

Trasparenza

care

Trimestrale di informazione medico scientifica

3/4
2013

Editorial Board

Daniele Nuti, Siena

Giovanni Ralli, Roma

Enzo Montemurro, Reggio Calabria

Renato Conflitti, Roma

Roberto Volpe, Roma

Rudy Pecci, Firenze

La nutraceutica nel controllo del colesterolo: un'esperienza della medicina generale

Raffaele Esposito, Pasquale Di Martino, Leonardo Giordano, Filomena Napolitano, Antonio Sicignano, Maria Siligato
MMG ASL NA 3 sud, DS 53, Castellammare di Stabia, Napoli

Le malattie cardiovascolari sono la causa più comune di decesso nei paesi occidentali. Tale dato è ormai diffusamente conosciuto nella popolazione adulta, indipendentemente dal grado di istruzione dei soggetti, grazie soprattutto all'informazione che viene data attraverso i mezzi di comunicazione di massa, molto spesso anche per soli fini commerciali.

Tra i fattori di rischio alla base della cardiopatia ischemica e delle altre malattie cardiovascolari quello che è più percepito come "potenzialmente pericoloso" è l'aumento

dei valori del colesterolo circolante. Spesso il medico di famiglia è il primo e più affidabile interlocutore cui si rivolge il paziente per una corretta informazione e per la richiesta dei rimedi da attuare per la riduzione del rischio che, come molti ed acclarati studi scientifici hanno dimostrato, è in correlazione diretta con la riduzione del colesterolo ed in particolare della frazione LDL.

Escludendo i pazienti in prevenzione secondaria che necessitano delle statine, il medico di famiglia si trova di fronte ad un gran numero di pazienti che, pur avendo cor-

retto i propri stili di vita, continuano a presentare livelli di colesterolo totale e LDL moderatamente al di sopra dei valori normali e che, essendo di media età e non avendo ancora alcun segno di malattia, chiedono terapie a base di sostanze naturali in grado di ottenere una riduzione dei livelli di colesterolo. A questi vanno aggiunti i pazienti, anche in prevenzione secondaria, che presentano intolleranza alle statine o che a dosi elevate delle stesse non riescono a raggiungere il target terapeutico richiesto, e pertanto necessitano di trattamenti aggiuntivi privi degli effetti collaterali delle statine stesse.

È compito primario della medicina di base conoscere ed utilizzare un armamentario terapeutico più ampio di quello tradizionale. In tale contesto un approccio "nutraceutico", cioè con l'utilizzo di sostanze ricavate dagli alimenti con proprietà medicamentose, può svolgere un ruolo fondamentale per raggiungere gli obiettivi terapeutici prefissati. I preparati a disposizione sono numerosi, ma molti di questi nella pratica clinica hanno dimostrato un'efficacia scarsa o limitata.

Partendo da queste considerazioni, alcuni medici di assistenza primaria del distretto sanitario 53 dell'ASL NA 3 sud della Regione Campania hanno deciso di fare un'esperienza "sul campo" per verificare l'efficacia di uno di questi prodotti nell'ottenere una riduzione del colesterolo totale e LDL in pazienti selezionati. Tra i preparati a disposizione, quello che è sembrato avere un profilo innovativo è stato un prodotto a base di estratto di succo di bergamotto in compresse (TOKABER 1 g), interamente prodotto in Italia. Tale estratto contiene alcuni flavonoidi, tra cui i più rappresentativi sono l'esperetina e la naringenina, che, possedendo una struttura simile al substrato dell'HMG CoA reduttasi epatica, la inibiscono con azione statino-simile, diminuendo la sintesi del colesterolo endogeno. Inoltre dagli studi effettuati si è evidenziato che tali molecole presentano proprietà antiossidanti, migliorano l'utilizzazione periferica del glucosio e inibiscono la sintesi epatica dei trigliceridi, prevenendone l'accumulo.

Scopo dell'esperienza



È stato quello di verificare l'effettiva riduzione dei livelli di colesterolo totale e LDL da parte di TOKABER 1 g compresse.

Materiali e metodi



Sono stati pertanto selezionati 40 pazienti, 11 maschi e 29 femmine, di età compresa tra 38 e 72 anni (media 58), afferenti a sei studi medici di assistenza primaria, aventi valori di colesterolo totale e LDL superiori al range di normalità (valore medio colesterolo totale 256 mg/dl e di colesterolo LDL 170 mg/dl) e che già avevano effettuato un trattamento dietetico appropriato per ridurre i valori, con scarso effetto, per cui ragionevolmente si poteva presumere che l'incremento del colesterolo potesse considerarsi da causa endogena.

Lo schema terapeutico a cui sono stati sottoposti i pa-

zienti prevedeva l'assunzione di una compressa da 1 g prima dei due pasti principali per un mese e poi di una sola compressa sempre da 1 g prima del pasto serale per due mesi. I controlli dei valori di colesterolo totale delle frazioni LDL e HDL, dei trigliceridi e della glicemia venivano effettuati all'inizio del trattamento, e poi a tre mesi (fine del trattamento). A tale epoca veniva anche richiesto il dosaggio della CPK e delle transaminasi, per verificare eventuali effetti tossici.

Risultati



I risultati sono stati molto interessanti: la media del colesterolo totale si è ridotta da 256 a 219 e così quella del colesterolo LDL da 170 a 135, con una riduzione di questa frazione del 20%. Il colesterolo HDL non ha subito significative variazioni (media inizio trattamento 54, fine trattamento 56). I trigliceridi si sono ridotti da 157 mg/dl a 138 mg/dl, pur considerato che la maggior parte dei pazienti selezionati era già normotrigliceridemico, mentre solo alcuni presentavano una lieve o moderata ipertrigliceridemia. Non si è manifestata alcuna variazione significativa per la glicemia basale, trattandosi per lo più di pazienti normoglicemici (23/40) o con alterata glicemia a digiuno (13/40), e solo alcuni con ridotta tolleranza ai carboidrati per diabete lieve (4/40). Il dosaggio della CPK e delle transaminasi è stato nella norma per tutti i pazienti, a dimostrazione dell'assoluta assenza di azione epato-miotossica del prodotto.

Conclusioni



L'aumento dei livelli di colesterolo rappresenta uno dei principali fattori di rischio per la cardiopatia ischemica in particolare e per le malattie cardiovascolari in generale. La consapevolezza di tale fattore di rischio è abbastanza diffusa nella popolazione, come è anche diffusa l'inerzia alimentare e terapeutica. In tale contesto l'azione del medico di famiglia, unita alla disponibilità di preparati a base di sostanze naturali di comprovata efficacia nel ridurre i valori di colesterolo e quindi il rischio complessivo, permette di effettuare una reale prevenzione primaria in quei pazienti nei quali non è indicato il trattamento con statine o che non vogliono sottoporsi a terapie farmacologiche. L'esperienza maturata da alcuni medici di assistenza primaria, pur non rivelando i caratteri di uno studio scientifico, conferma l'azione positiva nel ridurre in particolare i livelli di colesterolo LDL di un preparato a base di estratto di succo di bergamotto prodotto in Italia (TOKABER).

La terza via nel trattamento dell'ipercolesterolemia: alimenti funzionali e nutraceutici

Roberto Volpe

Consiglio Nazionale delle Ricerche, Roma

Anche per l'ipercolesterolemia, al pari delle altre alterazioni metaboliche, la dieta rappresenta il primo fondamentale intervento terapeutico (1,2). Quando ciò non risulta sufficiente, in quei pazienti considerati ad alto rischio cardiovascolare, in quanto in prevenzione secondaria, oppure perché portatori di un'ipercolesterolemia associata ad altri fattori di rischio, oppure di un'ipercolesterolemia isolata ma severa (>300 mg/dL), oppure di un'ipercolesterolemia di carattere familiare, è necessario ricorrere alla terapia farmacologica e, in modo particolare, alle statine, che sono in grado di ridurre l'incidenza di tali eventi di oltre il 30% (3). Tale beneficio si ottiene però solo nel caso in cui la riduzione della colesterolemia si protragga nel tempo grazie a un'assunzione cronico-continuativa di questi farmaci. Pertanto, prima di intraprendere una terapia farmacologica che duri tutta la vita, in quei pazienti che, in prevenzione primaria, presentino valori di colesterolo considerati moderatamente elevati, è preferibile valutare l'opportunità di un trattamento nutraceutico. A tal proposito, interessanti appaiono i dati emersi dallo studio CHECK (*Cholesterol and Health: Education, Control and Knowledge*), che indicano come oltre il 50% della popolazione italiana che presenta livelli alterati di colesterolo possa rientrare nell'area del trattamento non farmacologico (4).

Del resto, questa "terza via", che va oltre la dieta, ma che precede i farmaci, viene suggerita anche da importanti documenti sulla prevenzione cardiovascolare, come il NCEP-ATP III (*National Cholesterol Education Program - Adult Treatment Panel III*) (1), il *Non-pharmacological control of plasma cholesterol levels* della *Nutrition Foundation of Italy* (2) e, più recentemente, dalle Linee Guida delle Società Europee di Cardiologia e Arteriosclerosi (5).

Il termine nutraceutico ingloba sia gli alimenti funzionali che le vere e proprie sostanze nutraceutiche (6). Con il primo termine vengono indicati i cibi ricchi o artificialmente arricchiti di sostanze naturali vegetali con dimostrate proprietà salutistiche e azioni ipocolesterolemizzanti ben dimostrate, come, ad esempio, gli alimenti contenenti fibre, fitosteroli, omega-3, proteine della soia. Con i secondi vengono indicate quelle sostanze di estrazione naturale (anche vegetali) con azioni ipocolesterolemizzanti dimostrate, come, ad esempio, il bergamotto, le monaco-

line, i policosanoli. A tal proposito ricordiamo che uno di questi ultimi, il bergamotto, è uno dei pochi nutraceutici (gli altri sono la berberina e gli omega-3) che, agendo sulla sintesi epatica dei trigliceridi, presenta anche un'azione ipotrigliceridemizzante (7).

Sono molteplici gli studi sperimentali e clinici che hanno dimostrato la loro efficacia e sicurezza d'impiego (7-12). Il razionale dell'impiego di tali sostanze nasce dalle loro peculiari azioni che efficacemente incidono sul metabolismo lipidico. Infatti, se, ad esempio, fibre e fitosteroli agiscono riducendo l'assorbimento intestinale del colesterolo, bergamotto, policosanoli, proteine della soia, riso rosso fermentato, agiscono inibendo la sintesi epatica del colesterolo. In generale, usati singolarmente, l'efficacia ipocolesterolemizzante degli alimenti funzionali o dei nutraceutici oscilla tra il -10 ed il -20%.

Talvolta, però, i messaggi pubblicitari non sono corretti e si prestano a dubbie interpretazioni, in quanto:

- estrapolano risultati ottenuti con dosaggi diversi rispetto a quelli propagandati;
- non fanno riferimento alla durata del trattamento (che, ribadiamo, deve essere, come quella dietetica e farmacologica, cronico-continuativa);
- omettono effetti collaterali e controindicazioni (13).

Inoltre, alcuni prodotti non forniscono garanzie di qualità di preparazione con ripercussioni negative sia sulla concentrazione della sostanza ipocolesterolemizzante utilizzata che sulla sua purezza (14), come, seppur implicitamente, riportato nel citato Documento delle Società Europee di Cardiologia e Arteriosclerosi (5).

Tuttavia, una volta valutati questi aspetti, la terapia non farmacologica a base di prodotti brevettati, di qualità certificata e quindi in grado di garantire risultati e sicurezza, può rappresentare una valida strategia per ridurre il rischio cardiovascolare soprattutto in quei pazienti (6):

- adulti con ipercolesterolemia moderata e a rischio cardiovascolare medio-basso;
- nei bambini-ragazzi ipercolesterolemici a rischio in quanto figli di genitori con eventi cardiovascolari prematuri (prima dei 55 anni nei padri, prima dei 65 anni nelle madri);
- nelle donne ipercolesterolemiche in età fertile;
- nei soggetti ipercolesterolemici intolleranti ai farmaci

- o che hanno timore degli effetti collaterali dei farmaci;
- nei giovani adulti ipercolesterolemici che rifiutano l'idea di sentirsi malati.

In questi casi, è possibile che i soggetti non vengano adeguatamente seguiti, in quanto un intervento farmacologico potrebbe apparire prematuro o eccessivo. Invece, i dati del "Progetto Cuore" dell'Istituto Superiore di Sanità ci suggeriscono che, se interveniamo solo sulle persone ad alto rischio, riduciamo effettivamente il rischio in questa fascia di popolazione, ma non la maggioranza degli eventi che si verifica nel resto della popolazione: gli uomini e le donne con un rischio uguale o superiore al 20% generano, rispettivamente, solo il 25% e il 4% degli eventi, mentre quelli con un rischio inferiore al 20% generano, rispettivamente il 75% e il 96% degli eventi (15). In altri termini, un basso rischio a cui è esposta tutta la popolazione produce in termini assoluti un danno maggiore di quello derivato da un rischio elevato al quale è esposto solo un piccolo gruppo di persone. Il razionale di un intervento nutraceutico efficace è proprio quello di offrire un'efficace prevenzione cardiovascolare anche a quella popolazione che, pur non avendo un rischio elevato, è comunque a rischio.

