

FARMACOVIGILANZA news

12/13



Editoriale

Si scrive quest'editoriale in un periodo in cui basta entrare in qualsiasi supermercato per vedere esposta l'avvertenza circa la presenza di prodotti vegetali che potrebbero scatenare, in soggetti predisposti, crisi emolitiche acute. Si tratta spesso di indicazioni incomplete o fuorvianti che non aiutano il consumatore a farsi un'idea precisa sui rischi. Ma noi, da bravi addetti ai lavori, disdegnamo tali avvertenze perché tanto sappiamo benissimo di cosa si sta parlando, fa parte del nostro bagaglio culturale. Anzi, lo sanno tutti. Basta perfino andare in Internet, inserire la parola chiave "favismo", ed ecco apparire una lunga lista di informazioni. Tuttavia proviamo un attimo a riflettere su ciò che ad esempio ci dice il primo sito della lista trovata da "Google": "...La crisi è scatenata quando il soggetto fabico assume (o inala i vapori di) fave, piselli, *Verbena hybrida*, altri particolari vegetali, sostanze (naftalina, trinitrotoluene) o alcuni farmaci (antipiretici e analgesici, antimalarici, sulfamidici, salicilici, cloramfenicolo, alcuni chemioterapici, chinidina, menadione, blu di metilene ecc.). Tutte queste sostanze inibiscono l'attività dell'enzima, aggravando una situazione già carente di per sé..."

Ecco che le nostre certezze iniziano ad indebolirsi, soprattutto nel vedere tra le possibili cause scatenanti i piselli (ma non erano solo le fave?) e addirittura la *Verbena hybrida* ed "altri particolari vegetali".

Quanto detto serve ad introdurre due concetti: primo, che una sostanza di origine vegetale può, come qualsiasi altra introdotta nel nostro organismo, determinare la comparsa di effetti diversi da quelli attesi. Secondo, che la conoscenza media della classe medica rispetto a erbe medicinali e principi attivi vegetali è piuttosto scarsa, a causa di un tipo di formazione da questo punto di vista largamente inadeguato.

Purtroppo questi due fattori si inseriscono in un momento storico in cui il ricorso a sostanze di origine vegetale a scopo salutistico è sempre più massiccio, dettato dall'idea, spesso fuorviante, che "naturale" sia sinonimo di innocuo.

segue in ultima pagina

In questo numero:

2 Sorveglianza delle reazioni avverse nei prodotti a base di piante officinali

6 Reazioni avverse da fitoterapici

8 Interazione tra farmaci e "altri" prodotti

10 Fitosorveglianza: conoscere le variabili per una segnalazione efficace

13 I fitoterapici in Europa. La nuova Direttiva

14 Linee guida

15 Uso dei fitoterapici in gravidanza e durante l'allattamento

Sorveglianza delle reazioni avverse nei prodotti a base di piante officinali

Introduzione

I prodotti genericamente identificati come “prodotti erboristici”, “fitoterapici” o più genericamente “prodotti a base di erbe officinali” contengono piante medicinali, loro derivati e costituenti chimici dotati di attività biologica.

A livello di opinione pubblica e, talvolta, anche tra gli operatori del settore, è diffusa l’idea che le erbe medicinali siano sostanzialmente innocue e, pertanto, vengono abitualmente utilizzate come forma di automedicazione, spesso senza informare il medico curante. Questo aumenta i rischi di possibili interazioni con farmaci di sintesi, reazioni allergiche, ecc.

In particolare, tali prodotti possono presentare una loro specifica attività farmaco-tossicologica e interagire con farmaci di sintesi potenziandone o riducendone gli effetti previsti. Numerose sono le segnalazioni riportate nella letteratura scientifica a questo proposito¹⁻³.

Controindicazioni specifiche possono essere rappresentate da malattie organiche, pregresse o in atto (ad esempio, ulcera peptica, ipertensione, insufficienza renale o epatica) o interventi chirurgici (gastroresezione, ecc.) che, modificando la farmacocinetica delle sostanze stesse, possono aumentare i rischi di effetti collaterali.

In questo contesto è importante sottolineare il frequente ricorso a “rimedi naturali” anche in corso di gravidanza e allattamento allo scopo di evitare farmaci di sintesi, inseguendo un’idea che erroneamente associa i prodotti erboristici ad una maggiore sicurezza. Infatti, anche quando tali prodotti vengono utilizzati con le modalità più opportune, possono comunque verificarsi reazioni non desiderate, dovute alla qualità del prodotto utilizzato (residui di fitofarmaci, metalli pesanti, purezza degli estratti, variabilità dei principi attivi, ecc).

