

## INDAGINE AOGOI: prevenire e ridurre la secchezza vaginale

a cura della Segreteria Nazionale Aogoi

# Come garantire un'adeguata e corretta lubrificazione vaginale

Obiettivo dell'indagine è valutare le opinioni dei ginecologi aderenti all'Aogoi rispetto ai fattori di prevenzione della dispareunia da scarsa o nulla secrezione lubrificante della mucosa vaginale e i consigli utili nella pratica clinica da dare alle donne per prevenire e ridurre la secchezza vaginale

**Q**uando la naturale secrezione, fondamentale per il benessere dell'ecosistema vulvovaginale, è scarsa o addirittura assente si parla di secchezza vaginale: un problema che non riguarda soltanto la donna in menopausa, come comunemente si crede. Oltre alla carenza estrogenica tipica di quell'età, infatti, questo disturbo può essere provocato anche da altre cause, quali lo stress, la contraccezione, l'abuso di lavande vaginali, l'allattamento, il post-partum, il diabete, l'uso di assorbenti interni, ecc. La secchezza vaginale dunque si può verificare a tutte le età, anche in donne che hanno ancora un'attività sessuale regolare.

Una non adeguata lubrificazione vaginale determina disagi nei rapporti sessuali, con inevitabili ripercussioni sui rapporti di coppia, ed è frequentemente accompagnata da una caduta della libido.

La minore produzione di muco, inoltre, rende ancor più vulnerabile la vulva e la vagina alle infezioni; infatti durante i rapporti sessuali si possono verificare delle piccole abrasioni, attraverso le quali i germi comunemente presenti in vagina, penetrando in profondità, generano infezioni.

I cosiddetti detergenti neutri, per il loro eccessivo potere sgrassante, talvolta risultano ancora più dannosi per la mucosa vaginale aggravando ulteriormente la sintomatologia; per questo la scelta del detergente intimo, specie in queste situazioni, deve essere molto oculata, e in particolare esso deve soddisfare alcune fondamentali caratteristiche,

quali: non alterare il pH vaginale, mantenere una buona lubrificazione e idratazione e al contempo detergere delicatamente la zona. Non è quindi sufficiente solo un'attenta e scrupolosa igiene per assicurare il benessere della propria intimità, ma soprattutto garantire un'adeguata e corretta lubrificazione vaginale. Di conseguenza, di interesse dal punto di vista degli aspetti educazionali nei confronti delle donne è il ruolo di errate abitudini igieniche come l'uso eccessivo di lavande.

Obiettivo dell'indagine è valutare le opinioni dei ginecologi aderenti all'Aogoi rispetto ai fattori di prevenzione della dispareunia da scarsa o nulla secre-

zione lubrificante della mucosa vaginale e i consigli utili nella pratica clinica da dare alle donne per prevenire e ridurre la secchezza vaginale.

### Metodi e risultati

A tutti i ginecologi iscritti all'Aogoi è stato inviato un questionario che doveva essere compilato e restituito alla segreteria organizzativa dell'indagine.

Complessivamente sono stati compilati 211 questionari.

L'età media dei ginecologi che hanno risposto al questionario era pari a 52 anni (DS 7.1), il 62% erano maschi ed il 66.2% svolgeva la sua attività prevalente in ambito ospedaliero (**tabella 1**).

I ginecologi hanno dichiarato che il 14.4% delle donne (valore medio) che visitavano riportavano dispareunia. Il principale determinante di dispareunia identificato è stata la scarsa lubrificazione (**tabella 2**).

In particolare i ginecologi che hanno partecipato all'indagine hanno indicato che la scarsa lubrificazione è la causa del 37% dei casi di dispareunia e tale percentuale sale al 56% in post menopausa (**tabella 3**).

La quasi totalità dei ginecologi

TABELLA 1 Caratteristiche dei ginecologi e ambito di lavoro prevalente\*

Caratteristica	N°	(%)
<b>Totale</b>	<b>211</b>	
Età (media ± ds; range)	52	(7.1)
<b>Anno di specializzazione</b>		
Media (range)	1985	(7.7)
<b>Sesso</b>		
Maschi	129	(62.0)
Femmine	79	(38.0)
<b>Attività prevalente</b>		
Ospedaliera	135	(66.2)
Territoriale	27	(13.2)
Privata	42	(20.6)
<b>Luogo dove svolge la attività (n° abitanti)</b>		
≤10.000	13	(6.3)
> 10.000 - 50.000	75	(36.2)
> 50.000 - 1.000.000	92	(44.4)
> 1.000.000	27	(13.0)
<b>Nella tua pratica clinica quante donne riportano dispareunia? (%)</b>	14.4	(11.7)

\*in alcuni casi la somma non corrisponde al totale per dati mancanti



Dall'esperienza



- Secchezza vaginale - 94%\*
- Prurito e bruciore - 96%\*
- Rapporti dolorosi - 88%\*