Bibliografia

1. National Cholesterol Expert Panel (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). Third report of the National Cholesterol Expert Panel (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). Final Reports. *Circulation* 2002;106:3143-421.
2. Poli A, Marangoni F, Paoletti R, et al. Nutrition Foundation of Italy. Non-pharmacological control of plasma cholesterol levels. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2008; 18: S1-S16.
3. Baigent C, Blackwell L, Emberson J, et al. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet* 2010;376:1670-81.
4. Poli A, Tragni E, Casula M, et al. How many patients need statin treatment in a low-cardiovascular-risk country? Low-density lipoprotein-cholesterol target and distance from target distribution in an Italian cohort. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2010 Sep 28. Epub ahead of print.
5. Catapano AL, Reiner Z, De Backer G, et al. European Society of Cardiology (ESC); European Atherosclerosis Society (EAS). ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias. The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J* 2011;32:1769-1818.
6. Volpe R. Nutraceutici attivi sui fattori di rischio cardiovascolare. *Cuore e Vasi* 2012;4:8.
7. Brown L, Rosner B, Willet W, Sacks SM. Cholesterol-lowering effects of dietary fiber: a meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 1999;69:30-42.
8. Volpe R, Niittynen L, Korpela R, et al. Effects of yoghurt enriched with plant sterols on serum lipids in patients with moderate hypercholesterolemia". *Br J Nutr* 2001;86:233-239.
9. Andreozzi P, Cipriani E, Musumeci M, et al. L'impiego del succo di bergamotto nella prevenzione della patologia cardiovascolare: applicazioni nella Steatosi Epatica. *Cuore e vasi* 2013;2:18-20.
10. Gouni-Berthold I, Berthold HK. Policosanol: clinical pharmacology and therapeutic significance of a new lipid-lowering agent. *Am Heart J* 2002;143:356-65.
11. De Nitto S, Gaddi AV, Ghirlanda G, et al. Proteine della soia: effetti metabolici e ruolo nella prevenzione cardiovascolare. Pacini Ed., 2010.
12. Trimarco B, Benvenuti C, Rozza F, et al. Clinical evidence of efficacy of red yeast rice and berberine in a large controlled study versus diet. *Med J Nutrition Metab* 2011;4: 133-9.
13. Grieco A, Miele L, Pompili M, et al. A cute hepatitis caused by a natural lipid-lowering product: when "alternative" medicine is no "alternative" at all. *J Hepatol* 2009;50:1273-7.
14. Gordon RY, Cooperman T, Obermeyer W, Becker DJ. Marked variability of monacolin levels in commercial red yeast rice products. Buyer beware! *Arch Intern Med* 2010;170:1722-27.
15. Giampaoli S, Palmieri L, Chiodini P, et al. La carta italiana del rischio cardiovascolare globale. *It Heart J Suppl* 2004;5:177-185.

OTOFISK®

*Integratore alimentare a base di
Acido Alfa-Lipoico, Ginkgo Biloba,
Trans-Resveratrolo*



**Coadiuvante nel trattamento
degli acufeni e delle disfunzioni
del microcircolo**

DOSAGGIO GIORNALIERO

1-2 capsule/die, preferibilmente prima dei pasti

PREZZO

30 capsule soft gel € 22,00

 **Polifarma**

Studio sull'efficacia terapeutica dell'Arlevertan in associazione con l'Otofisk in presenza di una sintomatologia vertiginosa e di acufene legati ad un danno delle vie audio-vestibolari (periferiche e centrali) da probabile causa vascolare

Enrico Martines¹, Aldo Messina², Francesco Martines³

¹ Responsabile UO Interdipartimentale di Audiologia, AOU Policlinico "Paolo Giaccone", Palermo

² Dirigente Medico I° Livello, UO, Interdipartimentale di Audiologia, AOU Policlinico "Paolo Giaccone", Palermo

³ Ricercatore di Audiologia - Università degli Studi di Palermo, UO Interdipartimentale di Audiologia, AOU Policlinico "Paolo Giaccone"

Il Dipartimento di Audiologia dell'Università di Palermo, diretto dal prof. Enrico Martines, seguirà uno studio spontaneo per valutare l'efficacia terapeutica dell'Arlevertan (cinnarizina+dimenidrinato) in associazione con Otofisk (Integratore alimentare di Acido alfa-lipoico, con estratto di Ginkgo biloba e Trans-resveratrolo) in pazienti con sintomatologia vertiginosa e di acufene legati ad un danno delle vie vestibolari (periferiche e centrali) da una probabile causa vascolare. Per saperne di più abbiamo intervistato il dott. Messina ed il dott. Martines che seguiranno la sperimentazione.

Dott. Messina quali sono le caratteristiche dell'orecchio interno e quali conseguenze può causare un'alterata irrorazione di questo distretto?

 L'orecchio interno è nel suo complesso una struttura altamente specializzata, caratterizzata da un metabolismo ad elevato consumo energetico. Necessita pertanto di una grande quantità di metaboliti e di una fine regolazione del flusso cerebro-vascolare che garantisca un adeguato apporto di ossigeno e quindi il corretto funzionamento di tutti i suoi componenti. Ed è proprio un'alterazione del flusso del circolo arterioso del distretto vertebro-basilar (transitorio o permanente) che viene spesso documentata nelle patologie cocleo-vestibolari, sia periferiche che centrali, dato che l'orecchio interno *in toto* e nello specifico le strutture preposte alla

regolazione dell'equilibrio e all'*habitation* del *tinnitus* vengono irrorate dal circolo cerebrale posteriore, la cui portata di 200 ml/min è pari al 20% circa di quella del circolo anteriore.

Qual è il razionale dell'utilizzo della terapia di Arlevertan in associazione con Otofisk?

 L'Arlevertan (cinnarizina + dimenidrinato) e l'Otofisk (con i suoi tre componenti: acido alfa-lipoico, ginkgo biloba e trans-resveratrolo), salvo casi in cui sussista una controindicazione assoluta, agendo sia a livello centrale che periferico, senza interferire, anzi favorendo, i complessi meccanismi di plasticità neuronale alla base del compenso vestibolare, possono avere un'azione migliorativa sul microcircolo, un'azione antiossidante e antinfiammatoria e contemporaneamente indurre un miglioramento sia della sintomatologia soggettiva (acufene e vertigine) sia dei segni clinici obiettivi.

Quali sono le caratteristiche di Arlevertan?

 L'Arlevertan, costituito dall'associazione della Cinnarizina, a prevalente azione sul SNC periferico e del Dimenidrinato, a prevalente azione "centrale", proprio per le sue caratteristiche, può essere

impiegato su molte forme di vertigine. Peraltro, un'ampia letteratura a supporto dimostra che la sinergia delle molecole determina importanti modificazioni, pur a basso dosaggio e già dopo sette giorni di terapia, sulla trasmissione neuronale dell'intero sistema vestibolare.

Altri studi più recenti ed una nostra iniziale esperienza con Arlevertan nel trattamento degli acufeni e dell'instabilità associati ad insufficienza vertebrobasilare (Take Care n°1 - 2013), rendono attuabile la proposta di utilizzare questo farmaco nella terapia degli acufeni.

Tra le vertigini trattate con Arlevertan ricordiamo la vertigine centrale, la vertigine da insufficienza vertebrobasilare, la neurite vestibolare, la malattia di Menière.

Recentemente se ne è proposto l'impiego anche nel *dizziness* che spesso, nella VPPB, persiste dopo le manovre liberatorie, nonché nella vertigine emicranica.

Quanto è importante che un farmaco che agisca nella sintomatologia vertiginosa non influenzi il compenso vestibolare?

Ogni processo farmacologico rivolto a rimuovere la sintomatologia vertiginosa deve evitare di interferire con quei fenomeni plastici a livello del sistema nervoso centrale grazie ai quali il controllo della funzione dell'equilibrio viene compensata e per questo definito "compenso vestibolare".

Il grado di plasticità dei neuroni cerebrali e cerebellari che devono garantire i processi di adattamento è molto importante.

La senescenza coinvolge in maniera globale l'organismo umano ed interferisce anche con i complessi meccanismi preposti a regolare l'equilibrio, infatti nel disequilibrio senile abbiamo un rallentamento dei riflessi, ed una difficoltà di compenso vestibolare.

Come interviene Arlevertan nei confronti del compenso vestibolare?

Come evidenziato dalla letteratura, l'Arlevertan non solo non interferisce con il compenso vestibolare ma la rapida risoluzione della sintomatologia vertiginosa farà sì che il paziente possa presto riprendere le sue abitudini di vita quotidiana ed i consueti atti motori, che peraltro favoriranno essi stessi quel processo di guarigione spontaneo e definitivo noto come compenso vestibolare.

È noto, infatti, che il movimento favorisce il compenso vestibolare e che invece le abitudini di vita sedentarie e un atteggiamento psicologico ansioso-depressivo, l'ostacola.

Ciò favorisce quei fenomeni plastici a livello del sistema nervoso centrale grazie ai quali il controllo della funzione dell'equilibrio viene compensata.

Quali sono le caratteristiche di Otofisk?

L'Otofisk con i tre componenti, Acido Alfa Lipoico, Ginkgo biloba e Trans-resveratrolo, soprattutto per la presenza del Ginkgo biloba, ha un'azione migliorativa sul microcircolo e un'azione antiossidante e antinfiammatoria che protegge le azioni metaboliche e neurotrasmettitoriali del neurone.

Queste azioni sono importanti a supporto degli acufeni da deafferentazione che spesso riconoscono quale causa la formazione di radicali liberi, l'insufficienza del microcircolo e le lesioni nervose nel nervo acustico e nella chiocciola.

L'Acido Alfa Lipoico è un potente antiossidante. Il Resveratrolo è un fenolo non flavonoide con dimostrata azione antinfiammatoria ed emofluidificante, divenuto noto alle cronache per il famoso "Paradosso Francese".

Infine il Ginkgo biloba fa parte di quei farmaci che favoriscono il compenso vestibolare.

Il Ginkgo biloba contiene gangliosidi, gruppo di sostanze che attivano i sistemi enzimatici intraneuronali, migliorando la velocità di conduzione assonale e la rigenerazione delle fibre nervose con un'azione neurotonica.

Inoltre il Ginkgo biloba ha un'azione attivante sul metabolismo energetico delle cellule cerebrali, in particolare è favorita la captazione di glucosio, l'aumento della sintesi di ATP e la normalizzazione del consumo di ossigeno.

Non ultimo, l'azione antiossidante e antinfiammatoria può migliorare la funzionalità neuronale migliorando la sensazione di torpore, la vigilanza e i tempi di reazione, aspetti importanti nel paziente con disturbi vestibolari.

Nell'ambito dei disturbi vestibolari qual è l'incidenza in Italia degli acufeni?

L'acufene è definito come una dispercezione sensoriale uditiva in assenza di stimolazione sonora interna (*Somato Sound*) e/o esterna, causata dall'attivazione o del recettore uditivo o del SNC sia nella componente uditiva che non. In quest'ultimo caso si parla di acufeni *cross* modali.

Si calcola che in Italia il 10-25% della popolazione soffra di acufeni, con maggiore incidenza oltre i 65 anni. Questa patologia è la diretta conseguenza dei fenomeni di neuroplasticità ai quali va normalmente incontro il nostro SNC.

Si calcola che circa il 50% degli acufeni sarebbero da definirsi come "da deafferentazione" e pertanto conseguenza dei fenomeni neuroplastici determinati da una persistente privazione sensoriale uditiva (sia trasmissiva sia neurosensoriale).

Il 25% degli acufeni va inquadrato nel contesto degli acufeni "cross modali" e pertanto conseguenza di alterati fenomeni di *sprouting* dei sistemi visivo, somatosensoriale, cutaneo, somatomotorio, cranio cervicale, trigeminale e delle reazioni ossidativo immunologiche da stress psicologico. Il restante 25% va incluso nei quadri di comorbidità psichiatrica.

Quale approccio terapeutico è necessario instaurare negli acufeni?

 Ogni classe di acufene prevede uno specifico intervento terapeutico che potrà essere esclusivamente farmacologico o anche riabilitativo e protesico. Si ha motivo di ritenere che gli acufeni da comorbidità psichiatrica (subito evidenti al test THI), siano di competenza dello specialista neuropsichiatra e che quelli *cross* modali vadano affrontati tenendo conto della patologia *trigger*.

Relativamente più semplice l'approccio agli acufeni da deafferentazione (50%) per i quali all'intervento riabilitativo (protesico uditivo o *sound Therapy* con eventuale TRT) si associa di norma l'uso di farmaci e tra questi, per le premesse fatte, può trovare un razionale l'impiego di Arlevertan ed Otofisk.

Gli studi di Flor e di Elbert hanno dimostrato che i soggetti che soffrono da lungo tempo di acufeni dimostrano alla RMNf (Risonanza Magnetica Nucleare funzionale) che l'area di corteccia uditiva che percepisce il tono dell'acufene assume maggiore volume. Questo dimostrerebbe che l'acufene, indipendentemente se da deafferentazione o meno, se non trattato, trova un proprio spazio per competitività neuronale nelle aree corticali e sarà di difficile rimozione. Per questi ultimi si è proposta la Stimolazione Magnetica Transcranica (TMS) che, secondo De Ridder, nel 25% dei soggetti determinerebbe una riduzione del tinnito tra l'80 ed il 100%.

Dott. Martines qual è lo scopo dello studio?

 Lo studio, condotto dalla Cattedra di Audiologia/Scuola di Specializzazione in Audiologia e Foniatria dell'Università degli Studi di Palermo, si propone di valutare l'efficacia dell'associazione Arlevertan 20/40 mg compresse ed Otofisk capsule nel trattamento delle labirintopatie anteriori e posteriori da compromissione vascolare del distretto vertebro-basilar in soggetti che afferiscono presso il Servizio di Audiologia dell'AOU Policlinico "Paolo Giaccone" di Palermo, che presentano segni di sofferenza labirintica più o meno marcata, ovvero sintomatologia vertiginosa, sia acuta che ricorrente, ed acufene isolato o associato ad altre turbe della funzionalità cocleo-vestibolare.

Quali pazienti saranno arruolati?

 Lo studio si propone di esaminare trenta pazienti vestibolo ed acufenopatici di ambo i sessi, con età inferiore ai 65 anni, affetti da acufeni probabilmente inquadrabili come da deafferentazione e che riferiscono acufeni stabili da non più di cinque anni.

Quali pazienti saranno esclusi?

 Non saranno inclusi pazienti che presentino controindicazioni all'uso di Arlevertan e pertanto pazienti affetti da glaucoma ad angolo

chiuso, affetti da ritenzione urinaria o da patologia uretroprostatica e con insufficienza renale grave.

Quali procedure saranno attuate durante lo studio?