I pochi dati italiani e internazionali sulla diffusione di prodotti di origine naturale ci dicono che il ricorso a tali rimedi è rilevante in termini di consumi ed è in costante aumento⁴⁻⁷.

Obiettivo

Nell’ambito del progetto nazionale sulle “Terapie non Convenzionali” coordinato dall’Istituto Superiore di Sa-

nità, è stato condotto, in accordo con la Direzione Generale dei Medicinali e dei Dispositivi Medici del Ministero della Salute (oggi Agenzia Italiana del Farmaco), uno studio pilota sulla sorveglianza delle reazioni avverse da prodotti a base di erbe; obiettivo generale era quello di migliorare la conoscenza sulle reazioni avverse a prodotti a base di piante officinali.

In particolare lo studio si prefiggeva di:

- sensibilizzare gli operatori sanitari sull’utilizzo di erbe medicinali da parte dei loro pazienti, includendo nell’anamnesi farmacologica anche domande sull’uso di prodotti naturali;
- sensibilizzare gli utilizzatori ad un corretto impiego delle erbe medicinali.

Metodi

Le segnalazioni sono state effettuate, tramite una scheda creata appositamente per lo studio, da chiunque avesse osservato una reazione avversa da tali prodotti e inviate via fax all’Istituto Superiore di Sanità. La scheda (si veda a pagina 7), molto simile a quella utilizzata per la segnalazione spontanea delle reazioni avverse da farmaci, è scaricabile in formato PDF dal sito www.epicentro.iss.it.

Risultati

Dall’inizio del progetto (aprile 2002) a gennaio 2005 sono pervenute 124 segnalazioni. L’età media dei pazienti per i quali ci sono state segnalazioni è stata di 41 anni (45 per le donne e 33 per gli uomini), e la percentuale di donne sul totale delle segnalazioni è risultato del 70%. Per quanto riguarda la gravità, l’ospedalizzazione è stata riportata nel 65% delle segnalazioni e nel 10% era segnalato pericolo di vita. La risoluzione completa della reazione è stata riportata nel 77% dei casi e una risoluzione con postumi nel 6%. Un *dechallenge* positivo, ossia il miglioramento dell’evento in seguito alla sospensione del prodotto, si è verificato in quasi il 70% delle reazioni mentre un *rechallenge* positivo, cioè la ricomparsa dei sintomi alla ripresa del prodotto, nel 12%. Per quanto riguarda la relazione di causalità tra assunzione del prodotto e reazione avversa questa è stata definita come



“certa” nel 31% dei casi e “probabile” nel 45% delle segnalazioni.

Le 124 segnalazioni sono relative a 128 eventi avversi. Per quanto riguarda il tipo di eventi segnalati (Tabella 1), così come per i farmaci convenzionali, ai primi posti troviamo eventi dermatologici, cardio-vascolari, neurologici e gastrointestinali; da sottolineare che tra questi ultimi, che corrispondono a 23 eventi avversi, sono state riportate 8 epatiti. Nell’ambito delle reazioni avverse ostetrico/ginecologiche sono state riportate 2 emorragie e 6 aborti o morti perinatali. Sono stati infine segnalati 2 eventi di rabdiomiolisi.

TABELLA 1- TIPO DI EVENTI AVVERSI SEGNALATI

Tipologia	Percentuale
Dermatologici	31%
Cardio-Vascolari	13%
Neurologici	15%
Gastrointestinali	18%
Respiratori	9%
Ostetrici/ginecologici	3%
Ematologici	3%
Metabolici	2%

Le reazioni sono state attribuite a 106 diversi prodotti; principalmente erboristici (33%), preparazioni galeniche (19%) e integratori alimentari (19%). Sono stati indicati anche 11 medicinali, definiti sulle confezioni come omeopatici, anche se in realtà si trattava di prodotti composti che contenevano dosi ponderali di diverse sostanze. Metà delle segnalazioni sono state inviate da medici o-

spedalieri, il 20% da medici di medicina generale, il 14% da farmacisti. Un certo numero di segnalazioni (9%) sono state inviate anche da erboristi. Infine, un paio le segnalazioni pervenute dai pazienti.