# gel Euclointima®

## Intimità serena senza età

**Euclointima** è un dispositivo medico innovativo formulato con componenti ad azione integrata per contrastare la secchezza vaginale e/o prevenire ed attenuare le irritazioni vaginali. L'acido ialuronico ed il carbopol formano un gel con proprietà equivalenti a quelle del muco vaginale. **Euclointima** ha una viscosità adeguata a garantire un'elevata aderenza alle mucose così da poter idratare, lenire e proteggere a lungo, senza sentire provare fastidiosa perdita. Durante il rapporto sessuale **Euclointima** acquista, invece, le caratteristiche di un gel fluido e garantisce un'elevato grado di lubrificazione. L'estratto di **Podina pavonica** stimola la produzione di glicosaminoglicani con conseguente miglioramento del metabolismo e della tenerezza della mucosa. L'acido lattico mantiene il pH fisiologico, fondamentale per prevenire le infezioni, mentre il ricinoleato di zinco cattura le sostanze nocive durante gli atti sessuali. L'ottimale tollerabilità di **Euclointima** è stata direttamente dimostrata in studi condotti su 98 donne. **Euclointima** è idonea all'uso con i profilattici.



Dispositivo medico  
con il applicatore monouso

\*Dati su base comparativa del placebo.

Euclointima è un dispositivo medico innovativo formulato con componenti ad azione integrata per contrastare la secchezza vaginale e/o prevenire ed attenuare le irritazioni vaginali. L'acido ialuronico ed il carbopol formano un gel con proprietà equivalenti a quelle del muco vaginale. Euclointima ha una viscosità adeguata a garantire un'elevata aderenza alle mucose così da poter idratare, lenire e proteggere a lungo, senza sentire provare fastidiosa perdita. Durante il rapporto sessuale Euclointima acquista, invece, le caratteristiche di un gel fluido e garantisce un'elevato grado di lubrificazione. L'estratto di Podina pavonica stimola la produzione di glicosaminoglicani con conseguente miglioramento del metabolismo e della tenerezza della mucosa. L'acido lattico mantiene il pH fisiologico, fondamentale per prevenire le infezioni, mentre il ricinoleato di zinco cattura le sostanze nocive durante gli atti sessuali. L'ottimale tollerabilità di Euclointima è stata direttamente dimostrata in studi condotti su 98 donne. Euclointima è idonea all'uso con i profilattici.

(94.6%) ha dichiarato di indagare la presenza di dispareunia. Il questionario inoltre ricercava i fattori associati a scarsa secrezione vaginale: i ginecologi hanno identificato nell'uso di contraccettivi ormonali, nello stress e nell'abuso di lavande vaginali i principali fattori associati alla scarsa secrezione vaginale (**tabella 4**).

L'"usare sempre lubrificanti" e "usare terapia ormonale topica" sono i consigli comunemente forniti alle pazienti per migliorare la dispareunia (**tabella 5**), insieme a indicazioni rispetto l'uso di lubrificanti (**tabella 6**).

In particolare va osservato come i ginecologi non consigliano i cosiddetti "detergenti neutri" (indicati solo dal 5.7% dei rispondenti che consigliano un lubrificante) ma piuttosto detergenti che non alterano il pH vaginale (50.7%) e lubrificanti a base di acido ialuronico (47.4% dei ginecologi).

### Conclusioni

Questa indagine offre interessanti spunti di riflessione sulle opinioni dei ginecologi rispetto alla dispareunia associata alla secchezza vaginale. Il primo punto che emerge è il fatto che la dispareunia è una condizione comune nella pratica clinica del ginecologo e che la secchezza vaginale ne rappresenta la principale causa.

Il ginecologo rispetto alla don-

**TABELLA 2** Principali fattori di rischio per la dispareunia indicati dai ginecologi (% risposte affermative)

Infezioni vaginali	44.1
Aspetti relazionali	48.3
Endometriosi	15.2
Scarsa lubrificazione	63.0
Post menopausa	56.9

**TABELLA 3** Scarsa lubrificazione e dispareunia

	%
Quale percentuale di casi di dispareunia attribuiresti alla scarsa lubrificazione? (media, DS)	37.0 (24.6)
Questa percentuale è maggiore nelle donne in post menopausa?	
Sì	98.5
Se sì quale è la percentuale nelle donne in post menopausa? % (media, DS)	56.0 (26.6)

**TABELLA 4** Tra i fattori sotto elencati quali ritieni associati a scarsa secrezione vaginale? (% risposte affermative)

Stress	46.9
Contraccezione	58.8
Abuso di lavande vaginali	34.6
Allattamento/post partum	34.1
Diabete	12.8
Uso di assorbenti interni	12.7

na in post menopausa si orienta verso un trattamento ormonale topico, ma l'uso di lubrificanti è molto diffuso nella pra-

tica clinica. Emergono tuttavia molte incertezze relativamente a quale lubrificante consigliare. Questo aspetto è importante in

**TABELLA 5** Tra quelli sotto elencati quali consigli comunemente dai alle tue pazienti per migliorare la dispareunia? (% risposte affermative)

Usare sempre lubrificanti	64.0
Evitare abuso di lavande vaginali	41.7
Evitare uso di assorbenti interni	19.4
Usare terapia ormonale topica (nelle donne in post menopausa)	90.1

**TABELLA 6** Consigli relativi all'uso di lubrificanti

<b>Consigli la donna rispetto all'uso di particolari lubrificanti?</b>	%
Sì	94.3
No	5.7
<b>Se sì quali</b>	
Detergenti neutri	5.7
Detergenti che non alterano il pH vaginale	50.7
Lubrificanti a base di acido ialuronico	47.4
Lubrificanti senza applicatore	21.8
Lubrificanti con applicatore	28.4
<b>Se no perché</b>	
Sono tutti uguali	50.0
Non lo ritieni importante dal punto di vista clinico	33.3

quanto indica la necessità di una formazione relativamente alla fisiologia vaginale per meglio orientare la risposta terapeutica del ginecologo alla secchezza vaginale e la conseguente dispareunia.