 I soggetti selezionati, al momento del primo accesso, dopo un'accurata anamnesi, saranno studiati in base al riferito disturbo, quindi saranno sottoposti a valutazione otoneurologica (visita, audiometria tonale e vocale, impedenzometria, acufenometria, otoemissioni acustiche, ABR, esame e test clinico della funzione vestibolare, VEMPs). Alla valutazione otoneurologica obiettiva si affiancheranno degli indicatori soggettivi, "sensibili" dell'acufene e della sintomatologia vertiginosa, rappresentati da questionari standardizzati quali DHI e THI, che saranno compilati dagli stessi pazienti e che daranno visione di quanto il disturbo labirintico periferico o centrale e l'acufene comprometta la loro qualità della vita al momento della prima osservazione. A completamento del quadro saranno richiesti al singolo paziente: esami del sangue ed eventuali dosaggi ormonali, esami della postura e gnatologici, ricerca di eventuali intolleranze o allergie.

Che tipo di terapia farmacologica prevede lo studio?

 Tenuto conto della terapia farmacologica che in atto assume il singolo soggetto in esame, verrà prescritta la terapia domiciliare con Arlevertan (2 compresse al giorno) e Otofisk (1 capsula al giorno).

Ogni quanto saranno valutati i pazienti?

 I pazienti saranno seguiti attraverso dei *follow-up* a tre settimane, sei settimane e nove settimane, in cui saranno ripetuti gli accertamenti otoneurologici specifici e sarà ricompilato il questionario DHI o THI.

Come saranno analizzati i risultati?

 I risultati ottenuti, sia obiettivi tramite l'ausilio delle indagini strumentali, sia soggettivi tramite le risposte ottenute dalla diretta compilazione dei questionari sulla qualità della vita da parte dei candidati, saranno analizzati statisticamente al fine di evidenziare se la "RESPONSIVITÀ LABIRINTICA PERIFERICA E CENTRALE" alla terapia farmacologica combinata con Arlevertan ed Otofisk sia, come ci si aspetta sulla base dei risultati preliminari, SIGNIFICATIVA.

Fitoterapia: sempre maggiori applicazioni ed evidenze

Massimo Comin

Clinica "Villa del Lido" Ostia, Roma

La fitoterapia sta ormai entrando in maniera sempre più evidente nella terapia di svariate condizioni patologiche, fino a sostituirsi, in qualche caso, alla terapia etica tradizionale.

Nel panorama dei prodotti fitoterapici, che vanno sempre utilizzati come un'integrazione ad una corretta alimentazione e ad un sano stile di vita, spiccano quelli utilizzati nelle patologie dismetaboliche, principalmente le dislipidemie e le alterazioni del metabolismo glucidico, e nelle patologie del sistema nervoso centrale e periferico. La maggior parte di essi agisce intervenendo nei cicli metabolici cellulari come il ciclo di Krebs, il ciclo dei pentoso fosfati o nel ripristinare la componente fosfolipidica, e quindi la funzionalità, delle cellule nervose, ma anche, in campo dislipidemico, interferendo, ad esempio, con gli enzimi deputati alla formazione del colesterolo endogeno come l'HMG CoA reduttasi. A queste azioni specifiche si accompagnano anche importanti effetti in termini di protezione dallo stress ossidativo e di contrasto verso i radicali liberi che si formano nell'organismo e che partecipano ai meccanismi fisiopatologici di molte patologie.

Da una disanima di tutti i prodotti fitoterapici oggi disponibili ve ne sono alcuni che spiccano per l'elevata efficacia dimostrata anche in studi clinici rilevanti e per la varietà di situazioni cliniche in cui possono trovare un favorevole utilizzo.

In questo articolo abbiamo voluto focalizzare l'attenzione su tre molecole che ci sembrano particolarmente interessanti per le loro applicazioni cliniche: il ginkgo biloba (GB), il trans-resveratrolo (TR) e l'acido alfa-lipoico (ALA).

L'estratto di GB deriva dalle foglie della più antica pianta del pianeta, il ginkgo biloba.

I principali costituenti del GB dotati di attività farmacodinamica sono i bioflavonoidi e i derivati terpenici ginkgolide B e bilobalide.

I bioflavonoidi hanno un'azione vitamino-P simile determinando una diminuzione della permeabilità capillare ed un aumento del tono delle pareti venose; i bioflavonoidi hanno anche un'importante attività antiradicalica.

Il ginkgolide B è un inibitore del PAF (*platelet activating factor*), noto mediatore dell'infiammazione, che interviene nei meccanismi dell'aggregazione piastrinica, nella for-

mazione dei trombi, nell'aterogenesi, nella patogenesi dell'asma allergica, dotato anche di azione antiradicalica e sembra intervenire anche nel metabolismo glucidico delle cellule nervose.

Le azioni del GB si esplicano dunque principalmente a livello neuronale e a livello della circolazione arteriosa e venosa.

Il GB è quindi utilizzato nelle affezioni neuro-psichiche; un consistente numero d'indagini cliniche preliminari ha dimostrato la sua efficacia in un'ampia varietà di disturbi cognitivi come quelli legati alla senescenza, alla demenza di Alzheimer di grado lieve-moderato e alla demenza multifattoriale. Questi dati sono stati confermati, in particolare, da uno studio clinico randomizzato in doppio cieco con estratto di GB 120 mg/die per 26 settimane, in cui si sono osservati risultati superiori al placebo nel trattamento di pazienti affetti da demenza di Alzheimer soprattutto per quanto riguarda gli aspetti cognitivo-comportamentali (1-3).

In uno studio clinico su volontari sani, la somministrazione di GB alla dose di 120, 240 e 360 mg in unica soluzione ha prodotto un significativo miglioramento dello stato di attenzione, mentre in un altro studio clinico su pazienti con età compresa tra 55 e 86 anni senza disfunzioni cognitive l'estratto di GB al dosaggio di 180 mg/die per 6 settimane si è dimostrato più efficace del placebo nel migliorare la *performance* cognitiva.

L'azione del GB sul SNC sembra essere correlato alle sue proprietà antiossidanti, offerte dai flavonoidi e dai terpenoidi (ginkgolide e bilobalide), che agiscono in qualità di *scavenger* di radicali liberi responsabili del danno cellulare osservato nella malattia di Alzheimer.

Il GB è una pianta di provata efficacia nell'insufficienza venosa; per la sua marcata azione sul tono venoso viene, infatti, impiegata nel trattamento di varici, insufficienza venosa, tromboflebiti, emorroidi. In questo campo gli effetti sarebbero dovuti all'azione vitamina P-simile dei bioflavonoidi a livello delle pareti capillari.

Infine, numerosi studi hanno dimostrato l'efficacia del GB nel trattamento di varie sindromi vestibolo-cocleari come ipoacusia, vertigini e acufeni probabilmente per la sua azione sul microcircolo; il GB, infatti, possiede un'importante azione vasodilatante e diminuisce la viscosità ema-

tica migliorando il flusso ematico a livello dell'organo del Corti (3).

Il trans-resveratrolo è una molecola di origine vegetale contenuto nella buccia degli acini dell'uva (*vitis vinifera*) il cui contenuto varia in base alla varietà dell'uva e alle condizioni ambientali della pianta.

Il TR è quindi un fenolo non flavonoide cui è attribuita un'azione antiaterogena e di fluidificazione del sangue in grado di limitare l'insorgenza di placche trombotiche.

Pur essendo contenuto nel vino, i benefici del TR si ottengono con concentrazioni ematiche ben al di sopra di quanto ottenibile con il classico bicchiere di vino che i medici consigliano di consumare ai pasti. Ecco dunque l'importanza di un'assunzione di TR sotto forma d'integratore alimentare.

Il resveratrolo ha numerose proprietà benefiche di tipo antinfiammatorio ed antiossidante, protettive contro le malattie cardiovascolari e nel controllo dell'assetto lipidico.

Com'è noto, l'endotelio regola e mantiene l'equilibrio tra fattori vasodilatanti come l'NO, e vasocostrittori come l'endotelina-1. È stato evidenziato come il TR riesca a mantenere tale equilibrio nella produzione endoteliale di vasodilatatori e vasocostrittori; inoltre inibisce l'enzima ciclossigenasi-1 che è un potente vasocostrittore ed ha un ruolo importante nell'aggregazione piastrinica. Questi meccanismi concorrono anche a prevenire o rallentare i processi aterogenici.

In un interessante studio si è dimostrato come il TR sia in grado di aumentare i livelli serici di adiponectina e di ridurre lo stato infiammatorio in pazienti coronaropatici. L'importanza di questo studio risiede proprio nell'azione sull'adiponectina i cui bassi livelli riscontrabili in talune situazioni come il diabete, la sindrome metabolica o nel soggetto ad alto rischio cardiovascolare, rappresentano un ulteriore fattore in grado di aumentare il rischio cardiovascolare. Lo studio, monocentrico, in triplo cieco, placebo controllato, ha arruolato 75 pazienti con coronaropatia stabile, già in terapia farmacologica convenzionale, che sono stati randomizzati a ricevere un trattamento con placebo, estratto d'uva o TR. L'endpoint primario era la modificazione, a 12 mesi, dei livelli di proteina C reattiva ad alta sensibilità (hsCRP) mentre quello secondario era la variazione del PAI-1 (fattore protrombotico), dell'adiponectina, delle interleuchine -6 e -10 e di altri mediatori dell'infiammazione.

Al termine dello studio si è potuto osservare come l'aggiunta di TR in pazienti con malattia coronarica stabile abbia determinato l'aumento dei livelli plasmatici di adiponectina, la riduzione di quelli di PAI-1 e dell'hsCRP riuscendo in tal modo a spostare l'equilibrio dell'organismo in senso antitrombotico, antinfiammatorio e pro metabolico (4).

L'acido alfa lipoico-ALA, spesso definito l'"antiossidante per eccellenza", può sostituire altri antiossidanti, quali la vitamina C o E.

In caso di apporto insufficiente di queste sostanze mediante l'alimentazione, l'acido alfa lipoico può in parte ov-

viare a questo deficit. L'ALA inoltre gioca un ruolo determinante anche nel controllo del livello glicemico. Secondo gli scienziati, l'insulino-resistenza e il diabete *mellitus* sono scatenati, tra l'altro, anche dal crescente stress ossidativo e dalla produzione di radicali liberi. In questo caso, gli antiossidanti, e soprattutto l'ALA, sono in grado di esplicare un'azione protettiva.

Vediamo quali sono le caratteristiche dell'ALA. L'acido alfa lipoico è uno dei più potenti antiossidanti in grado di contrastare su più fronti l'azione sui radicali liberi. È prodotto dall'organismo umano ma la sua produzione tende a diminuire con l'avanzare dell'età.

Chimicamente è una molecola formata da otto atomi di carbonio e due di zolfo e questa particolare struttura molecolare gli consente di andare incontro a reazioni di ossidoriduzione, di fungere da trasportatore di elettroni o di gruppi acetitici agendo, in tal modo, da cofattore in molteplici reazioni enzimatiche.

Tra le caratteristiche farmacologiche dell'ALA sono da considerare la sua attività sia nella fase acquosa citoplasmatica sia nella fase lipidica propria delle membrane cellulari, esercitando in tal modo una potente azione antiradicalica ed antiossidante sia all'interno che all'esterno della cellula. Altra caratteristica importante dell'ALA risiede nella sua capacità di rigenerare altri antiossidanti fondamentali quali la vitamina C, E, il coenzima Q, il glutathione (5).

L'acido lipoico (ALA) e la sua forma ridotta, l'acido diidrolipoico (DHLA), sono presenti in tutte le cellule procariote ed eucariote nelle quali svolge la funzione di cofattore necessario per il metabolismo energetico mitocondriale. L'ALA interviene a livello della membrana cellulare prevedendo il danno degli antiossidanti, andando inoltre a ripristinare gli antiossidanti intracellulari. Regola lo stato redox di proteine, prolattina, tireodossina e di altri fattori. Vari studi attribuiscono all'ALA funzioni di sintossicanti, funzioni antidiabetiche e funzioni benefiche a livello cardiovascolare, a livello del sistema nervoso, neuromuscolare e immunitario.

Un tempo l'acido lipoico era considerato una vitamina (vitamina N), ora invece è comune l'accordo secondo cui sarebbe sintetizzato all'interno delle cellule umane *ex novo*. Per lungo tempo l'acido lipoico è stato conosciuto come un importante coenzima di un complesso multienzimatico che catalizza la decarbossilazione di chetoacidi, ma indagini più recenti si sono soffermate sulle sue proprietà antiossidanti. Sia l'ALA che il DHLA, sono potenti "spazzini" dei radicali liberi e sono in grado di complessare ioni metallici. Essi, inoltre, sono responsabili della rigenerazione delle forme attive di altri antiossidanti cellulari, incluse la vitamina C ed E.

L'ALA viene facilmente assorbito a livello del tratto gastrointestinale, attraversa la barriera emato-encefalica, e non provoca alcun effetto collaterale serio.

L'insieme di questi fattori rende l'acido alfa lipoico una molecola molto promettente.

L'acido alfa lipoico è, come abbiamo detto, un ossidante

simile alle vitamine, spesso definito l'“antiossidante universale”, essendo idrosolubile e liposolubile. Nell'uomo la produzione di ALA avviene nel fegato e in altri tessuti, dove funge da cofattore naturale di complessi di deidrogenasi multienzimatica, quali la piruvato-deidrogenasi. Con l'avanzare dell'età, tuttavia, la produzione endogena di ALA diminuisce ed è consigliabile assumere alimenti che lo contengano.

Da quanto detto si comprende quali possano essere le indicazioni dell'ALA. Nel diabete mellito ALA agisce sui processi biochimici nei quali il tasso di glucosio nel sangue reagisce spontaneamente con le proteine, quali il collagene e le distrugge. Il collagene si trova nella pelle, nei vasi sanguigni, nei tessuti connettivi e nella mielina (che circonda le cellule nervose) e in altri tessuti. Questi processi portano negli anni ad un'accelerazione dell'invecchiamento dei tessuti, danni ai reni, arteriosclerosi e perdita della vista (le complicazioni tardive del diabete mellito).