Le indicazioni per le quali sono stati usati i prodotti sono principalmente: disturbi psico-fisici (quali insonnia, astenia, ansia, depressione), infezioni delle alte vie respiratorie, disturbi gastrointestinali, problemi dermatologici, trattamento del dolore e come dimagranti per migliorare l’estetica o genericamente come immunostimolanti.

Tra le segnalazioni raccolte attraverso lo studio, appaiono interessanti 10 segnalazioni (8%) che hanno riguardato prodotti a base di propoli. In particolare, 9 delle 10 segnalazioni erano reazioni di tipo allergico. In Tabella 2 sono descritti in dettaglio i 9 casi. Da notare che 4 pazienti hanno dichiarato atopìa o allergia non specificata, che sembrano essere condizioni predisponenti per le reazioni osservate. D’altra parte è nota l’allergenicità delle sostanze derivate dalle api^{8,9}.

Un’altra segnalazione ha riguardato la rabdomiolisi da Guggul, (estratto della *Commiphora mukul*), un prodotto della medicina tradizionale ayurvedica, molto utilizzato per il trattamento dell’ipercolesterolemia. La reazione ha causato l’ospedalizzazione del paziente, un uomo di 55 anni¹⁰. Questo caso estende la preoccupazione sulla rabdomiolisi indotta da farmaci anche ad agenti ipocolesterolemizzanti diversi dalle statine, per le quali questo tipo di reazione indesiderata è ben nota.

Sono stati segnalati due casi di interazione tra *Boswellia* (*Boswellia serrata*) e warfarin in due pazienti di 64 e 73 anni, che assumevano questo prodotto per il trattamento

TABELLA 2. DESCRIZIONE DELLE REAZIONI AVVERSE ALLA PROPOLI

Età	Sesso	Reazione	Gravità/esito	Indicazioni d’uso	Annotazioni*
1 (anno)	M	Eczema atopico impetiginizzato e generalizzato	Ospedalizzazione	Cicatrizzante per ferite e per alleviare il prurito	Dermatite atopica
4	M	Crisi asmatica acuta	Non indicato	Sindrome influenzale	Atopia
5	F	Crisi asmatica acuta	Non indicato	Sindrome influenzale	Atopia
16	M	Eritema polimorfo	Ospedalizzazione	Laringite	Non indicato
30	M	Reazione allergica eritematosa	Ospedalizzazione	Mal di gola	Barbiturici per os (Epilessia)
33	F	Edema della bocca e parestesie alla lingua	Ricovero	Faringite acuta	Gravidanza (15a sett)
43	F	Edema lingua e gola	Non indicato	Afte in bocca	Non indicato
48	F	Ipertensione, edema della lingua, edema delle labbra	Pericolo di vita	Non indicato	Allergia non specificata, rechallenge positivo
57	F	Dispnea	Non indicato	Non indicato	Non indicato

* Condizioni concomitanti predisponenti secondo il segnalatore o annotazioni generali sullo stato del paziente.



del dolore da osteoartrosi. In entrambi i casi si è osservato un innalzamento del tempo di protrombina. Questi due casi sottolineano come si debba prestare attenzione a possibili interazioni tra erbe e farmaci di sintesi.

Tra i casi più gravi è stato segnalato un evento cardiaco manifestatosi con torsione di punta, tachicardia e QT lungo in una paziente di 61 anni che aveva assunto per una cura dimagrante due prodotti galenici contenenti 15 componenti tra cui ma-huang (efedra), fluoxetina, lassativi antrachinonici, piante ad attività diuretica e passiflora. La reazione ha condotto al ricovero ospedaliero e la paziente è stata in pericolo di vita. Riguardo alla fluoxetina esiste sufficiente letteratura per la torsione di punta, ma il dosaggio presente nel prodotto era basso¹¹. L'efedra è stata associata a eventi cardiovascolari quali ipertensione, infarto e *stroke* ed è nota per produrre aritmie anche fatali¹²⁻¹⁴ (vedi box).

Il dosaggio di efedra presente nel prodotto era esageratamente alto. Quindi questa paziente ha assunto una pericolosa associazione di sostanze vegetali e non, tra le quali quella che può più probabilmente essere la causa dell'aritmia è l'efedra. Questo caso pone l'accento sulle preparazioni galeniche, che vengono frequentemente associate alle diete dimagranti e che possono causare seriissimi danni.