Al proposito va osservato come correttamente i ginecologi non consigliano i cosiddetti

detergenti neutri che, talvolta, per il loro eccessivo potere sgrassante, risultano dannosi per la mucosa vaginale aggravando la sintomatologia. Similmente un'ampia percentuale di ginecologi consiglia detergenti che non alterano il pH vaginale e lubrificanti a base di acido ialuronico. **Y**

## SCIENZA IN BREVE

### Ossitocina e legame mamma-bebè

È l'ossitocina presente nella donna in gravidanza a "regolare" l'attaccamento tra madre e figlio. Ad affermarlo è la ricercatrice israeliana Ruth Feldman che ha analizzato il sangue di 62 donne durante la gravidanza e nel primo mese dopo il parto misurando in particolare i livelli di ossitocina; in seguito la ricercatrice ha "misurato" il grado di dipendenza tra madre e neonato attraverso quattro parametri, sguardo, affetto, tatto e voce e intervistando la mamma su ciò che pensava, faceva e provava durante l'interazione con il figlio. Il confronto dei dati le ha permesso di affermare che le madri con livello di ormone più elevato avevano una tendenza più spiccata a creare un rapporto esclusivo con il figlio e a preoccuparsi di più per la sua salute e sicurezza. Secondo la ricercatrice, già i livelli di ossitocina al primo trimestre di gravidanza possono fornire importanti indicazioni su come sarà l'attaccamento materno.

### Il6 e ca mammario

Un team di giovani ricercatori dell'Università di Bologna ha pubblicato sul *Journal of clinical investigation* i risultati di uno studio che chiarisce alcuni punti riguardanti l'interazione tra interleuchina 6 (Il6) e tumore al seno. La presenza di un elevato quantitativo di Il6 era già stata notata in pazienti con va-

## SCIENZA IN BREVE

ri tipi di cancro al seno, ma i ricercatori bolognesi, guidati da Massimiliano Bonafè, osservando ammassi di cellule con un alto livello di staminali prodotte in laboratorio, hanno scoperto che la proteina viene prodotta direttamente dalle cellule tumorali. Ma lo studio sembra dimostrare anche che questa proteina rende più invasive le cellule tumorali e provoca in quelle sane comportamenti tipici del cancro. "Cominciano a migrare, cioè a spostarsi facendosi largo tra le altre cellule, sopravvivono in apnea, anche in ambienti poveri di ossigeno, e tendono a crescere, contrariamente alle altre, anche in sospensione, prive di una base di appoggio" spiega Bonafè.

### Cancro e psiche

Mancano prove scientifiche che giustifichino la convinzione, piuttosto diffusa, che alcuni casi di cancro al seno siano da collegare a specifici fattori psicologici. Almeno questa è la conclusione a cui sono giunti alcuni ricercatori del dipartimento di psicologia medica allo University Medical Center di Amsterdam guidati da Eveline M. A. Bleiker. Gli studiosi hanno pubblicato sul *Journal of the national cancer institute* i risultati del follow-up a 13 anni di un loro studio del 1996 su 9705 donne partecipanti a un programma di sorveglianza sul cancro al seno che avevano completato un questionario sulla loro personalità tra il 1989 e il 1990. Confrontando i questionari delle 217 donne che avevano sviluppato un cancro al seno tra il 1995 e il 2003 con quelli della 868 donne "sane" del gruppo di controllo, nessun

## SCIENZA IN BREVE

fattore di personalità è risultato associato in maniera statisticamente significativa con un maggior rischio di cancro al seno, anche aggiustando i valori considerando i fattori di rischio clinico.

### Pochi farmaci per le mamme di domani

Sono soltanto 17 i nuovi farmaci in fase di sviluppo per patologie connesse con la gravidanza. Un numero esiguo se confrontato con i 34 destinati ad una malattia rara come la Sclerosi Laterale Amiotrofica e ai 660 per le patologie cardiovascolari. È uno studio pubblicato su *Plos Medicine* a denunciare questa grave carenza che da almeno vent'anni affligge il settore ostetrico. Secondo la ricerca sono al momento disponibili 67 farmaci indicati espressamente per le donne in gravidanza, la maggior parte dei quali è destinato alla gestione del travaglio pretermine. Di questi, soltanto sette sono stati approvati dopo il 1981. Non c'è da stupirsi, dunque, che al 75% delle donne, durante la gravidanza, venga prescritto almeno un farmaco off-label.