L'ALA rallenta la formazione di questo legame proteina-zucchero incrementando l'assimilazione dello zucchero del sangue nelle cellule, un compito che normalmente è svolto dall'insulina. L'assimilazione di ALA è in grado quindi di impedire un pericoloso incremento di zucchero nel sangue. Un campo di applicazione in cui l'ALA è comunemente utilizzato è quello dell'invecchiamento: questo è un processo biologico inevitabile che ha a che fare con un progressivo calo della funzione dei mitocondri. Il potenziale della membrana mitocondriale, il consumo di ossigeno e la fluidità delle pareti cellulari diminuiscono, mentre aumenta la produzione di ossidanti. La crescente formazione di ossidanti causa danni irreversibili al DNA mitocondriale, alle proteine e ai lipidi. L'ALA si è rivelato in molti studi come un mezzo straordinario per combattere l'incremento dello stress ossidativo. L'acido alfa lipoico può contrastare in parte la riduzione della funzione mitocondriale e l'incremento dello stress ossidativo, associato all'invecchiamento.

Un'importante indicazione dell'ALA riguarda le patologie del sistema nervoso centrale e periferico: l'ALA offre protezione in caso di sindrome di riperfusione ischemica cerebrale in seguito a ictus, in caso d'intossicazione da aminoacidi, cattivo funzionamento dei mitocondri, neuropatia diabetica e altri danni del tessuto cerebrale e nervoso. I radicali reattivi senza ossigeno sono molto probabilmente coinvolti in numerosi processi patologici acuti e cronici nel cervello e nei tessuti nervosi.

L'ALA è in grado di offrire una notevole protezione contro questi radicali liberi distruttivi, poiché è riassorbito senza problemi dal tratto gastro-intestinale e passa la barriera ematoencefalica. Non appena arriva al cervello, può essere assimilato dalle cellule e dai tessuti cerebrali e svolgere la propria funzione di protezione sia internamente sia esternamente alla cellula. Questo processo fa dell'ALA la sostanza ideale nel trattamento dei danni ossidativi al cervello e al sistema nervoso causati dall'azione dei radicali liberi.

Altre azioni dell'ALA sul sistema nervoso consistono nel

migliorare la comunicazione nervosa, aumentandone allo stesso tempo la funzionalità. Normalizza la sensibilità nervosa riducendo le sensazioni dolorose e la torpidità sensitiva. Incrementa a livello dei nervi i livelli di neuropeptide Y sostanza in grado di diminuire il dolore, rendendo così utile l'ALA nelle sciatalgie, ad esempio.

Migliora le funzioni cognitive e la memoria, grazie all'aumento di flusso ematico a livello cerebrale. È utilizzato anche in pazienti affetti da Alzheimer e Parkinson che beneficiano degli effetti positivi dell'ALA sul sistema nervoso.

Il ruolo dell'ALA si è dimostrato molto importante anche nelle malattie cardio-vascolari: come è noto, il colesterolo LDL costituisce una delle principali cause delle malattie cardiovascolari. Il compito di questo grasso nel sangue è il trasporto di acidi grassi, colesterolo e trigliceridi. Se l'LDL viene distrutto dall'ossidazione o dai radicali liberi, i grassi si depositano sulle pareti interne delle arterie e portano ad un rallentamento del flusso sanguigno determinando l'insorgenza di infarto miocardico ed ictus.

Gli antiossidanti, come la vitamina E, proteggono il colesterolo LDL dall'ossidazione e dai radicali liberi. Tuttavia la distruzione delle LDL causa la contemporanea distruzione anche della vitamina E. Solo l'ALA, in questo caso, può intervenire, contribuendo a ricreare la vitamina E necessaria a combattere il processo ossidativo e proteggendo inoltre l'LDL stesso.

In campo diabetologico è stato dimostrato come l'ALA ha la capacità di aumentare l'efficacia dell'insulina, migliorando il trasporto del glucosio all'interno delle cellule tramite vie alternative a quelle dell'insulina stessa. Queste funzioni favoriscono la normalizzazione della glicemia. L'acido alfa lipoico riduce, inoltre, la resistenza all'insulina, situazione che è determinante nello scatenare patologie come il diabete di tipo 2 e la sindrome dismetabolica e le loro complicanze.

L'azione antiossidante dell'ALA è di fondamentale importanza nel proteggere i nervi dall'aggressione dei radicali liberi, limitando l'insorgenza delle neuropatie diabetiche.

Infine, sono stati dimostrati effetti positivi dell'ALA anche sulla *performance* sportiva: nel 1997 Henriksene e Jacob hanno evidenziato come l'integrazione con 600 mg di ALA al giorno potessero migliorare la resistenza sulle distanze medie e brevi, situazione motivata dall'aumentata capacità dell'organismo di gestire gli zuccheri. Nel *fitness* è usato come integratore per il dimagrimento in quanto in grado di stabilizzare la glicemia e di migliorare l'utilizzo dei carboidrati evitando che vengano trasformati in grasso e quindi poi accumulato. I *body builder* ne sfruttano la funzione anabolica simil insulinica.

Da più di due anni è in commercio Otofisk, un integratore alimentare a base di ginkgo biloba (GB), acido alfa lipoico (ALA) e trans-resveratrolo (TR), per il trattamento degli acufeni di varia origine.

L'originale composizione di tale preparato lo rende un fitoterapico sicuramente utile nel trattamento di questa fa-

TAKE CARE - Trimestrale di informazione medico-scientifica - Anno III - n. 3/4 - 2013

Direttore Responsabile
Andrea Salvati

Segreteria di Redazione
Antonella Onori, onori@gruppocic.it

Area Pubblicità
Patrizia Arcangioli, responsabile
arcangioli@gruppocic.it

Area Marketing e Sviluppo
Carlo Bianchini, bianchini@gruppocic.it
Adolfo Dassogno, dassogno@gruppocic.it

Grafica e impaginazione
Daniela Manunza

**Autorizzazione del Trib. di Roma n. 251
del 27/07/2011**

ROC 6905/388131

CIC Edizioni Internazionali s.r.l.
C.so Trieste, 42 - 00198 Roma
Tel. 06 8412673 - Fax 06 8412688
E-mail: info@gruppocic.it www.gruppocic.com

Stampa: LITOGRAFTODI srl - Todi (Perugia)
Finito di stampare nel mese di dicembre 2013

Tutti i diritti riservati. È vietato riprodurre, archiviare in un sistema di riproduzione o trasmettere sotto qualsiasi forma o con qualsiasi mezzo, elettronico, meccanico, per fotocopia, registrazione o altro, qualsiasi parte di questa pubblicazione senza autorizzazione scritta dell'Editore. È obbligatoria la citazione della fonte.

La massima cura possibile è stata prestata per la corretta indicazione dei dosaggi dei farmaci eventualmente citati nel testo, ma i lettori sono ugualmente pregati di consultare gli schemi posologici contenuti nelle schede tecniche approvate dal Ministero della Salute.

Il periodico viene anche inviato ad un indirizzario di specialisti predisposto dall'Editore. Ai sensi del Decreto Legislativo 30/06/03 n. 196 (Art. 13), informiamo che l'Editore è il Titolare del trattamento e che i dati in nostro possesso sono oggetto di trattamenti informatici e manuali; sono altresì adottate, ai sensi dell'Art. 31, le misure di sicurezza previste dalla legge per garantirne la riservatezza. I dati sono gestiti internamente e non vengono mai ceduti a terzi, possono esclusivamente essere comunicati ai propri fornitori, ove impiegati per l'adempimento di obblighi contrattuali (ad es. le Poste Italiane).

Informiamo inoltre che in qualsiasi momento, ai sensi dell'Art. 7, si può richiedere la conferma dell'esistenza dei dati trattati e richiederne la cancellazione, la trasformazione, l'aggiornamento ed opporsi al trattamento per finalità commerciali o di ricerca di mercato con comunicazione scritta.

La pubblicazione dei testi e delle immagini pubblicitarie è subordinata all'approvazione della direzione del giornale ed in ogni caso non coinvolge la responsabilità dell'Editore. Il contenuto degli articoli rispecchia esclusivamente l'esperienza degli autori.

stidiosa patologia, ma non dobbiamo dimenticare le numerose e importanti azioni che i singoli componenti possono svolgere in altri campi di applicazione.

Bibliografia

1. Dekosky S, et al. Ginkgo biloba for Prevention of Dementia: A Randomized Controlled Trial. JAMA 2008 Nov 19;300(19):2253-62.
2. Le Bars PL, et al. A placebo-controlled, double-blind, randomized trial of an extract of Ginkgo biloba for dementia. North American EGb Study Group. JAMA 1997 Oct 22-29;278(16):1327-32.
3. Ricciuti S, et al. Azioni e interazioni della più antica pianta medicinale. <http://www.farmaciaeuropa.net/Portals/0/Ginkgo%20biloba-Policlinico.pdf>
4. SIF Farmaci in evidenza - Newsletter n°123 pag. 2-5.
5. Ghibu S, et al. Antioxidant properties of an endogenous Thiol: Alpha -lipoic acid, useful in the prevention of cardiovascular diseases. J Cardio Pharmacol 2009;54: 391-398.

ATOVER[®]

enalapril maleato/lercanidipina cloridrato

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE Atover 20 mg/10 mg compresse rivestite con film. **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA** Ogni compressa rivestita con film contiene 20 mg di enalapril maleato (pari a 15.29 mg di enalapril) e 10 mg di lercanidipina cloridrato (pari a 9.44 mg di lercanidipina). Eccipienti: una compressa rivestita con film contiene 92.0 mg di lattosio monoidrato. Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere il paragrafo 6.1. **3. FORMA FARMACEUTICA** Compressa rivestita con film.

Compresse gialle, rotonde, biconvesse. **4. INFORMAZIONI CLINICHE** **4.1 Indicazioni terapeutiche** Trattamento dell'ipertensione essenziale in pazienti con pressione arteriosa non adeguatamente controllata da una monoterapia con enalapril 20 mg. L'associazione fissa Atover 20 mg/10 mg non deve essere utilizzata per il trattamento iniziale dell'ipertensione. **4.2 Posologia e modo di somministrazione** I pazienti con pressione arteriosa non adeguatamente controllata da una monoterapia con enalapril 20 mg, hanno la possibilità di assumere una dose maggiore di enalapril in monoterapia o passare a Atover 20 mg/10 mg. Si raccomanda la titolazione individuale dei componenti. Se clinicamente appropriato, può essere considerato il passaggio diretto dalla monoterapia all'associazione fissa. La dose raccomandata è di una compressa al giorno almeno 15 minuti prima dei pasti. Il trattamento deve essere somministrato preferibilmente al mattino. Questo prodotto non deve essere assunto con del succo di pompelmo (vedere i paragrafi 4.3 e 4.5).

Anziani: la dose dipende dalla funzionalità renale del paziente (vedere "Insufficienza renale"). **Bambini e adolescenti sotto i 18 anni:** non essendo stati condotti studi clinici su pazienti di età inferiore a 18 anni, la somministrazione a bambini e adolescenti non è attualmente raccomandata. **Insufficienza renale:** Atover è controindicato in pazienti affetti da grave insufficienza renale (clearance della creatinina <30 ml/min) o in pazienti sottoposti a emodialisi (vedere i paragrafi 4.3 e 4.4). Si raccomanda particolare cautela all'inizio del trattamento in pazienti con insufficienza renale da lieve a moderata. **Insufficienza epatica:** Atover è controindicato in caso di grave insufficienza epatica. Si raccomanda particolare cautela all'inizio del trattamento in pazienti con insufficienza epatica da lieve a moderata. **4.3 Controindicazioni** Atover non deve essere somministrato nei seguenti casi:

- ipersensibilità ad uno dei principi attivi (enalapril o lercanidipina), ad un ACE-inibitore o ad un calcio-antagonista diidropiridinico o ad uno qualsiasi degli eccipienti presenti nel medicinale
- secondo e terzo trimestre di gravidanza (vedere i paragrafi 4.4 e 4.6)
- ostruzione all'effluvio ventricolare sinistra, inclusa la stenosi aortica
- insufficienza cardiaca congestizia non trattata
- angina pectoris instabile
- infarto miocardico avvenuto da meno di un mese
- grave insufficienza renale (clearance della creatinina <30 ml/min), compresi pazienti sottoposti a emodialisi
- grave insufficienza epatica
- trattamento concomitante con:
 - potenti inibitori di CYP3A4 (vedere il paragrafo 4.5)
 - ciclosporina (vedere il paragrafo 4.5)
 - succo di pompelmo (vedere il paragrafo 4.5)
- anamnesi di angioedema causato da precedente terapia con un ACE-inibitore
- angioedema ereditario o idiopatico

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego **Ipotensione sintomatica** È richiesto un monitoraggio particolarmente attento per l'enalapril in caso di:

- grave ipotensione con pressione sistolica inferiore a 90 mmHg
- scompenso cardiaco