Un altro evento molto grave è quello di una paziente di 48 anni che per una banale epigastralgia ha assunto delle tisane preparate da un "erborista amatoriale", secondo "ricette millenarie", ed è stata ricoverata per un'epatite acuta colestatica seguita da trapianto di fegato. Ancora non è chiaro quale possa essere stata la pianta o le piante responsabili di questo evento: sono in corso delle indagini chimiche sui prodotti. Questo tragico caso evidenzia la necessità di informare i pazienti e gli amanti delle cure "naturali" che le terapie a base di questi prodotti non garantiscono l'assenza di rischi e pericoli seri per la salute.

Un numero rilevante di segnalazioni hanno riguardato donne in gravidanza e bambini. Una donna di 42 anni che assumeva in gravidanza un prodotto ayurvedico contenente 17 componenti, per la prevenzione dell'anemia gravidica, ha avuto 3 aborti. È difficile nel caso di aborti spontanei effettuare processi di imputabilità, ma il *rechallenge* ripetuto è un elemento a favore di un'associazione causale.

Il 12 aprile 2004 la Food and Drug Administration ha vietato la vendita di tutti gli integratori dietetici contenenti alcaloidi di efedra, impiegati per aumentare le prestazioni atletiche o per perdere peso¹⁵. L'analisi del profilo di sicurezza, condotta attraverso diverse sperimentazioni cliniche e su segnalazioni post-marketing ha rivelato che l'impiego di efedra è correlata ad un rischio doppio o triplo di sintomi psichiatrici, gastrointestinali e cardiovascolari gravi¹⁶.



Un bambino di 20 giorni ha avuto uno *shock* anafilattico in seguito all'assunzione di una tisana a base di camomilla, menta e melissa, consigliata dal farmacista per le coliche gassose del neonato. Dopo l'assunzione di poche gocce di tisana il bambino ha presentato dispnea ed è stato ricoverato in rianimazione dove è rimasto ricoverato qualche giorno. Sono note reazioni anafilattiche alla camomilla¹⁷.

Un bambino di 4 mesi allattato dalla madre, che assumeva un prodotto a base di iperico, passiflora e melissa per depressione post-partum, ha avuto un episodio convulsivo in apiressia, che ha portato al ricovero ospedaliero.

Conclusioni

Il numero di segnalazioni pervenute è comparabile con quanto segnalato in altri paesi europei, quali la Gran Bretagna, dove dal 1996 il sistema per la segnalazione spontanea di eventi avversi, *yellow card scheme*, da parte dei medici di medicina generale è stato esteso anche alle erbe medicinali e dove l'uso sembra più diffuso rispetto all'Italia; dal 1996 al 2002 sono pervenute al sistema di farmacovigilanza inglese circa 67 segnalazioni all'anno¹⁸.

Dai dati di segnalazione raccolti nell'ambito di questo progetto è possibile fare alcune considerazioni rilevanti per la salvaguardia della salute degli utilizzatori di piante officinali:

- a. l'uso di questi preparati è associato ad un rischio di reazioni avverse spesso non percepito dai pazienti, sia per gravità sia per probabilità del rischio stesso;
- b. bambini, anziani e donne in gravidanza usano la fitoterapia in quanto la ritengono più sicura;
- c. l'uso non è necessariamente basato su evidenze di efficacia, o limitato a sintomi e condizioni adatte all'automedicazione che risulta molto diffusa;
- d. i prodotti a base di erbe sono disponibili su internet o nelle erboristerie, spesso acquistati senza alcun consiglio di personale sanitario adeguatamente informato;
- e. in questo contesto, diventa molto importante la restituzione dei dati di farmacovigilanza al personale sanitario e ai pazienti, affinché si acquisisca una maggior consapevolezza relativamente alle problematiche sopra elencate.