Lo studio, inoltre, precisa che nessuna nuova classe di medicinali è stata sviluppata nell'ultimo ventennio per patologie comuni come la preclampsia, il difetto di crescita intrauterino, l'emorragia post-partum o l'aborto spontaneo. Sarebbe la paura di teratogenicità ai danni del nascituro, secondo gli autori della pubblicazione, ad imporre "una comprensibile cautela" alle case farmaceutiche.

(G.M.C)



# Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto



# Vesiker®

solifenacina succinato 5mg

G04BD08

Vesiker® 5 mg, compresse rivestite con film. **1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE.** Vesiker® 5 mg, compresse rivestite con film. **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA.** Una compressa contiene 5 mg di solifenacina succinato, equivalente a 3,8 mg di solifenacina. Per gli eccipienti, Vedi 6.1. **3. FORMA FARMACEUTICA.** Compresse rivestite con film. Vesiker® 5 mg è una compressa rotonda di colore giallo chiaro contrassegnata dal logo "▲" e dal numero "150". **4. INFORMAZIONI CLINICHE. 4.1 Indicazioni terapeutiche.** Trattamento sintomatico dell'incontinenza da urgenza e/o aumento della frequenza urinaria e dell'urgenza che si possono verificare in pazienti con sindrome della vescica iperattiva. **4.2 Dose, modo e tempo di somministrazione.** Posologia. *Adulti, compresi gli anziani.* La dose raccomandata è di 5 mg di solifenacina succinato una volta al giorno. Se necessario, la dose può essere aumentata a 10 mg di solifenacina succinato una volta al giorno. *Bambini e adolescenti.* La sicurezza e l'efficacia nei bambini non sono ancora state stabilite. Pertanto, Vesiker® non deve essere somministrato ai bambini. Popolazioni speciali. *Pazienti con alterazione della funzionalità renale.* Per i pazienti con alterazione della funzionalità renale da lieve a moderata (clearance della creatinina >30 ml/min.) non è richiesto alcun aggiustamento della dose. I pazienti con alterazione della funzionalità renale grave (clearance della creatinina ≤ 30 ml/min) devono essere trattati con cautela, con una dose non superiore a 5 mg una volta al giorno (vedere Sezione 5.2). *Pazienti con alterazione della funzionalità epatica.* Per i pazienti con lieve alterazione della funzionalità epatica non è richiesto alcun aggiustamento della dose. I pazienti con alterazione della funzionalità epatica moderata (valori di Child-Pugh da 7 a 9) devono essere trattati con cautela, con una dose non superiore a 5 mg una volta al giorno (vedere Sezione 5.2). *Potenti inibitori del citocromo P450 3A4.* La dose massima di Vesiker® deve essere limitata a 5 mg quando il paziente è trattato in contemporanea con ketoconazolo o dosi terapeutiche di un altro potente inibitore del CYP3A4 come ritonavir, nelfinavir, itraconazolo (vedere Sezione 4.5). **Modo di somministrazione.** Vesiker® deve essere assunto per via orale. Le compresse vanno deglutite intere con dei liquidi, in concomitanza o meno con l'assunzione di cibo. **4.3 Controindicazioni.** Solifenacina è controindicata in pazienti con ritenzione urinaria, gravi condizioni gastro-intestinali (compreso megacolon tossico), miastenia grave o glaucoma ad angolo stretto e in pazienti a rischio per tali condizioni. • Pazienti con ipersensibilità verso il principio attivo o uno qualsiasi degli eccipienti. • Pazienti in emodialisi (vedere Sezione 5.2). • Pazienti con alterazione epatica grave (vedere Sezione 5.2). • Pazienti con grave alterazione della funzionalità renale o con insufficienza epatica moderata in trattamento concomitante con un potente inibitore del CYP3A4, per esempio il ketoconazolo (vedere Sezione 4.5). **4.4 Avvertenze speciali e speciali precauzioni per l'uso.** Cause diverse di minzione frequente (scompenso cardiaco o malattia renale) devono essere accertate prima del trattamento con Vesiker®. In presenza di infezione delle vie urinarie, deve essere attivata una appropriata terapia antibatterica. Vesiker® va usato con cautela nei pazienti con: • ostruzione allo svuotamento vescicale clinicamente significativa con il rischio di ritenzione urinaria. • disturbi ostruttivi a carico dell'apparato gastrointestinale. • rischio di ridotta motilità gastrointestinale. • grave alterazione della funzionalità renale (clearance della creatinina ≤ 30 ml/min; vedere Sezioni 4.2 e 5.2); per tali pazienti la dose giornaliera non deve essere superiore a 5 mg. • alterazione della funzionalità epatica moderata (valori di Child-Pugh da 7 a 9; vedere Sezioni 4.2 e 5.2), e per tali pazienti la dose giornaliera non deve essere superiore a 5 mg. • assunzione concomitante di un potente inibitore del CYP3A4, ad esempio ketoconazolo (vedere Sezioni 4.2 e 4.5). • ernia iatale/reflusso gastro-esofageo e/o nel soggetto che assume correntemente farmaci (come i bisfosfonati) che possono essere la causa o possono aggravare una esofagite. • Neuropatia su base autonoma. La sicurezza e l'efficacia nei pazienti con iperattività del detrusore di origine neurogena non sono ancora state stabilite. I pazienti con rari problemi ereditari di intolleranza al lattosio, con deficienza di Lapp lattasi o con malassorbimento di glucosio-galattosio non devono assumere questo medicinale. Il massimo effetto terapeutico di Vesiker® può essere valutato non prima di 4 settimane di trattamento. **4.5 Interazioni con altri medicinali o altre forme di interazione.