L'ipotesione sintomatica è stata raramente osservata in pazienti con ipertensione non complicata. Nei pazienti ipertesi trattati con l'enalapril, è più probabile che l'ipotesione sintomatica si verifichi se il paziente è ipovolemico, ad esempio in caso di terapia con diuretici, limitazione del sale nella dieta, dialisi, diarrea o vomito (vedere il paragrafo 4.5). È stata osservata ipotensione sintomatica in pazienti affetti da insufficienza cardiaca, con o senza insufficienza renale associata. È più probabile che ciò accada nei pazienti affetti da insufficienza cardiaca più grave, a seguito dell'uso di elevate dosi di diuretici dell'ansa, iponatremia o insufficienza renale. In questi pazienti, la terapia deve essere iniziata sotto controllo medico ed i pazienti devono essere seguiti attentamente in caso di aggiustamento della dose di enalapril e/o del diuretico. Considerazioni simili si applicano a pazienti con ischemia cardiaca o patologie cerebrovascolari per i quali un'eccessiva diminuzione della pressione arteriosa potrebbe dar luogo ad infarto miocardico o ad un incidente cerebrovascolare. Qualora dovesse verificarsi ipotensione, il paziente deve essere posto in posizione supina e, se necessario, sottoposto a infusione endovenosa di soluzione fisiologica. Una risposta ipotensiva transitoria non rappresenta una controindicazione a ulteriori dosi, che possono essere somministrate generalmente senza difficoltà non appena la pressione arteriosa sarà aumentata dopo l'espansione della volemia. In alcuni pazienti affetti da insufficienza cardiaca con pressione arteriosa normale o ridotta, la somministrazione di enalapril può provocare un'ulteriore riduzione della pressione arteriosa sistemica. Questo effetto è previsto e generalmente non costituisce un motivo di interruzione del trattamento. Se l'ipotesione diventa sintomatica, può rendersi necessaria la riduzione della dose e/o l'interruzione del diuretico e/o dell'enalapril. **Sindromi da disfunzione del nodo del seno** Si raccomanda particolare cautela nell'uso della lercanidipina in pazienti affetti da sindromi da disfunzione del nodo del seno (se non è impiantato un pacemaker). **Disfunzione ventricolare sinistra e ischemia cardiaca** Sebbene studi controllati di emodinamica non abbiano dimostrato alcuna compromissione della funzione ventricolare, è necessario prestare cautela in pazienti affetti da disfunzione ventricolare sinistra durante il trattamento con calcio-antagonisti. È stato evidenziato che i pazienti affetti da ischemia cardiaca hanno un elevato rischio cardiovascolare durante il trattamento con alcune diidropiridine a breve durata d'azione. Sebbene la lercanidipina abbia una lunga durata d'azione, in tali pazienti è richiesta cautela. In rari casi, alcune diidropiridine possono causare dolore precordiale o angina pectoris. Molto raramente, nei pazienti con angina pectoris pre-esistente, questi attacchi possono verificarsi con maggiore frequenza, durata o gravità. Potrebbero essere osservati isolati casi di infarto miocardico (vedere il paragrafo 4.8). **Insufficienza renale** È richiesta particolare cautela durante la fase iniziale del trattamento con l'enalapril in pazienti con insufficienza renale lieve-moderata. Il monitoraggio di routine di potassio e creatinina nel siero fanno parte della normale gestione medica di questi pazienti durante il trattamento con enalapril. Casi di insufficienza renale associata all'uso dell'enalapril sono stati riportati soprattutto in pazienti affetti da grave disfunzione cardiaca o patologia renale latente, compresa la stenosi dell'arteria renale. Se tempestivamente diagnosticata e adeguatamente trattata, l'insufficienza renale conseguente al trattamento con l'enalapril risulta generalmente reversibile. In alcuni casi di ipertensione senza patologia renale pre-esistente, l'associazione di enalapril con un diuretico può portare ad un aumento dei livelli di urea e creatinina nel sangue. Può risultare necessaria una riduzione della dose dell'enalapril e/o la sospensione del diuretico. In questi casi, deve essere presa in considerazione la possibilità di stenosi latente dell'arteria renale (vedere il paragrafo 4.4, **Ipotensione renovascolare**). **Ipotensione renovascolare** I pazienti affetti da stenosi bilaterale dell'arteria renale o stenosi dell'arteria di un solo rene funzionante sono particolarmente esposti al rischio di sviluppare ipotensione o insufficienza renale a seguito di terapia con gli ACE-inibitori. In questi pazienti, il trattamento deve essere iniziato sotto stretto controllo medico, con dosi ridotte e accurata titolazione. La funzione renale deve essere valutata all'inizio della terapia e attentamente monitorata durante il trattamento. **Trapianto renale** Non esiste esperienza clinica riguardo l'uso della lercanidipina o dell'enalapril in pazienti recentemente sottoposti a trapianto di rene. Il trattamento di questi pazienti con Atover non è quindi raccomandato. **Insufficienza epatica** L'effetto antiipertensivo della lercanidipina può risultare potenziato nei pazienti affetti da insufficienza epatica. Raramente il trattamento con gli ACE-inibitori è stato associato ad una sindrome che inizia con ittero colestatico e progredisce a necrosi epatica fulminante (a volte con esito letale).

Il meccanismo di questa sindrome non è conosciuto. I pazienti che sviluppano ittero o un marcato innalzamento degli enzimi epatici a seguito del trattamento con gli ACE-inibitori devono interrompere l'assunzione dell'ACE-inibitore e ricevere un trattamento adeguato. **Neutropenia/agranulocitosi** Neutropenia/agranulocitosi, trombocitopenia ed anemia sono state riscontrate in pazienti che assumevano gli ACE-inibitori. Nei pazienti con funzionalità renale normale e senza particolari fattori di rischio, raramente si verifica neutropenia. L'enalapril deve essere usato con estrema cautela nei pazienti affetti da collageneopatie vascolari, sottoposti a terapia con immunosoppressori, allopurinolo, procainamide o in cui siano presenti parecchi di questi fattori di rischio, particolarmente in presenza di una preesistente funzionalità renale compromessa. Alcuni di questi pazienti hanno sviluppato gravi infezioni che in alcuni casi non hanno risposto a terapia antibiotica intensiva. Se l'enalapril viene usato in tali pazienti, si consiglia il monitoraggio periodico della conta leucocitaria ed i pazienti devono essere informati della necessità di riferire qualsiasi segno di infezione al proprio medico. **Ipersensibilità/edema angioneurotico** Sono stati riportati casi di angioedema del volto, delle estremità, delle labbra, della lingua, della glottide e/o della laringe in pazienti trattati con gli ACE-inibitori, incluso l'enalapril. Questo può accadere in qualsiasi momento durante la terapia. In questi casi, l'uso dell'enalapril deve essere interrotto immediatamente. Il paziente deve essere sottoposto ad un attento monitoraggio per assicurare la completa risoluzione dei sintomi prima della dimissione dall'ospedale. Nei casi in cui il gonfiore sia limitato al volto e alle labbra, i sintomi si risolvono generalmente senza ulteriori trattamenti. Tuttavia, l'uso di antistaminici si è rivelato utile nell'attenuazione dei sintomi.

L'edema angioneurotico della laringe può avere esito fatale. In caso di coinvolgimento della lingua, della glottide o della laringe con conseguente ostruzione respiratoria, è necessario iniziare immediatamente un adeguato trattamento (es. somministrazione sottocutanea di adrenalina [diluizione 1:1000]) e/o adottare tutte le misure necessarie a garantire la pervietà delle vie aeree.

Una maggiore incidenza di angioedema a seguito dell'uso degli ACE-inibitori è stata riportata in pazienti di colore, rispetto a pazienti non di colore. I pazienti con anamnesi di angioedema non scatenato dall'uso di ACE-inibitori possono essere maggiormente esposti al rischio di angioedema durante la somministrazione di un ACE-inibitore (vedere anche il paragrafo 4.3). **Reazioni anafilattoidi durante la desensibilizzazione con veleni di insetti** Raramente si sono verificate pericolose reazioni anafilattoidi durante la terapia di desensibilizzazione contro veleni di insetti e l'uso concomitante di un ACE-inibitore. È possibile evitare tali reazioni sospendendo temporaneamente l'ACE-inibitore prima di ogni trattamento di desensibilizzazione. **Reazioni anafilattoidi durante l'afèresi delle lipoproteine a bassa densità (LDL)** Raramente si sono verificate reazioni anafilattoidi pericolose durante l'afèresi delle lipoproteine a bassa densità (LDL) con destrano solfato in pazienti che ricevevano gli ACE-inibitori. È possibile evitare tali reazioni sospendendo temporaneamente l'ACE-inibitore prima di ogni afèresi. **Diabete** In pazienti diabetici trattati con agenti antidiabetici orali o insulina, controllare attentamente la glicemia durante il primo mese di trattamento con un ACE-inibitore (vedere il paragrafo 4.5). **Tosse** È stata osservata tosse con l'uso degli ACE-inibitori. Normalmente tale tosse è di tipo non-produttivo, persistente e si risolve dopo l'interruzione della terapia. La tosse indotta da ACE-inibitori deve essere considerata nella diagnosi differenziale della tosse. **Chirurgia/Anestesia** Nei pazienti sottoposti ad intervento chirurgico maggiore o durante l'anestesia con agenti che riducono la pressione arteriosa, l'enalapril inibisce la formazione di angiotensina II, che altrimenti averrebbe a seguito di una secrezione compensatoria di renina. Se si verifica ipotensione come conseguenza di questo meccanismo, è possibile correggerla espandendo la volemia. **Iperkaliemia** In alcuni pazienti trattati con gli ACE-inibitori, incluso l'enalapril, è stato osservato un innalzamento del livello di potassio sierico. I fattori di rischio dell'iperkaliemia sono: insufficienza renale, diabete mellito, assunzione concomitante di diuretici risparmiatori di potassio, integratori di potassio o sostituti del sale contenenti potassio così come l'assunzione concomitante di altri farmaci che possono aumentare i livelli sierici di potassio (ad esempio eparina). Qualora fosse indicato l'uso contemporaneo di uno degli agenti sopra menzionati, il potassio sierico deve essere monitorato regolarmente.

Induttori di CYP3A4 Induttori del CYP3A4 come gli anticonvulsivi (es. fenitoina, carbamazepina) e la rifampicina possono ridurre i livelli sierici della lercanidipina e quindi la sua efficacia può risultare inferiore a quella attesa (vedere il paragrafo 4.5). **Altri farmaci non raccomandati** L'uso di questo farmaco non è generalmente raccomandato in associazione con il litio, i diuretici risparmiatori di potassio, gli integratori di potassio e l'estrastamina (vedere il paragrafo 4.5). **Differenze etniche** Come per gli altri ACE-inibitori, l'enalapril sembra essere meno efficace nel ridurre la pressione arteriosa nei pazienti di colore rispetto a quelli non di colore, probabilmente perché spesso i livelli di renina nel plasma sono inferiori nella popolazione ipertesa di colore. **Gravidanza** L'uso di Atover non è raccomandato durante la gravidanza. Il trattamento con gli ACE-inibitori, come l'enalapril, non deve essere iniziato durante la gravidanza. Tranne nel caso in cui la somministrazione di ACE-inibitori sia considerata essenziale, le pazienti che stanno pianificando una gravidanza devono passare a trattamenti con farmaci antiipertensivi alternativi, il cui uso risulti sicuro durante la gravidanza. Non appena la gravidanza viene diagnosticata, il trattamento con gli ACE-inibitori deve essere interrotto immediatamente e, se necessario, si deve iniziare una terapia alternativa (vedere i paragrafi 4.3 e 4.6). Anche l'uso della lercanidipina non è raccomandato durante la gravidanza o in donne che stiano pianificando una gravidanza (vedere il paragrafo 4.6). **Allattamento** L'uso di Atover non è raccomandato durante l'allattamento (vedere il paragrafo 4.6). **Uso pediatrico** La sicurezza e l'efficacia di questa associazione non sono state dimostrate in studi controllati sui bambini. **Alcol** L'assunzione di alcol deve essere evitata in quanto potrebbe potenziare l'effetto vasodilatatore dei farmaci antiipertensivi (vedere il paragrafo 4.5). **Lattosio** I pazienti con rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, deficit di Lapp lattasi o malassorbimento di glucosio-galattosio non devono assumere Atover.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione L'effetto antiipertensivo di Atover potrebbe essere potenziato da altri farmaci ipotensivi, quali diuretici, beta-bloccanti, alfa-bloccanti ed altre sostanze. Inoltre, sono state osservate le seguenti interazioni con uno o l'altro componente dell'associazione. **Enalapril maleato** Alcune sostanze attive o classi terapeutiche possono favorire lo sviluppo di iperkaliemia: sali di potassio, diuretici risparmiatori di potassio, ACE-inibitori, inibitori dell'angiotensina II, agenti antinfiammatori non steroidei, eparine (basso peso molecolare o non frazionata), ciclosporina e tacrolimus, trimetoprim. L'insorgenza di iperkaliemia può dipendere dall'esistenza di fattori di rischio associati. Il rischio aumenta in associazione con i farmaci sopra menzionati. **Associazioni non raccomandate** **Diuretici risparmiatori di potassio o integratori di potassio.** Gli ACE-inibitori attenuano la perdita di potassio indotta dai diuretici. I diuretici risparmiatori di potassio (es. spironolattone, triamterene o amiloride), gli integratori di potassio o i sostituti del sale contenenti potassio possono portare ad un significativo aumento del livello di potassio sierico. Se ne è indicato l'uso concomitante a causa di una dimostrata ipokaliemia, essi devono essere usati con cautela e con monitoraggio frequente del potassio sierico (vedere il paragrafo 4.4). **Litio** In caso di somministrazione concomitante con gli ACE-inibitori, sono stati riportati aumenti reversibili delle concentrazioni sieriche e della tossicità del litio. L'uso concomitante di diuretici tiazidici può aumentare la concentrazione di litio nel siero, con conseguente aumento del rischio di tossicità da litio con ACE-inibitori. L'uso dell'enalapril con il litio non è quindi raccomandato, ma se l'associazione si dimostrasse necessaria, deve essere effettuato un accurato monitoraggio dei livelli sierici di litio (vedere il paragrafo 4.4). **Estrastamina** Aumento del rischio di effetti collaterali, quali edema angioneurotico (angioedema) (vedere il paragrafo 4.4). **Associazioni che richiedono precauzioni per l'uso** **Antidiabetici** Studi epidemiologici hanno suggerito che la somministrazione concomitante di ACE-inibitori e farmaci antidiabetici (insulina, ipoglicemizzanti orali) può provocare un aumento dell'effetto ipoglicemizzante di questi ultimi, con rischio di ipoglicemia. Sembra che questi casi si verifichino con maggior probabilità durante le prime settimane di trattamento combinato ed in pazienti con funzionalità renale compromessa. **Diuretici (tiazidi o diuretici dell'ansa)** Un precedente trattamento con diuretici ad alte dosi può dare luogo a ipovolemia e a rischio di ipotensione quando si inizia la terapia con l'enalapril (vedere il paragrafo 4.4). Gli effetti ipotensivi possono essere ridotti tramite l'interruzione del diuretico, la correzione dell'ipovolemia o l'assunzione di sali oppure iniziando la terapia con una dose ridotta di enalapril. **Farmaci antiinfiammatori non steroidei (FANS)** La somministrazione cronica di FANS può ridurre gli effetti antiipertensivi di un ACE-inibitore. I FANS e gli ACE-inibitori esercitano un effetto additivo nell'aumento del potassio sierico e possono dare luogo ad un deterioramento della funzionalità renale. Questo effetto è generalmente reversibile. In rari casi si può verificare insufficienza renale acuta, specialmente in pazienti con funzionalità renale compromessa come gli anziani o le persone disidratate. **Baclofene** Aumento dell'effetto antiipertensivo. Controllare la pressione arteriosa e, se necessario, adattare la dose dell'antiipertensivo. **Ciclosporina** La ciclosporina aumenta il rischio di iperkaliemia in associazione con gli ACE-inibitori. **Alcol** L'alcol potenzia l'effetto ipotensivo in associazione con gli ACE-inibitori. **Associazioni da valutare** **Amifostina** Aumento dell'effetto antiipertensivo. **Antidepressivi triciclici/antipsicotici/anestetici/narcotici** L'uso concomitante di alcuni medicinali anestetici, antidepressivi triciclici ed antipsicotici con gli ACE-inibitori può dare luogo ad un'ulteriore riduzione della pressione arteriosa (vedere il paragrafo 4.4). **Corticosteroidi, tetracosachidi (via sistemica)** (eccetto idrocortisone usato come sostituto nel morbo di Addison) Riduzione dell'effetto antiipertensivo (ritenzione idrosalina indotta da corticosteroidi). **Altri anti-**