BIBLIOGRAFIA

1. Firenzuoli F. Fitoterapia. Milano:Masson; 2002.
2. Ernst E. Harmless herbs? A review of the recent literature. *Am J Med* 1998;104:170-8.
3. Izzo AA, Ernst E. Interactions between herbal medicines and prescribed drugs: a systematic review. *Drugs* 2001;61:2163-75.
4. Menniti-Ippolito F, Gargiulo L, Bologna E, Forcella E, Raschetti R. Use of unconventional medicine in Italy: a nation-wide survey. *Eur J Clin Pharmacol* 2002;58:61-4.
5. Menniti-Ippolito F, De Mei B. Caratteristiche d'uso e livelli di diffusione della medicina non convenzionale. *Annali dell'Istituto Superiore di Sanità* 1999;35:489-97.
6. Eisenberg DM, Davis RB, Ettner SL, Appel S, Wilkey S, Van Rompay M, Kessler RC. Trends in Alternative Medicine Use in the United States, 1990-1997: Results of a Follow-up National Survey. *JAMA* 1998;280:1569-1575.
7. Thomas KJ, Nicholl JP, Coleman P. Use and expenditure on complementary medicine in England: a population based survey. *Complement Ther Med* 2001;9:2-11.
8. Callejo A, Armentia A, Lombardero M, Asensio T. Propolis, a new bee-related allergen. *Allergy* 2001;56:579.
9. Lombardi C, Battello M, Carusi A, Gargioni S, Passalacqua G. Allergy and skin diseases in musicians. *Allerg Immunol* 2003;35:52-5.
10. Bianchi A, Cantù P, Firenzuoli F, Mazzanti G, Menniti-Ippolito F, Raschetti R. Rhabdomyolysis caused by *Commiphora mukul*, a natural lipid-lowering agent. *Ann Pharmacother* 2004;38:
11. Roe CM, Odell KW, Herderson RR. Concomitant use of antipsychotics and drugs that may prolong the QT interval. *J Clin Psychopharmacol* 2003;23:197-200.
12. Haller CA, Benowitz NL. Adverse cardiovascular and central nervous system events associated with dietary supplements containing ephedra alkaloids. *NEJM* 2000;343:1833-38.
13. Samenuk D, Link MS, Homoud MK, Contreras R, Theohardis TC, Wang PJ, et al. Adverse cardiovascular events temporally associated with ma huang, an herbal source of ephedrine. *Mayo Clinic Proceedings* 2002;77(1):12-16.
14. Theoharides TC. Sudden death of a healthy college student related to ephedrine toxicity from ma huang-containing drink. *J Clin Psychopharmacol* 1997;17:437-9.
15. FDA Statement April 12, 2004. www.cfs.fda
16. Shekelle P et al. Efficacy and Safety of Ephedra and Ephedrina for weight loss and Athletic performance. A meta-analysis. *Jama* 2003;289:1534-45.
17. Reider N, Sepp N, Fritsch P, Weinlich G, Jensen-Jarolim E. Anaphylaxis to chamomile: clinical features and allergen cross-reactivity. *Clin Exp Allergy* 2000;30:1436-43.
18. Barnes J. Pharmacovigilance of herbal medicines. *Drug Safety* 2003;26:829-851.



Reazioni avverse da fitoterapici

Per fitoterapia si intende quella branca della medicina che consente l'impiego di piante medicinali e loro derivati a scopo curativo e preventivo.

I preparati fitoterapici sono costituiti da una miscela di sostanze vegetali biologicamente attive. In particolare, tali prodotti possono presentare una specifica attività farmaco-tossicologica e interagire con i farmaci di sintesi, alterandone gli effetti previsti.

Il fatto che un fitoterapico sia di origine naturale non lo rende, quindi, esente da pericoli.

Gli effetti collaterali da erbe medicinali possono derivare da:

- cattiva qualità del prodotto utilizzato per la preparazione: contaminazione della pianta con pesticidi, metalli pesanti, batteri, muffe; sostituzione accidentale o volontaria di una pianta con una tossica;
- interazioni farmacologiche: il risultato delle interazioni può essere il potenziamento dell'azione del farmaco con conseguenti effetti tossici, o una riduzione dell'effetto con la risultante inefficacia del farmaco stesso;
- uso scorretto: un uso prolungato o in particolari condizioni fisiologiche (gravidanza, allattamento, età pediatrica o geriatrica) o patologiche (in atto o pregresse).

Gli effetti collaterali possono essere dovuti anche all'effetto della pianta, nonostante la sua buona qualità.

Si riporta di seguito un decalogo per il cittadino

- 1. "Naturale" non è sinonimo di "innocuo": esistono infatti anche piante tossiche, altre responsabili di effetti collaterali noti, o con specifiche controindicazioni.**
- 2. Non dovrebbero essere mai utilizzare le erbe raccolte spontaneamente, bensì quelle garantite dal controllo di un esperto e quindi vendute attraverso i normali canali di vendita (farmacia).**
- 3. L'assenza di controllo di qualità può essere causa di contaminazioni (durante la lavorazione) ed errori nell'identificazione delle specie medicinali.**
- 4. La maggior parte delle preparazioni empiriche e tradizionali a base di erbe è priva di documentata efficacia, mentre i prodotti erboristici e gli integratori alimentari non hanno il ruolo di medicinali vegetali.**
- 5. Le erbe medicinali, in quanto contenenti sostanze biologicamente attive, vanno assunte sotto il controllo del medico o del farmacista.**
- 6. I trattamenti a base di erbe vanno evitati in caso di gravidanza o allattamento, per mancanza di studi sulla loro innocuità a lungo termine.**
- 7. Neonati, bambini e anziani non dovrebbero usare erbe medicinali senza il controllo medico.**
- 8. L'automedicazione con prodotti a base di erbe dovrebbe essere comunque di breve durata.**
- 9. Erbe e preparati vegetali possono interagire con molti farmaci.**
- 10. Prima di iniziare un trattamento a base di erbe è necessario che il medico venga informato riguardo particolari condizioni patologiche, allergie o terapie farmacologiche in atto.**