** **Interazioni farmacologiche.** Il trattamento concomitante con altri farmaci con proprietà anticolinergiche può dare origine a effetti terapeutici ed effetti indesiderabili più pronunciati. In caso di sospensione del trattamento con Vesiker®, occorre attendere circa una settimana prima di cominciare un'altra terapia anticolinergica. L'effetto terapeutico della solifenacina può essere ridotto in caso di concomitante somministrazione di farmaci agonisti dei recettori colinergici. La solifenacina può ridurre l'effetto dei farmaci stimolatori della motilità dell'apparato gastrointestinale, quali la metoclopramide e la cisapride. **Interazioni farmacocinetiche.** Studi *in vitro* hanno dimostrato che, alle concentrazioni terapeutiche, la solifenacina non inibisce gli isoenzimi CYP1A1/2, 2C9, 2C19, 2D6 e 3A4 derivati da microsomi epatici umani. Pertanto, non si ritiene che la solifenacina possa alterare la clearance dei farmaci metabolizzati dai suddetti enzimi CYP. Effetti di altri farmaci sulla farmacocinetica della solifenacina. Solifenacina viene metabolizzata dall'isoenzima CYP3A4. La concomitante somministrazione di ketoconazolo (200 mg/die), un potente inibitore di CYP3A4, ha determinato un aumento di due volte dell'AUC della solifenacina, mentre una dose di ketoconazolo di 400 mg al giorno ha determinato un aumento dell'AUC di solifenacina pari a tre volte. Pertanto la dose massima di Vesiker® deve essere limitata a 5 mg quando viene impiegato insieme a ketoconazolo o a dosi terapeutiche di altri potenti inibitori del CYP3A4 (come ad esempio ritonavir, nelfinavir, itraconazolo) (vedere Sezione 4.2). Il trattamento concomitante con solifenacina e un potente inibitore del CYP3A4 è controindicato nei pazienti con grave insufficienza renale o con moderata insufficienza epatica. Gli effetti dell'induzione enzimatica sulla farmacocinetica di solifenacina e dei suoi metaboliti così come l'effetto di substrati ad alta affinità per CYP3A4 sull'esposizione a solifenacina, non sono stati studiati. Poiché la solifenacina viene metabolizzata dall'isoenzima CYP3A4, sono possibili interazioni farmacocinetiche con altri substrati del CYP3A4 ad alta affinità (ad esempio verapamil, diltiazem) e induttori del CYP3A4 (ad esempio rifampicina, fenitoina, carbamazepina). Effetti della solifenacina sulla farmacocinetica di altri medicinali. **Contraccettivi orali.** L'assunzione di Vesiker® non ha evidenziato interazioni farmacocinetiche tra la solifenacina e i contraccettivi orali (etinil-estradolo/levonorgestrel). **Warfarin.** L'assunzione di Vesiker® non ha determinato un'alterazione della farmacocinetica degli isomeri R-warfarin o S-warfarin né del loro effetto sul tempo di protrombina. **Digossina.** L'assunzione di Vesiker® non ha evidenziato effetti sulla farmacocinetica della digossina. **4.6 Gravidanza e allattamento.** **Gravidanza.** Non sono disponibili dati su donne che sono entrate in gravidanza durante l'assunzione di solifenacina. Gli studi sugli animali non indicano effetti nocivi diretti sulla fertilità, sullo sviluppo embrionale/fetale o sul parto (vedere Sezione 5.3). Il rischio per gli esseri umani non è noto. È necessaria cautela nella prescrizione di Vesiker® a donne in stato di gravidanza. **Allattamento.** Non sono disponibili dati sull'escrezione della solifenacina nel latte umano. Nei topi la solifenacina e/o i suoi metaboliti vengono escreti nel latte, e hanno provocato una riduzione della crescita dei topi neonati, dose dipendente (vedere Sezione 5.3). Pertanto l'uso di Vesiker® deve essere evitato durante l'allattamento. **4.7 Effetti sulla capacità di guidare e usare macchinari.** Poiché la solifenacina, analogamente ad altri anticolinergici, può causare annebbiamento della vista e, raramente, sonnolenza e affaticamento (vedere la Sezione 4.8 degli effetti indesiderati), possono risultare effetti negativi sulla capacità di guida e sull'uso di macchine. **4.8 Effetti indesiderati.** A causa degli effetti farmacologici della solifenacina, Vesiker® può produrre effetti indesiderati anticolinergici in forma (generalmente) lieve o moderata. La frequenza degli effetti indesiderati anticolinergici è dose dipendente. La reazione avversa segnalata più frequentemente in se-

guito al trattamento con Vesiker® è stata la secchezza delle fauci. Tale reazione si è verificata nell'11% dei pazienti trattati con la dose di 5 mg una volta al giorno, nel 22% dei pazienti trattati con la dose di 10 mg una volta al giorno e nel 4% dei pazienti trattati con placebo. La secchezza delle fauci si è presentata in generale in forma lieve, rendendo necessaria la sospensione del trattamento solo in rari casi. La compliance del farmaco si è generalmente rivelata molto elevata (pari a circa il 99%) e circa il 90% dei pazienti trattati con Vesiker ha completato il periodo di trattamento dello studio, previsto di 12 settimane. La tabella seguente riporta i dati raccolti nei trial clinici relativi al medicinale Vesiker®.