pertensivi L'uso concomitante con altri antiipertensivi può aumentare gli effetti ipotensivi dell'enalapril. L'uso concomitante del gliceril trinitrato ed altri nitrati o vasodilatatori può comportare un'ulteriore riduzione della pressione arteriosa. **Allopurinolo, citostatici o agenti immunosoppressori, corticosteroidi sistemici o procainamide** La somministrazione concomitante con gli ACE-inibitori può comportare un aumento del rischio di leucopenia. **Antiacidi** Gli antiacidi inducono una diminuzione della biodisponibilità degli ACE-inibitori. **Simpaticomimetici** I simpaticomimetici possono ridurre gli effetti antiipertensivi degli ACE-inibitori. Una riduzione della risposta alle amine vasoattive (es. adrenalina) è possibile, ma non tale da precluderne l'uso. **Acido acetilsalicilico e trombolitici** L'enalapril può essere somministrato senza problemi insieme all'acido acetilsalicilico (in dosi adeguate alla profilassi cardiovascolare) e ai trombolitici. **Oro** Reazioni nitritoidi (i sintomi comprendono vampate di calore, nausea, vomito e ipotensione) sono state riportate raramente in pazienti sottoposti a terapia con oro iniettabile (aurotiomolato di sodio) e somministrazione concomitante di ACE-inibitori, incluso l'enalapril. **Lercanidipina** **Associazioni controindicate** Inibitori di CYP3A4 Poiché la lecanidipina viene metabolizzata dall'enzima CYP3A4, la somministrazione contemporanea di inibitori ed induttori di CYP3A4 può interagire con il metabolismo e l'eliminazione della lecanidipina. È controindicata la somministrazione della lecanidipina in concomitanza con potenti inibitori di CYP3A4 (es. ketoconazolo, itraconazolo, ritonavir, eritromicina, troleanomicina) (vedere il paragrafo 4.3). Uno studio di interazione con il ketoconazolo, un potente inibitore di CYP3A4, ha mostrato un considerevole aumento dei livelli plasmatici della lecanidipina (un aumento di 15 volte dell'area sotto la curva tempo/concentrazione del farmaco, AUC, e di 8 volte della Cmax per l'automero S-lecanidipina). **Ciclosporina** La ciclosporina e la lecanidipina non devono essere utilizzate insieme (vedere il paragrafo 4.3). In seguito alla contemporanea somministrazione della lecanidipina e della ciclosporina, è stato osservato un aumento dei livelli plasmatici di entrambi i principi attivi. Uno studio in giovani volontari sani ha dimostrato che quando viene somministrata la ciclosporina 3 ore dopo l'assunzione della lecanidipina, i livelli plasmatici della lecanidipina non cambiano, mentre l'AUC della ciclosporina aumenta del 27%. La co-somministrazione della lecanidipina con la ciclosporina ha causato un aumento di 3 volte dei livelli plasmatici della lecanidipina e un aumento del 21% dell'AUC della ciclosporina. **Succo di pompelmo** La lecanidipina non deve essere assunta insieme al succo di pompelmo (vedere il paragrafo 4.3). Come per le altre diidropiridine, la lecanidipina è sensibile all'inibizione metabolica causata dal succo di pompelmo, con un conseguente aumento della sua disponibilità sistemica ed un aumento del suo effetto ipotensivo. **Associazioni che richiedono precauzioni per l'uso** **Alcol** L'assunzione di alcol deve essere evitata in quanto può potenziare l'effetto vasodilatatore dei farmaci antiipertensivi (vedere il paragrafo 4.4). **Substrati di CYP3A4** Cautela deve essere esercitata quando la lecanidipina viene assunta insieme ad altri substrati del CYP3A4, come la terfenadina, l'astemizolo, i farmaci antiaritmici di classe III come l'amiodarone e la chinidina. **Induttori di CYP3A4** La somministrazione concomitante della lecanidipina con induttori del CYP3A4 come i farmaci anticonvulsivanti (es. fenitoina, carbamazepina) e la rifampicina deve essere effettuata con cautela poiché l'effetto antiipertensivo potrebbe essere ridotto e la pressione arteriosa deve essere controllata più frequentemente del solito. **Digossina** In pazienti sottoposti a trattamento cronico con 8-metil digossina, la co-somministrazione di 20 mg di lecanidipina non ha evidenziato alcuna interazione farmacocinetica. Volontari sani trattati con digossina, dopo somministrazione di 20 mg di lecanidipina, hanno mostrato un incremento medio del 33% della Cmax della digossina, mentre l'AUC e la clearance renale non sono state significativamente modificate. È opportuno monitorare attentamente pazienti in concomitante trattamento con la digossina per individuare eventuali segni di tossicità da digossina. **Associazioni da valutare** **Midazolam** Nei volontari anziani, la concomitante somministrazione orale di midazolam 20 mg ha potenziato l'assorbimento della lecanidipina (circa 40%) e ne ha diminuito la velocità di assorbimento (tmax ritardato da 1,75 a 3 ore). Non sono state riportate variazioni nelle concentrazioni del midazolam. **Metoprololo** In caso di co-somministrazione della lecanidipina e del metoprololo – un β-bloccante eliminato principalmente dal fegato – la biodisponibilità del metoprololo è rimasta invariata, mentre quella della lecanidipina si è ridotta del 50%. Questo effetto potrebbe essere dovuto alla riduzione del flusso sanguigno epatico causato dai β-bloccanti, pertanto potrebbe verificarsi anche con altri farmaci di questa classe. Ciononostante, la lecanidipina può essere usata in modo sicuro contemporaneamente ai bloccanti dei recettori β-adrenergici. **Cimetidina** I livelli plasmatici della lecanidipina non subiscono variazioni significative nei pazienti in trattamento concomitante con 800 mg di cimetidina al giorno, tuttavia è necessario prestare attenzione in caso di dosi superiori, in quanto possono verificarsi aumenti sia della biodisponibilità della lecanidipina che del suo effetto ipotensivo. **Fluoxetina** Uno studio sull'interazione con fluoxetina (un inibitore di CYP2D6 e CYP3A4), condotto in volontari sani dell'età di 65 ± 7 anni (media ± d.s.), non ha mostrato alcuna variazione clinicamente rilevante delle proprietà farmacocinetiche della lecanidipina. **Simvastatina** Durante la ripetuta co-somministrazione di una dose di 20 mg di lecanidipina e di 40 mg di simvastatina, l'AUC della lecanidipina non ha riportato variazioni significative, mentre la AUC di simvastatina è aumentata del 56% e quella del suo principale metabolita attivo, il β-idrossiacido, del 28%. È improbabile che tali variazioni comportino una rilevanza clinica. Non è prevista alcuna interazione in caso di somministrazione della lecanidipina al mattino e della simvastatina alla sera, come indicato per questo farmaco. **Warfarin** La co-somministrazione di 20 mg della lecanidipina assunta da volontari sani a digiuno non altera la farmacocinetica del warfarin. **4.6 Gravidanza e allattamento** **Gravidanza** **Enalapril** L'uso degli ACE-inibitori (enalapril) non è raccomandato durante il primo trimestre di gravidanza (vedere il paragrafo 4.4). L'uso degli ACE-inibitori (enalapril) è controindicato durante il secondo e il terzo trimestre di gravidanza (vedere i paragrafi 4.3 e 4.4). Non sono disponibili prove epidemiologiche definitive sul rischio di teratogenesi a seguito dell'esposizione agli ACE-inibitori durante il primo trimestre di gravidanza; tuttavia, non è possibile escludere un lieve aumento del rischio. A meno che la somministrazione di ACE-inibitori non sia considerata essenziale, le pazienti che stanno pianificando una gravidanza dovrebbero passare ad un trattamento con farmaci antiipertensivi alternativi, il cui uso risulti sicuro durante la gravidanza. Non appena la gravidanza viene diagnosticata, interrompere immediatamente il trattamento con gli ACE-inibitori e, se necessario, iniziare una terapia alternativa. L'esposizione alla terapia con gli ACE-inibitori durante il secondo e il terzo trimestre induce fetotossicità umana (diminuzione della funzionalità renale, oligoidramnios, ritardo dell'ossificazione cranica) e tossicità neonatale (insufficienza renale, ipotensione, iperkaliemia) (vedere il paragrafo 5.3). Quando si fosse verificata un'esposizione agli ACE-inibitori dopo il secondo trimestre di gravidanza, si raccomanda un controllo ecografico della funzionalità renale e del cranio. I bambini le cui madri hanno assunto gli ACE-inibitori devono essere strettamente monitorati per verificare l'insorgenza di ipotensione (vedere i paragrafi 4.3 e 4.4). **Lercanidipina** Studi condotti su animali trattati con la lecanidipina non hanno mostrato effetti teratogeni, che invece sono stati osservati con l'uso di altri composti diidropiridinici. Non sono disponibili dati clinici relativi ad esposizione alla lecanidipina in gravidanza, pertanto non è raccomandato l'uso in gravidanza o in donne che stanno pianificando una gravidanza. **Associazione enalapril e lecanidipina** Di conseguenza, l'uso di Atover non è raccomandato durante il primo trimestre di gravidanza ed è controindicato dal secondo trimestre di gravidanza in poi. **Allattamento** **Enalapril** Limitati dati di farmacocinetica dimostrano concentrazioni molto basse nel latte materno (vedere paragrafo 5.2). Sebbene queste concentrazioni sembrano essere clinicamente irrilevanti, l'uso di Atover in allattamento non è raccomandato per i neonati pretermine e nelle prime settimane dopo il parto, a causa del rischio ipotetico di effetti cardiovascolari e renali e perché non vi è abbastanza esperienza clinica. Nei neonati più grandi, se ritenuto necessario per la madre, Atover può essere assunto durante l'allattamento, ma in questo caso il neonato deve essere seguito per la possibile comparsa di effetti avversi. **Lercanidipina** L'escrezione della lecanidipina nel latte umano non è nota. **Associazione enalapril e lecanidipina** Di conseguenza, l'uso di Atover non è raccomandato durante l'allattamento. **Fertilità** In alcuni pazienti trattati con calcio-antagonisti sono state riportate variazioni biochimiche reversibili nella testa degli spermatozoi, che potrebbero pregiudicare la fecondazione. A fronte di ripetute fecondazioni in-vitro non riuscite, e in mancanza di altre spiegazioni, è possibile attribuirne la causa ai calcio-antagonisti. **4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari** Sulla base dell'esperienza clinica con Atover ed i suoi componenti, è improbabile una riduzione della capacità di guidare veicoli o di azionare macchinari. Tuttavia, è consigliabile cautela in quanto possono verificarsi sintomi quali capogiri, astenia, stanchezza e in casi rari sonnolenza (vedere il paragrafo 4.8). **4.8 Effetti indesiderati** Gli effetti indesiderati dell'associazione sono simili a quelli osservati a seguito della somministrazione dei singoli componenti. Sulla base di studi clinici controllati con somministrazione di Atover 20 mg/10 mg su 410 pazienti, sono stati riportati gli effetti indesiderati mostrati in tabella. Sono state adottate la classificazione sistemica organica e la convenzione della frequenza secondo MedDRA: molto comune (> 1/10), comune (da ≥1/100 a <1/10), non comune (da ≥1/1000 a <1/100), raro (da ≥ 1/10.000 a < 1/1000), molto raro (<1/10.000), non nota (non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Frequenza	Comune (da ≥1/100 a <1/10)	Non comune (da ≥1/1000 a <1/100)
Classificazione sistemica organica		
Disturbi del sistema immunitario		Angioedema *
Patologie del sistema emolinfopoietico		Trombocitopenia
Disturbi del metabolismo e della nutrizione		Ipertrigliceridemia*
Disturbi psichiatrici		Ansia*
Patologie del sistema nervoso	Cefalea, capogiri (inclusi capogiri posturali)	
Patologie cardiache		Palpitazioni
Patologie vascolari	Vampate di calore	Ipotensione*
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Tosse	Dolore faringo-laringeo*
Patologie gastrointestinali		Dolore addominale Stipsi* Dispepsia* Nausea* Disturbi alla lingua*
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		Eritema* Eruzioni cutanee*
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo		Artralgia*
Patologie renali e urinarie		Nicturia*
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Edema periferico	Astenia Stanchezza Sensazione di calore*
Esami diagnostici		Aumento di ALT Aumento di AST
Nota: * in 1 solo paziente		