st



SCHEDA DI SEGNALAZIONE DI SOSPETTA REAZIONE AVVERSA A PRODOTTI A BASE DI PIANTE OFFICINALI E A INTEGRATORI ALIMENTARI

INFORMAZIONI SUL PAZIENTE				
1. INIZIALI	2. ETÀ'	3. SESSO	4. PESO CORPOREO	5. ORIGINE ETNICA
6. EVENTUALE STATO DI GRAVIDANZA <input type="radio"/> NO <input type="checkbox"/> SÌ _____ settimana ALLATTAMENTO <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> SÌ			7. DATA INSORGENZA REAZIONE	
8. DESCRIZIONE DELLA REAZIONE ED EVENTUALE DIAGNOSI			11. LA REAZIONE È MIGLIORATA CON LA SOSPENSIONE? <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> SÌ	
			12. E' STATA ESEGUITA TERAPIA SPECIFICA? <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> SÌ QUALE? _____	
9. EVENTUALI ESAMI STRUMENTALI E/O DI LABORATORIO RILEVANTI:			13. GRAVITÀ DELLA REAZIONE	
			14. ESITO	
			<input type="checkbox"/> OSPEDALIZZAZIONE <input type="checkbox"/> INVALIDITÀ GRAVE O PERMANENTE <input type="checkbox"/> PERICOLO DI VITA <input type="checkbox"/> MORTE	
			<input type="checkbox"/> RISOLUZIONE COMPLETA <input type="checkbox"/> RISOLUZIONE CON POSTUMI <input type="checkbox"/> REAZIONE PERSISTENTE <input type="checkbox"/> MORTE	
10. COMMENTI SULLA RELAZIONE TRA PRODOTTO E REAZIONE <input type="checkbox"/> CERTA <input type="checkbox"/> PROBABILE <input type="checkbox"/> POSSIBILE <input type="checkbox"/> DUBBIA <input type="checkbox"/> SCOSCIUTA				
INFORMAZIONI SUL PRODOTTO				
15. PRODOTTO SOSPETTO <i>(indicare la denominazione e la composizione come descritte in etichetta)</i>				
15-a QUALIFICA DEL PRODOTTO <input type="checkbox"/> GALENICO <input type="checkbox"/> PRODOTTO ERBORISTICO <input type="checkbox"/> INTEGRATORE <input type="checkbox"/> ALIMENTO <input type="checkbox"/> ALTRO: _____			15-b PRODUTTORE	
16. DOSAGGIO / DIE	17. VIA DI SOMMINISTRAZIONE	18. DURATA DELL'USO DAL _____ AL _____	19. RIPRESA DELL'USO <input type="checkbox"/> SÌ <input type="checkbox"/> NO RICOMPARSA DEI SINTOMI <input type="checkbox"/> SÌ <input type="checkbox"/> NO	
20. INDICAZIONI O ALTRO MOTIVO PER CUI IL PRODOTTO È STATO ASSUNTO O PRESCRITTO				
21. FARMACO(I) CONCOMITANTE(I), DOSAGGIO, VIA DI SOMMINISTRAZIONE, DURATA DEL TRATTAMENTO				
22. USO CONCOMITANTE DI ALTRI PRODOTTI <i>(specificare)</i> _____				
23. CONDIZIONI CONCOMITANTI E PREDISPONENTI				
INFORMAZIONE SUL SEGNALATORE				
24. QUALIFICA <input type="checkbox"/> MEDICO DI MEDICINA GENERALE <input type="checkbox"/> FARMACISTA <input type="checkbox"/> MEDICO OSPEDALIERO <input type="checkbox"/> ALTRO <input type="checkbox"/> SPECIALISTA			25. DATI DEL SEGNALATORE NOME E COGNOME INDIRIZZO TEL. FAX E-MAIL	
26. DATA DI COMPILAZIONE			27. FIRMA	

