di solito *Candida*).

4.2. Posologia e modo di somministrazione

Posologia.

Adulti e adolescenti dai 16 anni in su. Una capsula molle vaginale inserita in profondità nella vagina come dose singola la sera. Se non ci sono miglioramenti dopo 7 giorni, la paziente deve consultare un medico.

Adolescenti di 12-15 anni di età. Negli adolescenti sotto i 16 anni, Gyno-Canesten monodose capsula molle vaginale deve essere utilizzato solo dopo aver consultato il medico. Se prescritto in questa popolazione (in pazienti post-menarca), la posologia raccomandata è la stessa degli adulti.

Popolazione pediatrica. La sicurezza e l'efficacia nelle bambine di età inferiore a 12 anni non sono state stabilite.

Modo di somministrazione. Una capsula molle vaginale inserita in profondità nella vagina come dose singola la sera. La capsula molle vaginale va inserita il più profondamente possibile nella vagina con l'applicatore incluso nella confezione. Durante la gravidanza si deve inserire con un dito la capsula molle vaginale nella vagina, senza l'applicatore, per evitare lesioni a carico della cervice uterina. Il trattamento con Gyno-Canesten monodose 500 mg capsula molle vaginale non va effettuato durante il periodo mestruale. Il trattamento deve essere terminato prima dell'inizio delle mestruazioni. Il partner deve sottoporsi a un trattamento locale se presenta sintomi come prurito, infiammazione.

4.3. Controindicazioni

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

4.4. Avvertenze speciali e opportune precauzioni di impiego

La paziente deve rivolgersi al medico se:

- è la prima volta che ha un'infezione vaginale;
- ha infezioni ricorrenti, almeno quattro infezioni durante l'anno precedente;
- ha febbre ($\geq 38^\circ\text{C}$);
- ha dolore alla parte inferiore dell'addome, mal di schiena;
- ha perdite vaginali maleodoranti;
- ha nausea;
- ha un'emorragia vaginale e/o ha contemporaneamente dolore alle spalle.

Assorbenti interni, lavande vaginali, spermicidi o altri prodotti per uso vaginale non vanno usati in concomitanza con questo prodotto. Durante l'uso di Gyno-Canesten monodose 500 mg capsula molle vaginale vanno evitati i rapporti sessuali, perché l'infezione potrebbe essere trasmessa al partner. L'efficacia e l'affidabilità dei contraccettivi in lattice come preservativi e diaframmi può essere ridotta. Le capsule molli vaginali non devono essere deglutite.

4.5. Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

L'impiego contemporaneo di clotrimazolo somministrato per via vaginale e tacrolimus somministrato per via orale (FK-506, farmaco immunosoppressore) può portare a un aumento delle concentrazioni di tacrolimus nel plasma. Lo stesso avviene con il farmaco immunosoppressore sirolimus. Quindi i pazienti che assumono tacrolimus o sirolimus devono essere attentamente monitorati per osservare eventuali sintomi da sovradosaggio se necessario mediante determinazione delle rispettive concentrazioni plasmatiche. Il clotrimazolo è un inibitore moderato dell'isoenzima microsomiale epatico CYP3A4, e un debole inibitore dell'isoenzima CYP2C9. Il 3-10% della dose vaginale locale di clotrimazolo viene assorbito nella circolazione sistemica, cosa che può avere un effetto sulle concentrazioni dei farmaci metabolizzati tramite l'isoenzima CYP3A4 in particolare, aumentando potenzialmente le concentrazioni plasmatiche di questi farmaci quando usati contemporaneamente. Poiché l'effetto sull'isoenzima CYP2C9 è scarso, e solo una piccola parte del clotrimazolo somministrato localmente è assorbita nella circolazione sistemica, l'effetto del clotrimazolo sulle concentrazioni dei farmaci metabolizzati tramite l'isoenzima CYP2C9 è modesto. Pertanto, per via dell'assorbimento molto basso del clotrimazolo dopo l'applicazione vaginale soprattutto di una dose da 500 mg, è improbabile che il clotrimazolo applicato per via intravaginale determini interazioni farmacologiche clinicamente significative.