Eventi avversi classificati secondo il sistema MedDRA	Comuni >1/100, <1/10	Non comuni >1/1000, <1/100	Rari <1/1000
Disturbi a carico dell'apparato gastrointestinale	Costipazione Nausea Dispepsia Dolori addominali	Reflusso gastroesofageo Secchezza delle fauci	Ostruzione del colon Occlusione da feci
Infezioni e infestazioni		Infezione delle vie urinarie Cistite*	
Disturbi a carico del sistema nervoso		Sonnolenza Disgeusia	
Disturbi visivi	Vista sfocata	Secchezza oculare	
Disturbi generali e condizioni del sito di somministrazione		Stanchezza Edema agli arti inferiori	
Disturbi respiratori, toracici e mediastinici		Secchezza nasale	
Disturbi cutanei e disturbi a carico dei tessuti sottocutanei		Secchezza cutanea	
Disturbi renali e urinari		Difficoltà della minzione	Ritenzione urinaria

Nel corso dello sviluppo clinico non si sono osservate reazioni allergiche. Tuttavia, la possibilità che si verifichino reazioni allergiche non può mai essere esclusa. **4.9 Sovradosaggio.** La dose singola massima di solifenacina succinato somministrata a volontari umani è stata di 100 mg. A tale dosaggio, gli eventi avversi riportati più frequentemente sono stati: cefalea (in forma lieve), secchezza delle fauci (in forma moderata), vertigini (in forma moderata), sonnolenza (in forma lieve) e vista sfocata (in forma moderata). Non sono stati segnalati casi di sovradosaggio acuto. In caso di sovradosaggio da solifenacina succinato, il paziente va trattato con carbone attivo. È possibile eseguire una lavanda gastrica, evitando tuttavia di indurre il vomito. Come per gli altri anticolinergici, i sintomi possono essere così trattati: • Gravi effetti anticolinergici centrali quali allucinazioni o marcata eccitazione: trattare con fisostigmina o carbacolo. • Convulsioni o marcata eccitazione: trattare con benzodiazepine. • Insufficienza respiratoria: trattare con respirazione artificiale. • Tachicardia: trattare con beta-bloccanti. • Ritenzione urinaria: trattare con caterizzazione. • Midriasi: trattare con pilocarpina collirio e/o porre il paziente in ambiente buio. Come per gli altri antimuscarinici, in caso di sovradosaggio, occorre valutare attentamente i pazienti a rischio palese di un prolungamento dell'intervallo QT (ad esempio ipotassiemia, bradicardia e contemporanea somministrazione di farmaci riconosciuti per prolungare l'intervallo QT) e con notevoli disturbi cardiaci preesistenti (ad esempio ischemia del miocardio, aritmia, insufficienza cardiaca congestizia). **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE. 5.1 Proprietà farmacodinamiche.** Categoria farmacoterapeutica: Antispastici urinari, codice ATC: G04B D08. **Mechanismi d'azione.** La solifenacina è un antagonista competitivo specifico dei recettori colinergici. La vescica è innervata da nervi parasimpatici colinergici. L'acetilcolina determina contrazione della muscolatura liscia del detrusore per mezzo di recettori muscarinici, di cui M<sub>3</sub> rappresenta il sottotipo principalmente coinvolto. Studi farmacologici *in vitro* e *in vivo* indicano che la solifenacina è un inibitore competitivo dei recettori muscarinici M<sub>3</sub>. Inoltre la solifenacina ha mostrato di essere un antagonista specifico per i recettori muscarinici avendo dimostrato una bassa o assente affinità per vari altri recettori e canali ionici testati. **Effetti farmacodinamici:** Il trattamento con Vesiker® alle dosi giornaliere rispettivamente di 5 mg e 10 mg è stato esaminato in vari studi controllati, randomizzati in doppio cieco, condotti su uomini e donne con vescica iperattiva. Come evidenziato dalla tabella seguente, entrambe le dosi giornaliere di Vesiker®, ovvero 5 mg e 10 mg, hanno determinato miglioramenti statisticamente significativi rispetto al placebo negli *end point* primari e secondari. L'efficacia del farmaco si è osservata entro una settimana dall'inizio del trattamento e si stabilizzava nel corso di 12 settimane. Uno studio in aperto a lungo termine, ha dimostrato il mantenimento dell'efficacia per almeno 12 mesi. Dopo 12 settimane di trattamento circa il 50% dei pazienti affetti da incontinenza prima del trattamento non presentava più episodi d'incontinenza; inoltre, nel 35% dei pazienti la frequenza giornaliera delle minzioni era scesa a meno di otto al giorno. Il trattamento dei sintomi della vescica iperattiva ha prodotto un effetto positivo su numerosi indici di qualità della vita, quali la percezione generale della salute, l'impatto dell'incontinenza, i limiti di ruolo, i limiti fisici, i limiti sociali, le emozioni, la gravità dei sintomi, le misure relative alla gravità e il rapporto tra riposo ed energia.