Inviare la scheda compilata al fax n. 06 49904248



Interazione tra farmaci e “altri” prodotti



Nel 2003 sono state apportate alcune modifiche evolutive alla Rete Nazionale di Farmacovigilanza. Una di queste modifiche riguarda l'introduzione, nella scheda di segnalazione di sospetta reazione avversa, di una nuova sezione destinata a raccogliere informazioni riguardo l'uso concomitante di farmaci con “altri prodotti a base di piante officinali, omeopatici, integratori alimentari, ecc”.

L'introduzione di questa sezione è finalizzata alla rilevazione di possibili interazioni tra i farmaci ed altre sostanze che il paziente assume spesso autonomamente e senza informare il proprio medico, confidando nell'innocuità del prodotto dovuta al fatto di non essere un farmaco.

Si tratta quindi di una informazione che va ricercata con una accurata anamnesi del paziente ponendo domande adeguate.

All'inizio di marzo 2005 sono state analizzate le segnalazioni inserite in Rete nelle quali era stata compilata anche l'area dedicata alla segnalazione di sostanze non medicinali. Tale sezione prevede l'inserimento di dati in merito alla qualifica del prodotto assunto, il nome, il quantitativo, le date di inizio e fine assunzione, la via di somministrazione, la frequenza, la motivazione dell'uso e anche la registrazione del tipo di somministrazione secondo il segnalatore se sospetta o concomitante.

Sono state evidenziate 59 segnalazioni con insorgenza rispettivamente: 2 nel 2002, 15 nel 2003, 37 nel 2004 e 5 nel 2005 (elaborazione del 2 marzo 2005).

Anche se quantitativamente poco numerose, queste segnalazioni mostrano un trend in aumento.

Analizzando tali schede, in merito alla distribuzione per sesso ed età, emerge che 38 casi sono riferiti a soggetti di sesso femminile e che sono coinvolte tutte le fasce di età (da 42 giorni fino ad 86 anni) come riportato nella tabella 1.

TABELLA 1. DISTRIBUZIONE DELLE SEGNALAZIONI PER ETÀ

Età	Numero di segnalazioni
Fino ad 1 anno	1
da 1-4 anni	4
da 5-12 anni	2
da 13-18 anni	3
da 19-40 anni	12
da 41-60 anni	19
da 61-70 anni	9
da 71-80 anni	6
> 80 anni	3
<i>Totale</i>	<i>59</i>

In relazione alla gravità dei casi segnalati, 19 erano definiti come gravi e 35 come non gravi; in 15 schede la descrizione di gravità non è stata riportata.

In 9 segnalazioni è stato indicato come sospetto, oltre al farmaco, il prodotto non medicinale, mentre è stato ritenuto concomitante in 32 casi; nelle rimanenti segnalazioni non è stata fornita l'informazione sul ruolo del prodotto nella genesi della segnalazione.

La tipologia di prodotti è riconducibile alle seguenti categorie:

Integratori alimentari, chiaramente indicati o desumibili	30
Prodotti omeopatici	6
Erbe o piante officinali	9
Disinfettanti	3
Altri prodotti	11



Nella maggior parte dei casi, le reazioni segnalate sono attese per i farmaci indicati come sospetti, tuttavia in alcuni casi la presenza di un “altro prodotto” potrebbe aver avuto un ruolo sinergico e a volte forse esclusivo nell’insorgenza della reazione.

Alcuni casi di interazione

Tra le segnalazioni esaminate si citano i seguenti casi ritenuti interessanti anche se l’incompletezza delle informazioni fornite non consente un’adeguata valutazione del nesso di causalità:

Morniflumato e propoli spray.

Insorgenza di orticaria in un bambino di 10 anni dopo somministrazione di morniflumato e propoli spray per faringodinia. Segnalazioni di reazioni allergiche con prodotti a base di propoli sono state riportate in letteratura e in farmacovigilanza, pertanto non si può escludere un ruolo concausale (si veda anche l’articolo a pag. 2).

Vaccino antinfluenzale e Panax Ginseng.

Reazione cutanea localizzata descritta come piccoli noduli cutanei, lievemente iperemici non confluenti aspetti miliariformi non pruriginosi su fondo di cute normale. Tale reazione sarebbe insorta 8 giorni dopo la somministrazione di un vaccino antinfluenzale in un uomo di 31 anni, ma lo stesso giorno dell’assunzione di 2 compresse di Panax Ginseng per stanchezza durante la guida.