4.6. Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza. I dati sull'uso di clotrimazolo nelle donne in gravidanza sono limitati. Gli studi sull'animale non indicano effetti nocivi diretti o indiretti in termini di tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3).

In via precauzionale, è preferibile evitare l'impiego del clotrimazolo durante il primo trimestre di gravidanza. Durante la gravidanza l'applicatore non deve essere utilizzato (vedere paragrafo 4.2). Se il trattamento è considerato necessario durante la gravidanza, deve essere effettuato con capsule molli vaginali di clotrimazolo in quanto è possibile inserirle senza applicatore. Il canale del parto va tenuto pulito in particolare durante le ultime 4-6 settimane di gravidanza.

Allattamento. Durante il trattamento locale solo quantità minime di clotrimazolo vengono assorbite nella circolazione sanguigna, ma dal momento che gli studi clinici non hanno definito l'escrezione di questo farmaco nel latte materno, si raccomanda in via precauzionale di interrompere l'allattamento durante il trattamento.

Fertilità. Non sono stati condotti studi sull'uomo relativamente agli effetti del clotrimazolo sulla fertilità. Tuttavia, gli studi sull'animale non hanno dimostrato alcun effetto del farmaco sulla fertilità.

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

Gyno-Canesten monodose 500 mg capsula molle vaginale non altera la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari.

4.8. Effetti indesiderati

Classificazione per sistemi e organi	Comune ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)	Non comune ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$)	Raro ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1000$)
Patologie gastrointestinali		dolore addominale	
Disturbi del sistema immunitario			reazioni allergiche
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	bruciore	prurito (sensazione di prurito) eritema/irritazione	edema esantema della cute emorragia vaginale

Le seguenti reazioni avverse sono state individuate durante l'uso post-autorizzativo del clotrimazolo: dal momento che queste reazioni vengono segnalate volontariamente da una popolazione di dimensioni incerte, non è sempre possibile stimarne in modo affidabile la frequenza, cioè la frequenza è: non nota.

Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella: desquamazione dell'area genitale, sensazione di disagio, dolore pelvico.

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 all'indirizzo www.agenziafarmaco.gov.it/responsabili.

4.9. Sovradosaggio

Non ci sono rischi di intossicazione acuta in quanto è improbabile che essa si manifesti dopo una singola applicazione vaginale di una dose eccessiva o dopo ingestione orale involontaria. Non esiste un antidoto specifico. Durante il sovradosaggio acuto di clotrimazolo sono state segnalate le seguenti reazioni avverse: dolore addominale, dolore all'addome superiore, diarrea, malessere, nausea e vomito.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1. Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: antifettivi e antisettici ginecologici, derivati imidazolici.

Codice ATC: G01AF02

Gyno-Canesten monodose 500 mg capsula molle vaginale contiene clotrimazolo, un antimicotico ad ampio spettro appartenente al gruppo degli imidazoli. Gyno-Canesten monodose 500 mg capsula molle vaginale è destinato al trattamento locale delle infezioni fungine ginecologiche.

Meccanismo d'azione. Il clotrimazolo inibisce la sintesi dell'ergosterolo nei funghi, determinando un indebolimento strutturale e funzionale della membrana cellulare (aumenta la permeabilità). L'ampio spettro antimicotico del clotrimazolo in vitro e in vivo include dermatofiti, funghi appartenenti alla tipologia dei lieviti (ad es. *Candida*), delle muffe e altri funghi. In appropriate condizioni sperimentali, i valori di MIC dei funghi summenzionati sono nel range di meno di 0,062-4(-8) µg/ml di principio attivo. La modalità d'azione del clotrimazolo è principalmente fungistatica o fungicida sulla base della concentrazione di clotrimazolo presso il sito di infezione. L'attività in vitro è limitata agli elementi fungini proliferanti; le spore fungine sono solo lievemente sensibili. Oltre alla sua azione antimicotica, il clotrimazolo agisce anche su microrganismi Gram-positivi (streptococchi / stafilococchi / *Gardnerella vaginalis*) e microrganismi Gram-negativi (*Bacteroides*). In vitro il clotrimazolo inibisce la moltiplicazione di *Corynebacterium* e cocchi Gram-positivi - ad eccezione degli Enterococchi - in concentrazioni di 0,5-10 µg/ml di substrato. I ceppi principalmente resistenti di specie fungine sensibili sono generalmente molto rari. Lo sviluppo di resistenza secondaria è stato riscontrato solo in casi isolati in condizioni cliniche.