Informazioni aggiuntive sui singoli componenti. **Enalapril** Gli effetti indesiderati riportati per l'enalapril sono: **Patologie del sistema emolinfopoietico**: Non comune: anemia (comprese le forme aplastiche ed emolitiche) Raro: neutropenia, trombocitopenia, agranulocitosi, insufficienza midollare, pancitopenia, linfadenopatia **Disturbi del sistema immunitario**: Comune: ipersensibilità, angioedema: sono stati riportati casi di edema angioneurotico al volto, estremità, labbra, lingua, glottide e/o laringe (vedere il paragrafo 4.4) Raro: patologie autoimmuni **Disturbi del metabolismo e della nutrizione**: Non comune: ipoglicemia (vedere il paragrafo 4.4), anoressia **Disturbi psichiatrici**: Comune: depressione Non comune: stato confusionale, sonnolenza, insonnia, nervosismo Raro: sogni anomali, disturbi del sonno **Patologie del sistema nervoso**: Molto comune: capogiri Comune: cefalea Non comune: parestesia **Patologie dell'occhio**: Molto comune: visione offuscata **Patologie dell'orecchio e del labirinto**: Non comune: vertigini, tinnito **Patologie cardiache**: Comune: infarto miocardico, probabilmente a seguito di eccessiva ipotensione in pazienti ad alto rischio (vedere il paragrafo 4.4), aritmia, angina pectoris, tachicardia Non comune: palpitazioni **Patologie vascolari**: Comune: ipotensione, sincope, incidente cerebrovascolare, probabilmente a seguito di eccessiva ipotensione in pazienti ad alto rischio (vedere il paragrafo 4.4) Non comune: vampate di calore, ipotensione ortostatica Raro: fenomeno di Raynaud **Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche**: Molto comune: tosse Comune: dispnea Non comune: rinorrea, dolore faringolaringeo e disfonia, broncospasmo/asma Raro: infiltrati polmonari, rinite, alveolite allergica/polmonite eosinofila **Patologie gastrointestinali**: Molto comune: nausea Comune: diarrea, dolore addominale, disgeusia Non comune: ileo, pancreatite, vomito, dispepsia, stipsi, disturbi gastrici, secchezza delle fauci, ulcera peptica Raro: stomatite, stomatite aftosa, glossite Molto raro: angioedema intestinale **Patologie epatobiliari**: Raro: insufficienza epatica, epatite, sia essa epatite colestatica o necrosi epatica, colestasi (compreso ittero) **Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo**: Comune: eruzioni cutanee Non comune: iperidrosi, prurito, orticaria, alopecia Raro: eritema multiforme, sindrome di Stevens-Johnson, dermatite esfoliativa, necrolisi epidermica tossica, pemfigo. È stato riportato un complesso sintomatologico che può includere alcune o tutte le seguenti condizioni: febbre, sierosite, vasculite, mialgia/miosite, artralgia/artrite, positività per gli anticorpi antinucleo (ANA), elevata velocità di eritrosedimentazione (VES), eosinofilia e leucocitosi. Possibilità di comparsa di eruzioni cutanee, fotosensibilità o altre manifestazioni dermatologiche. **Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo**: Non comune: spasmi muscolari **Patologie renali e urinarie**: Non comune: compromissione della funzionalità renale, insufficienza renale, proteinuria Raro: oliguria **Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella**: Non comune: disfunzione erettile Raro: ginecomastia **Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione**: Molto comune: astenia Comune: stanchezza, dolore al petto Non comune: malessere **Esami diagnostici**: Comune: iperkaliemia, aumento della creatinemia Non comune: aumento dell'uremia, iponatremia Raro: diminuzione dell'emoglobina, diminuzione dell'ematocrito, aumento degli enzimi epatici, aumento della bilirubinemia. **Lercanidipina** Reazioni avverse si sono osservate in circa 1,8% dei pazienti trattati. Le reazioni avverse al farmaco più comunemente osservate in studi clinici controllati comprendono: cefalea, capogiri, edema periferico, tachicardia, palpitazioni e vampate di calore, ognuna delle quali si è verificata in meno dell'1% dei pazienti. **Disturbi del sistema immunitario**: Molto raro: ipersensibilità **Disturbi psichiatrici**: Raro: sonnolenza **Patologie del sistema nervoso**: Non comune: cefalea, capogiri **Patologie cardiache**: Non comune: tachicardia, palpitazioni Raro: angina pectoris **Patologie vascolari**: Non comune: vampate di calore Molto raro: sincope **Patologie gastroentericali**: Raro: nausea, dispepsia, diarrea, dolore addominale, vomito **Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo**: Raro: eruzioni cutanee **Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo**: Raro: mialgia **Patologie renali e urinarie**: Raro: poliuria **Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione**: Non comune: edema periferico Raro: astenia, stanchezza. Segnalazioni spontanee ricevute nel corso dell'esperienza post-marketing hanno riportato molto raramente (<1/10.000) le seguenti reazioni avverse: ipertrofia gengivale, aumenti reversibili dei livelli sierici delle transaminasi epatiche, ipotensione, frequenza urinaria e dolore toracico. Alcune diidropiridine possono raramente causare dolore precordiale localizzato o angina pectoris. Molto raramente, in pazienti con angina pectoris pre-esistente, potrebbe verificarsi un aumento della frequenza, durata o gravità di questi attacchi. Possono verificarsi casi isolati di infarto miocardico. Non risultano effetti negativi della lecanidipina sulla glicemia o sui livelli dei lipidi sierici. **4.9 Sovradosaggio** Al momento non sono stati riportati casi di sovradosaggio con Atover. I sintomi più probabili del sovradosaggio sono: grave ipotensione, bradicardia, tachicardia riflessa, shock, stupore, disturbi elettrolitici e insufficienza renale. **Trattamento del sovradosaggio**: Il trattamento prevede principalmente l'eliminazione del farmaco ed il ripristino di condizioni cardiovascolari stabili. A seguito dell'ingestione orale, è indicata un'abbondante lavanda gastrica, possibilmente associata a irrigazione intestinale. **Casi di sovra-**

dosaggio da enalapril Sono disponibili dati limitati sul sovradosaggio nell'uomo. **Sintomi:** I sintomi più importanti di sovradosaggio riportati fino ad oggi sono una marcata ipotensione (circa sei ore dopo l'ingestione delle compresse), concomitante con un blocco del sistema renina-angiotensina e stupore. I sintomi associati a sovradosaggio da ACE-inibitori possono comprendere shock circolatorio, disturbi elettrolitici, insufficienza renale, iperventilazione, tachicardia, palpitazioni, bradicardia, capogiri, ansia e tosse. Dopo ingestione di 300 mg e 440 mg di enalapril sono stati riportati livelli sierici di enalaprilato rispettivamente 100 e 200 volte più elevati di quelli osservati normalmente in seguito a dosi terapeutiche. **Trattamento:** Il trattamento raccomandato per il sovradosaggio è l'infusione endovenosa di soluzione salina. In presenza di ipotensione, il paziente deve essere messo in posizione anti-shock. Se disponibile, si può anche prendere in considerazione il trattamento con infusione di angiotensina II e/o catecolamine per via endovenosa. Se l'ingestione delle compresse è recente, si devono adottare misure adeguate all'eliminazione dell'enalapril maleato (es. induzione del vomito, lavanda gastrica, somministrazione di assorbenti o solfato di sodio). L'enalaprilato può essere rimosso dalla circolazione tramite emodialisi (vedere il paragrafo 4.4). L'applicazione di pacemaker è indicata in caso di bradicardia resistente alla terapia. Monitorare continuamente i segni vitali, gli elettroliti sierici e la creatinina. **Casi di sovradosaggio da lercanidipina Sintomi:** Come per le altre diidropiridine, il sovradosaggio può causare un'eccessiva vasodilatazione periferica con marcata ipotensione e tachicardia riflessa. Nell'esperienza post-marketing, sono stati riportati tre casi di sovradosaggio (150 mg, 280 mg e 800 mg di lercanidipina sono stati rispettivamente ingeriti a scopo suicida). Il primo paziente ha mostrato sonnolenza. Il secondo paziente ha sviluppato shock cardiogeno con grave ischemia miocardica e lieve insufficienza renale. Il terzo paziente ha sviluppato vomito e ipotensione. Tutti i casi si sono risolti senza conseguenze. **Trattamento:** Nei casi sopra menzionati, il trattamento è consistito rispettivamente in: lavanda gastrica; elevate dosi di catecolamine, furosemide, digitale e plasma expanders per via parenterale; carbone attivo, lassativi e dopamina per via endovenosa. In caso di grave ipotensione, bradicardia e perdita di coscienza, può rendersi necessario il supporto cardiovascolare tramite atropina per via endovenosa allo scopo di contrastare la bradicardia. Data la prolungata azione farmacologica della lercanidipina, lo stato cardiovascolare dei pazienti che hanno assunto un sovradosaggio deve essere monitorato per almeno 24 ore. Non vi sono informazioni sulla utilità della dialisi. Poiché il farmaco è altamente lipofilo, è molto improbabile che i livelli plasmatici siano indicativi della durata della fase di rischio. La dialisi può non essere efficace. **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE 5.1 Proprietà farmacodinamiche** Categoria farmacoterapeutica: ACE-inibitori e calcio-antagonisti: enalapril e lercanidipina. Codice ATC: C09BB02. Atover 20 mg/10 mg è un'associazione fissa di un ACE-inibitore (enalapril 20 mg) ed un calcio-antagonista (lercanidipina 10 mg). In uno studio clinico di fase III condotto in doppio cieco in 327 pazienti non adeguatamente controllati da una monoterapia con enalapril 20 mg (pressione arteriosa diastolica in posizione seduta 95-114 mmHg e pressione arteriosa sistolica 140-189 mmHg), i pazienti trattati con enalapril 20 mg/lercanidipina 10 mg hanno ottenuto una riduzione della pressione arteriosa sistolica e diastolica significativamente superiore rispetto a quella osservata nei pazienti rimasti in monoterapia: i valori misurati a 24 ore dall'ultima somministrazione sono stati rispettivamente -9,8 vs -6,7 mmHg (p=0.013) per la PAS e -9,2 vs -7,5 mmHg (p=0.015) per la PAD. Non è risultata superiore in misura statisticamente significativa la percentuale di pazienti che ha risposto al trattamento con la terapia di associazione rispetto alla monoterapia: 53% vs 43% (p=0.076) per la PAD e 41% vs 33% (p=0.116) per la PAS, o la percentuale di pazienti con pressione normalizzata: 48% vs 37% (p=0.055) per la PAD e 33% vs 28% (p=0.325) per la PAS. Non sono stati effettuati studi di confronto vs enalapril 20 mg/lercanidipina 20 mg. L'enalapril maleato è il sale maleato dell'enalapril, un derivato di due aminoacidi, la L-alanina e la L-prolina. L'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE) è una peptidil dipeptidasi che catalizza la conversione dell'angiotensina I nella sostanza ad azione pressoria, angiotensina II. Dopo l'assorbimento, l'enalapril viene idrolizzato ad enalaprilato, che inibisce l'ACE. L'inibizione dell'ACE dà luogo ad una diminuzione dei livelli plasmatici di angiotensina II, con un aumento dell'attività reninica plasmatica (dovuto alla rimozione del feedback negativo esercitato sul rilascio della renina) ed una diminuzione della secrezione di aldosterone. Poiché l'ACE è identico alla chininasi II, l'enalapril può anche inibire la degradazione della bradichinina, un potente peptide vasodilatatore. Tuttavia, il ruolo di questo meccanismo negli effetti terapeutici dell'enalapril non è ancora noto. Sebbene il meccanismo secondo cui l'enalapril abbassa la pressione arteriosa viene primariamente attribuito alla soppressione del sistema renina-angiotensina-aldosterone, l'enalapril produce effetti antiipertensivi anche in pazienti con ridotti livelli di renina. La somministrazione di enalapril a pazienti ipertesi produce una riduzione della pressione arteriosa sia in clinostatismo che ortostatismo, senza un significativo aumento della frequenza cardiaca. L'ipotensione ortostatica sintomatica è rara. In alcuni pazienti possono essere necessarie alcune settimane di trattamento prima di ottenere un controllo ottimale della pressione arteriosa. L'interruzione improvvisa dell'enalapril non è associata ad un rapido aumento della pressione arteriosa. L'efficacia dell'inibizione dell'attività ACE inizia normalmente dalle 2 alle 4 ore dopo somministrazione orale di una singola dose di enalapril. L'inizio dell'attività antiipertensiva si osserva di solito dopo un'ora e la massima attività viene raggiunta entro 4-6 ore dalla somministrazione. La durata dell'effetto dipende dalla dose; tuttavia, alla dose raccomandata, gli effetti emodinamici ed antiipertensivi persistono per almeno 24 ore. Da studi emodinamici condotti in pazienti con ipertensione essenziale, è emerso che la riduzione della pressione arteriosa è associata ad una riduzione delle resistenze arteriose periferiche, con aumento della portata cardiaca e nessuna o minima variazione della frequenza cardiaca. Dopo la somministrazione di enalapril si è verificato un aumento del flusso ematico renale, mentre la velocità di filtrazione glomerulare è rimasta invariata. Non sono comparsi segni di ritenzione idrica o sodica. Tuttavia, nei pazienti con ridotta velocità di filtrazione glomerulare prima del trattamento, tale velocità è generalmente aumentata. In studi clinici a breve termine condotti in pazienti diabetici e non diabetici nefropatici, dopo la somministrazione di enalapril sono state osservate diminuzioni dell'albuminuria, dell'escrezione urinaria di IgG e della proteinuria totale. La lercanidipina è un calcio-antagonista del gruppo delle diidropiridine ed inibisce il flusso del calcio attraverso la membrana cellulare della muscolatura liscia e cardiaca. Il meccanismo della sua azione antiipertensiva è dovuto ad un effetto rilassante diretto sulla muscolatura liscia vascolare, con conseguente riduzione delle resistenze periferiche totali. Grazie all'elevato coefficiente di ripartizione nella membrana, la lercanidipina è dotata di un'attività antiipertensiva prolungata e non provoca effetti inotropi negativi a fronte della sua elevata selettività vascolare. Poiché la vasodilatazione indotta dalla lercanidipina avviene in maniera graduale, soltanto raramente nei pazienti ipertesi si è verificata ipotensione acuta con tachicardia riflessa. Come per altre 1,4-diidropiridine asimmetriche, l'attività antiipertensiva della lercanidipina è dovuta principalmente al suo enantiomero (S). **5.2 Proprietà farmacocinetiche** Non sono state osservate interazioni farmacocinetiche durante la somministrazione concomitante di enalapril e lercanidipina. **Proprietà farmacocinetiche dell'enalapril** **Assorbimento** L'enalapril per via orale è assorbito rapidamente ed il picco di concentrazione sierica viene raggiunto entro un'ora dalla somministrazione. Sulla base della quantità escreta con le urine, la percentuale di assorbimento dell'enalapril dall'enalapril maleato orale è approssimativamente del 60%. L'assorbimento dell'enalapril orale non viene influenzato dalla presenza di cibo nel tratto gastrointestinale. **Distribuzione** Dopo l'assorbimento, l'enalapril orale viene rapidamente e ampiamente idrolizzato ad enalaprilato, un potente inibitore dell'enzima di conversione dell'angiotensina. Il picco di concentrazione sierica dell'enalaprilato si ha dalle 3 alle 4 ore dopo una dose orale di enalapril maleato. L'emivita effettiva di accumulo dell'enalapril a seguito di concentrazioni di enalaprilato è stata raggiunta dopo quattro giorni di trattamento. Nell'intervallo di concentrazioni rilevanti dal punto di vista terapeutico, il legame dell'enalapril alle proteine plasmatiche umane non supera il 60%. **Biotrasformazione** Oltre alla conversione in enalaprilato, non vi sono prove significative di metabolismo dell'enalapril. **Eliminazione** L'enalaprilato viene eliminato principalmente per via renale. I principali componenti nelle urine sono l'enalaprilato, che rappresenta il 40% della dose, e l'enalapril immutato (circa il 20%). **Insufficienza renale** L'esposizione all'enalapril e all'enalaprilato aumenta nei pazienti affetti da insufficienza renale. Nei pazienti con lieve-moderata insufficienza renale (clearance della creatinina 40-60 ml/min), l'AUC allo stato stazionario dell'enalaprilato è risultato circa due volte superiore rispetto a quella di pazienti con normale funzionalità renale dopo la somministrazione di 5 mg una volta al giorno. In presenza di grave insufficienza renale (clearance della creatinina <30 ml/min), l'AUC è aumentata di circa 8 volte. A questi livelli di insufficienza renale, l'emivita effettiva dell'enalaprilato dopo dosi multiple di enalapril maleato viene prolungata ed aumenta il tempo di raggiungimento dello stato stazionario (vedere il paragrafo 4.2). L'enalaprilato può essere rimosso dal circolo generale mediante emodialisi. La clearance di dialisi è di 62 ml/min. **Allattamento** Dopo una singola dose orale di 20 mg somministrata dopo il parto a cinque donne, il picco plasmatico medio di enalapril nel latte era 1,7 µg/l (range 0,54-5,9