Risultati (dati cumulati) di quattro studi controllati di Fase 3 con durata del trattamento di 12 settimane

	Placebo	Vesiker® 5 mg o.d.	Vesiker® 10 mg o.d.	Tolterodina 2 mg b.i.d.
<b>Numero di minzioni/24 h</b>				
Media basale	11,9	12,1	11,9	12,1
Riduzione media rispetto ai valori basali	1,4	2,3	2,7	1,9
Variazione percento rispetto ai valori basali	(12%)	(19%)	(23%)	(16%)
n	1138	552	1158	250
Valore p*		<0,001	<0,001	0,004
<b>Numero di episodi di tenesmo vescicale/24 h</b>				
Media basale	6,3	5,9	6,2	5,4
Riduzione media rispetto ai valori basali	2,0	2,9	3,4	2,1
Variazione percento rispetto ai valori basali	(32%)	(49%)	(55%)	(39%)
n	1124	548	1151	250
Valore p*		<0,001	<0,001	0,031
<b>Numero di episodi d'incontinenza/24 h</b>				
Media basale	2,9	2,6	2,9	2,3
Riduzione media rispetto ai valori basali	1,1	1,5	1,8	1,1
Variazione percento rispetto ai valori basali	(38%)	(58%)	(62%)	(48%)
n	781	314	778	157
Valore p*		<0,001	<0,001	0,009
<b>Numero di episodi di nicturia/24 h</b>				
Media basale	1,8	2,0	1,8	1,9
Riduzione media rispetto ai valori basali	0,4	0,6	0,6	0,5
Variazione percento rispetto ai valori basali	(22%)	(30%)	(33%)	(26%)
n	1005	494	1035	232
Valore p*		0,025	<0,001	0,199
<b>Volume evacuato/minzione</b>				
Media basale	166 ml	146 ml	163 ml	147 ml
Aumento medio rispetto ai valori basali	9 ml	32 ml	43 ml	24 ml
Variazione percento rispetto ai valori basali	(5%)	(21%)	(26%)	(16%)
n	1135	552	1156	250
Valore p*		<0,001	<0,001	<0,001
<b>Numero di assorbenti/24</b>				
Media basale	3,0	2,8	2,7	2,7
Riduzione media rispetto ai valori basali	0,8	1,3	1,3	1,0
Variazione percento rispetto ai valori basali	(27%)	(46%)	(48%)	(37%)
n	238	236	242	250
Valore p*		<0,001	<0,001	0,010

**Note:** In 4 studi pilota sono stati impiegati Vesiker® 10 mg e placebo. In 2 dei 4 studi è stato usato anche Vesiker® 5 mg e in uno è stata impiegata tolterodina 2 mg due volte al giorno. Non tutti i parametri e i gruppi di trattamento sono stati valutati in ciascun studio. Pertanto, il numero di pazienti elencati può differire a seconda del parametro e del gruppo di trattamento. \*Significatività statistica: Valore di "p" in confronto con placebo.