5.2. Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento. Gli studi di farmacocinetica dopo applicazione vaginale hanno mostrato che viene assorbita solo una piccola quantità di clotrimazolo (3-10%). Per la rapida metabolizzazione epatica del clotrimazolo assorbito in metaboliti farmacologicamente inattivi, il picco delle concentrazioni plasmatiche di clotrimazolo dopo applicazione vaginale di una dose da 500 mg era inferiore a 0,01 µg/ml, suggerendo che sia improbabile che il clotrimazolo applicato per via intravaginale determini effetti sistemici misurabili o effetti indesiderati.

Biotrasformazione. In vitro, il clotrimazolo è un inibitore moderato dell'isoenzima epatico microsomiale CYP3A4, e un debole inibitore dell'isoenzima CYP2C9. Il 3-10% della dose vaginale locale di clotrimazolo viene assorbito nella circolazione sistemica, cosa che può avere un effetto sulle concentrazioni dei farmaci metabolizzati tramite l'isoenzima CYP3A4 in particolare, incrementando potenzialmente le concentrazioni plasmatiche di questi farmaci quando usati contemporaneamente. Poiché solo una piccola parte del clotrimazolo somministrato localmente viene assorbita per via sistemica, l'effetto di una singola dose da 500 mg di clotrimazolo sulle concentrazioni dei farmaci metabolizzati tramite CYP3A4 o CYP2C9 è esiguo ed è improbabile che determini interazioni farmacologiche clinicamente significative.

5.3. Dati preclinici di sicurezza

Gli studi di tossicologia sull'applicazione vaginale o locale in varie specie animali hanno mostrato che la tollerabilità vaginale e locale del clotrimazolo è buona. I dati preclinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di safety pharmacology, tossicità a dosi singole e ripetute, genotossicità, potenziale cancerogeno e tossicità della riproduzione e dello sviluppo. Il clotrimazolo ha provocato fetotossicità nel ratto con dosi sistemiche di 100 mg/kg. Uno studio condotto su 3 ratti in allattamento cui sono stati somministrati 30 mg/kg di clotrimazolo per via endovenosa ha mostrato che il farmaco veniva secreto nel latte in concentrazioni superiori a quelle plasmatiche per un fattore da 10 a 20 dopo 4 ore dalla somministrazione, cui seguiva una riduzione del fattore di 0,4 entro 24 ore.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1. Elenco degli eccipienti

Composizione del materiale di riempimento: Paraffina soffice bianca, Paraffina liquida.

Composizione del guscio in gelatina essiccata: Gelatina, Glicerolo, Acqua depurata, Titanio diossido (E171), Giallo di chinolina (E104), Giallo tramonto (E110), Lecitina (E322), Trigliceridi a catena media.

6.2. Incompatibilità

Non pertinente.

6.3. Periodo di validità

3 anni.

6.4. Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede precauzioni particolari per la conservazione.

6.5. Natura e contenuto del contenitore

Una capsula molle vaginale confezionata in un blister composto da pellicola laminata trasparente a triplice strato PVC/PVdC/PVC sigillato con foglio di alluminio come copertura. Il blister e l'applicatore in PP sono contenuti in una scatola di cartone.

6.6. Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Bayer Spa - Viale Certosa 130 - 20156 Milano - Italia

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

043850015 - "500 mg capsula molle vaginale" 1 capsula in blister PVC/PVdC/PVC

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 06 aprile 2017

Data dell'ultima revisione: 06 aprile 2017

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

06/2017

GYNO-CANESTEN monodose

Regime di dispensazione: Classe C-SOP

Prezzo al pubblico: a discrezione.