µg/l) tra le 4 e 6 ore dopo la somministrazione. Il picco plasmatico medio di enalaprilato era 1,7 µg/l (range da 1,2 a 2,3 µg/l); i picchi si sono verificati in momenti diversi durante le 24 ore. Utilizzando i dati dei livelli di picco nel latte, l'assunzione massima stimata di un neonato allattato esclusivamente al seno sarebbe pari a circa lo 0,16% della dose materna aggiustata al peso. Una donna che assume enalapril alla dose di 10 mg al giorno per via orale per 11 mesi ha un picco plasmatico di enalapril nel latte di 2 µg/l 4 ore dopo la somministrazione e un picco plasmatico di enalaprilato di 0,75 µg/l circa 9 ore dopo la somministrazione. La quantità totale di enalapril ed enalaprilato rilevata nel latte durante le 24 ore è stata 1,44 µg/l e 0,63 µg/l rispettivamente. I livelli di enalaprilato nel latte non erano rilevabili (<0,2 µg/l) 4 ore dopo una singola dose da 5 mg di enalapril in una madre e 10 mg in due madri; i livelli di enalapril non sono stati determinati. **Proprietà farmacocinetiche della lercanidipina** **Assorbimento** La lercanidipina viene completamente assorbita dopo somministrazione orale e il picco plasmatico si raggiunge dopo circa 1,5 - 3 ore. I due enantiomeri della lercanidipina mostrano un profilo dei livelli plasmatici simile: il tempo necessario per ottenere la massima concentrazione plasmatica è identico, la concentrazione massima plasmatica e l'AUC sono, in media, 1,2 volte più elevate per l'enantiomero (S). L'emivita di eliminazione dei due enantiomeri è essenzialmente la stessa. Non è stata osservata interconversione "in vivo" degli enantiomeri. A causa dell'elevato metabolismo di primo passaggio, la biodisponibilità assoluta della lercanidipina, somministrata per via orale a pazienti a stomaco pieno è di circa il 10%; si riduce ad un terzo quando somministrata a volontari sani a digiuno. La disponibilità orale della lercanidipina aumenta di 4 volte quando assunta fino a 2 ore dopo un pasto ad elevato contenuto di grassi. Pertanto, il farmaco va assunto prima dei pasti. **Distribuzione** La distribuzione dal plasma ai tessuti e agli organi è rapida ed ampia. Il grado di legame della lercanidipina alle proteine plasmatiche supera il 98%. Nei pazienti affetti da gravi disfunzioni renali o epatiche, i livelli proteici nel plasma sono ridotti e la frazione libera del farmaco potrebbe aumentare. **Biotrasformazione** La lercanidipina viene largamente metabolizzata da CYP3A4; il farmaco non è stato riscontrato nelle urine o nelle feci. Esso viene principalmente convertito in metaboliti inattivi e circa il 50% della dose viene eliminata nelle urine. Esperimenti "in vitro" con microsomi di fegato umano hanno dimostrato che la lercanidipina esercita una modesta inibizione dei due enzimi CYP3A4 e CYP2D6 a concentrazioni 160 e 40 volte più elevate di quelle raggiunte al picco nel plasma dopo somministrazione di una dose di 20 mg. Inoltre, gli studi di interazione nell'uomo hanno mostrato che la lercanidipina non modifica i livelli plasmatici del midazolam, un tipico substrato di CYP3A4, o del metoprololo, un tipico substrato di CYP2D6. Per tale motivo, alle dosi terapeutiche non è previsto che la lercanidipina inibisca la biotrasformazione di farmaci metabolizzati da CYP3A4 o CYP2D6. **Eliminazione** L'eliminazione avviene essenzialmente mediante biotrasformazione. È stata calcolata un'emivita di eliminazione terminale media di 8-10 ore e, a causa dell'elevato legame alle membrane lipidiche, l'attività terapeutica ha una durata di 24 ore. Non è stato riscontrato accumulo dopo somministrazioni ripetute. **Linearità/non-linearità** La somministrazione orale di lercanidipina porta a livelli plasmatici non direttamente proporzionali alla dose (cinetica non lineare). Dopo 10, 20 o 40 mg, sono state osservate concentrazioni plasmatiche di picco in rapporto di 1:3:8 e AUC in rapporto di 1:4:18, che indicano una saturazione progressiva del metabolismo di primo passaggio. Conseguentemente, la disponibilità aumenta con l'aumento della dose. **Informazioni aggiuntive su popolazioni speciali** Nei pazienti anziani e nei pazienti affetti da lieve-moderata insufficienza renale o epatica, il comportamento farmacocinetico della lercanidipina si è rivelato simile a quello osservato nella popolazione generale dei pazienti. Nei pazienti affetti da grave insufficienza renale o in pazienti dializzati sono stati riscontrati livelli più elevati del farmaco (circa 70%). In pazienti con insufficienza epatica da moderata a grave, è probabile un aumento della biodisponibilità sistemica della lercanidipina in quanto il farmaco viene di norma ampiamente metabolizzato nel fegato. **5.3 Dati preclinici di sicurezza** **Associazione enalapril-lercanidipina** La potenziale tossicità dell'associazione fissa enalapril e lercanidipina è stata studiata nei ratti dopo somministrazione orale per 3 mesi e in due test di genotossicità. L'associazione non ha modificato il profilo tossicologico dei singoli componenti. Per i due componenti (enalapril e lercanidipina), sono disponibili i seguenti dati. **Enalapril** Dati preclinici non hanno mostrato alcun rischio particolare per l'uomo sulla base di studi convenzionali su sicurezza farmacologica, tossicità a dosi ripetute, genotossicità e potenziale cancerogeno. Studi sulla tossicità riproduttiva indicano che l'enalapril ha dimostrato di non avere effetti sulla fertilità e sulle funzioni riproduttive nei ratti e di non sviluppare alcun effetto teratogeno. Uno studio condotto su femmine di ratti, cui sono state somministrate dosi prima dell'accoppiamento e durante la gestazione, ha mostrato una maggiore mortalità dei piccoli ratti durante l'allattamento. Il composto attraversa la placenta e viene escreto nel latte. La categoria degli ACE-inibitori ha mostrato di indurre effetti avversi sullo sviluppo fetale finale, con conseguente morte fetale ed effetti congeniti, in particolare a carico del cranio. Sono stati inoltre riportati casi di fetotossicità, ritardo della crescita intrauterina e pervietà del dotto arterioso. Queste anomalie dello sviluppo vengono parzialmente attribuite ad un'azione diretta degli ACE-inibitori sul sistema renina-angiotensina del feto e in parte all'ischemia dovuta a ipotensione materna, nonché a diminuzioni del flusso sanguigno fetale-placentare e del passaggio di ossigeno/sostanze nutritive al feto. **Lercanidipina** Gli effetti importanti osservati negli studi a lungo termine su ratti e cani sono stati correlati, direttamente o indirettamente, agli effetti noti di dosi elevate di Ca-antagonisti, che riflettono principalmente un'esagerata attività farmacodinamica. La lercanidipina non è genotossica e ha dimostrato di non possedere alcun potenziale cancerogeno. Il trattamento con la lercanidipina non ha prodotto effetti sulla fertilità o sulle funzioni riproduttive generiche nei ratti, tuttavia, se somministrata a dosi elevate, ha indotto perdite pre- e post-impianto ed ha ritardato lo sviluppo fetale. Non sono emerse prove di teratogenesi nei ratti e nei conigli, ma altre diidropiridine hanno mostrato effetti teratogeni negli animali. Se somministrata a dosi elevate (12 mg/kg/die) durante il travaglio, la lercanidipina ha indotto distocia. La distribuzione della lercanidipina e/o dei suoi metaboliti negli animali gravidi e la loro escrezione nel latte materno non sono state valutate. **6. INFORMAZIONI FARMACOTECNICHE 6.1 Elenco degli eccipienti** Nucleo: lattosio monoidrato, cellulosa microcristallina, sodio carbossimetilamido, povidone, sodio idrogeno carbonato, magnesio stearato. **Film di rivestimento:** ipromellosa, titanio diossido (E171), talco, macrogol 6000, giallo chinolina (E104), ferro ossido giallo (E172). **6.2 Incompatibilità** Non applicabile. **6.3 Periodo di validità** 2 anni. **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione** Conservare nella confezione originale per tenerlo al riparo dalla luce e dall'umidità. Non conservare a temperatura superiore ai 25°C. **6.5 Natura e contenuto del contenitore** Blister in poliamide-alluminio-PVC/alluminio. Confezioni da 7, 14, 28, 30, 35, 42, 50, 56, 90, 98 e 100 compresse. È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate. **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** RECORDATI Industria Chimica e Farmaceutica S.p.A. - Via Matteo Civitali 1 - 20140 Milano.

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

Atover 20 mg/10 mg compresse rivestite con film - 7 compresse AIC n. 038576120/M

Atover 20 mg/10 mg compresse rivestite con film - 14 compresse AIC n. 038576132/M

Atover 20 mg/10 mg compresse rivestite con film - 28 compresse AIC n. 038576144/M

Atover 20 mg/10 mg compresse rivestite con film - 30 compresse AIC n. 038576157/M

Atover 20 mg/10 mg compresse rivestite con film - 35 compresse AIC n. 038576169/M

Atover 20 mg/10 mg compresse rivestite con film - 42 compresse AIC n. 038576171/M

Atover 20 mg/10 mg compresse rivestite con film - 50 compresse AIC n. 038576183/M

Atover 20 mg/10 mg compresse rivestite con film - 56 compresse AIC n. 038576195/M

Atover 20 mg/10 mg compresse rivestite con film - 90 compresse AIC n. 038576207/M

Atover 20 mg/10 mg compresse rivestite con film - 98 compresse AIC n. 038576219/M

Atover 20 mg/10 mg compresse rivestite con film - 100 compresse AIC n. 038576221/M

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE 12.02.2009

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO Maggio 2011

Classe A/RR

€15,04

Prezzo soggetto a possibili variazioni.



ATOVER[®]

enalapril maleato/lercanidipina cloridrato



Cod. 42186

Dep. AIFA 20/06/2013

IL VALORE DELLA PROTEZIONE



dall'IPERTENSIONE⁽¹⁾
dal DANNO D'ORGANO⁽²⁾
nel PAZIENTE COMPLICATO⁽³⁾

1. Puig JG et al, J Hum Hypertens. 2007; 21 (12):917-24
2. Tocci G et al, Expert Rev Cardiovasc Ther. 2009; 7 (2):115-23
3. Agrawal R et al, J Hypertens. 2006 Jan; 24 (1):185-92

 **Polifarma**


Su licenza di RECORDATI