**5.2 Proprietà farmacocinetiche.** **Caratteristiche generali.** **Assorbimento.** Successivamente all'assunzione delle compresse di Vesiker®, i picchi plasmatici (C<sub>max</sub>) di solifenacina vengono raggiunti dopo 3-8 ore. Il t<sub>max</sub> è indipendente dalla dose. La C<sub>max</sub> e l'AUC aumentano in proporzione alla dose tra 5 e 40 mg. La biodisponibilità assoluta è pari a circa il 90%. L'assunzione di cibo non ha alcun effetto sulla C<sub>max</sub> e sulla AUC della solifenacina. **Distribuzione.** Il volume di distribuzione apparente della solifenacina in seguito a somministrazione per via endovenosa è pari a circa 600 litri. La solifenacina è legata in larga misura (ovvero per circa il 98%) alle proteine plasmatiche, in primo luogo all'α<sub>1</sub>-glicoproteina acida. **Metabolismo.** La solifenacina viene ampiamente metabolizzata dal fegato, principalmente dal citocromo P450 3A4 (CYP3A4). Vi sono tuttavia vie metaboliche alternative, che possono contribuire al metabolismo della solifenacina. La clearance sistemica della solifenacina è pari a circa 9,5 litri/h, mentre la sua emivita terminale varia tra 45 e 68 ore. Successivamente alla somministrazione per via orale, nel plasma sono stati identificati, oltre alla solifenacina, un metabolita farmacologicamente attivo (4R-idrossi solifenacina) e tre metaboliti inattivi di solifenacina (N-glucuronide, N-ossido e 4R-idrossi-N-ossido). **Escrezione.** Successivamente a una singola somministrazione di 10 mg di solifenacina (marcata <sup>14</sup>C), è stata rilevata la presenza di radioattività per circa il 70% nell'urina e per il 23% nelle feci nei 26 giorni seguenti. Nell'urina circa l'11% della radioattività viene recuperata come sostanza attiva immutata, circa il 18% come metabolita N-ossido, il 9% come metabolita 4R-idrossi-N-ossido e l'8% come metabolita 4R-idrossi (metabolita attivo). **Proporzionalità della dose.** La farmacocinetica risulta lineare nell'intervallo del dosaggio terapeutico. **Caratteristiche nei pazienti.** **Età.** Non è richiesto alcun aggiustamento della dose in relazione all'età dei pazienti. Gli studi sugli anziani hanno dimostrato che l'esposizione alla solifenacina, espressa come AUC, successivamente alla somministrazione di solifenacina succinato (5 mg e 10 mg una volta al giorno), non presentava differenze significative tra i soggetti anziani sani (di età compresa tra 65 e 80 anni) e i soggetti giovani sani (di età inferiore a 55 anni). La velocità media di assorbimento espressa come t<sub>max</sub> è risultata leggermente inferiore negli anziani, mentre l'emivita terminale negli stessi soggetti anziani presentava una durata superiore di circa il 20%. Tali lievi differenze non sono state considerate clinicamente significative. La farmacocinetica della solifenacina nei bambini non è stata ancora definita. Sesso. La farmacocinetica della solifenacina non è influenzata dal sesso. **Razza.** La farmacocinetica della solifenacina non è influenzata dalla razza. **Alterazione della funzionalità renale.** La AUC e la C<sub>max</sub> della solifenacina nei pazienti con lieve o moderata alterazione della funzionalità renale non differiscono in modo significativo dalla AUC e dalla C<sub>max</sub> rilevate nei volontari sani. Nei pazienti con grave alterazione della funzionalità renale (clearance della creatinina ≤30ml/min.) gli effetti dell'esposizione alla solifenacina sono risultati superiori in misura significativa rispetto ai controlli con aumenti della C<sub>max</sub> pari a circa il 30%, della AUC pari a oltre il 100% e del t<sub>1/2</sub> pari a oltre il 60%. Tra la clearance della creatinina e la clearance della solifenacina è stata rilevata una correlazione statisticamente significativa. Nei pazienti in emodialisi la farmacocinetica non è stata ancora studiata. **Alterazione della funzionalità epatica.** Nei pazienti con moderata alterazione della funzionalità epatica (valori di Child-Pugh da 7 a 9) non si sono rilevate variazioni della C<sub>max</sub>, mentre la AUC è aumentata del 60% e il t<sub>1/2</sub> è raddoppiato. La farmacocinetica della solifenacina nei pazienti con grave insufficienza epatica non è stata ancora studiata.

**5.3 Dati preclinici di sicurezza.** I dati preclinici non mostrano rischi particolari per gli esseri umani sulla base di studi convenzionali di farmacologia di sicurezza, tossicità per somministrazioni ripetute, fertilità, sviluppo embriofetale, genotossicità, potenzialità cancerogena. Negli studi sullo sviluppo pre e post natale nei topi, la solifenacina somministrata alle madri durante l'allattamento ha provocato in maniera dose-dipendente una riduzione di sopravvivenza dei nati vivi, una riduzione di peso dei cuccioli e un ritardo dello sviluppo fisico valutato su base clinica.

**6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE. 6.1 Elenco degli eccipienti.** **Nucleo della compressa:** Amido di mais, Lattosio monoidrato, Idrossipropilmetilcellulosa, Magnesio stearato. **Rivestimento:** Macrogol 8000, Talco, Idrossipropilmetilcellulosa, Titanio biossido (E171), Ossido di ferro giallo (E172). **6.2 Incompatibilità.** Non pertinente. **6.3 Validità.** 3 anni. **6.4 Speciali precauzioni per la conservazione.** Vesiker®. Il farmaco non richiede nessuna particolare condizione di conservazione. **6.5 Natura e contenuto del contenitore.** **Contenitore:** Le compresse sono confezionate in blister di PVC/Alluminio. **Dimensioni delle confezioni:** 3, 5, 10, 20, 30, 50, 60, 90 o 100 compresse (è possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate). **6.6 Istruzioni per l'impiego e per la manipolazione.** Non sono richiesti requisiti speciali.

**7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO.** Astellas Pharma SpA, Via delle Industrie 1, 20061 Carugate (Milano)

**8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO.** 3 compresse rivestite con film in blister PVC/AL – AIC 036564019/M • 5 compresse rivestite con film in blister PVC/AL – AIC 036564021/M • 10 compresse rivestite con film in blister PVC/AL – AIC 036564033/M • 20 compresse rivestite con film in blister PVC/AL – AIC 036564173/M • 30 compresse rivestite con film in blister PVC/AL – AIC 036564045/M • 50 compresse rivestite con film in blister PVC/AL – AIC 036564058/M • 60 compresse rivestite con film in blister PVC/AL – AIC 036564060/M • 90 compresse rivestite con film in blister PVC/AL – AIC 036564072/M • 100 compresse rivestite con film in blister PVC/AL – AIC 036564084/M

**9. DATA DI PRIMA AUTORIZZAZIONE / RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE.** 13 giugno 2005.

**10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO.** Gennaio 2006.