Contraccettivo orale combinato ed erbe.

Epatite acuta di verosimile etiopatogenesi tossica in donna di 39 anni in trattamento con Minulet da anni e storia generica di dermatite allergica. Per problemi non specificati al cuoio capelluto, la donna effettua per tre settimane una terapia con i seguenti prodotti: Gan Mao, Fu Fang, Vitaderm Leucand, Vitamina D ed A.

In tali prodotti risultavano presenti le seguenti sostanze: *Cortex Dasicarpi, Radix Angelicae Dahuricae, Herba Tarataci, Radix Salviae, Miltiorrhizae, Rhizoma Acori Grminieni, Rhizoma Zedoarie, Radix Gentianae, Massa Fermentata, M. Indigo Naturalis, Portulaca Orlacela L., Bee Honey Jing Jie* (erba e fiore di schizonepeta ten.), *Chai Hu* (radice di *Bupleurum chinese D.C.*) *Xing ren* (seme di *Prunus Armeniaca*).

Leucand formula: Pau d’arco (*tabebuja avellanadae*) corteccia micronizzato totale - gelatina alimentare - agente di carica: cellulosa microcristallina - Echinacea (*echinacea angustifolia*) radice micronizzato totale - Noce nera (*Juglans nigra*) frutto micronizzato totale - Estere caprilico - Tea tree oil (*Maleleuca alternifolia*) olio essenziale

- Origano (*Origanum volgare*) olio essenziale - Cannela (*Cinnamomum Zeylanicum*) olio essenziale. Negli ultimi due giorni di trattamento con le erbe, inizia una terapia con paracetamolo per piressia e flogosi delle prime vie aeree. Per il persistere della febbre la paziente è stata ricoverata in ospedale dove hanno riscontrato epatite acuta.

Conclusioni

Dall’analisi dei pochi casi registrati nella Rete nazionale di Farmacovigilanza è evidente che la raccolta delle informazioni sul ricorso all’uso contemporaneo di prodotti non medicinali è ancora poco diffusa, e anche quando viene effettuata non è esaustiva, mancando di elementi importanti quali quantitativi assunti e periodi di assunzione.

Altra difficoltà è il rapido riconoscimento quali-quantitativo dei componenti attivi presenti nel prodotto autonomamente acquistato dal paziente che presumibilmente non è consapevole della quantità di sostanze attive né di cosa sta effettivamente assumendo.

L’analisi delle segnalazioni e dei prodotti in esse coinvolti ha comunque evidenziato il fatto che, nonostante le disposizioni vigenti, molti prodotti vantano proprietà terapeutiche proprie dei farmaci.

A titolo di esempio viene citata una parte del messaggio contenuto nell’ “Informazione a carattere scientifico riservata alla classe medica” per lo sciroppo Kaluma:

Sciroppo di lumaca

Composizione: preparazione alimentare contenente:

Saccarosio, Estratto mucus helicis pomatiae, Paraidrossibenzoato, Estratto naturale di lampone, Acqua q.b.

Quando usarlo:

In tutti i processi irritativi delle vie respiratorie bronchiali, per sciogliere il catarro e facilitarne l’eliminazione; nella pertosse, nella tosse associata a stati influenzali, para influenzali e a bronchiti acute e croniche, per arrestarne lo stimolo e fluidificare il muco al fine di favorirne l’espulsione.

È quindi necessario un maggiore controllo dei messaggi direttamente o indirettamente connessi all’uso di questi prodotti, siano essi indirizzati ad i medici o ai consumatori.

Inoltre, considerato l’acquisto autonomo da parte dei pazienti è importante che i medici ne indaghino l’uso nei loro assistiti, invitandoli in ogni caso ad una maggiore fiducia e confidenza con il proprio curante prima di assumere spontaneamente qualunque sostanza.

Fitosorveglianza: conoscere le variabili per una segnalazione efficace

Ai fini di una corretta interpretazione e segnalazione di una reazione avversa a piante officinali e derivati, indipendentemente dalle problematiche di ordine qualitativa, è indispensabile conoscere almeno le più importanti variabili che possono influire sulla composizione quali-quantitativa della pianta e sulla relativa attività biologica e tossicologica delle sostanze vegetali.

La complessità fitochimica

Tutte le piante officinali e medicinali utilizzabili per la preparazione di prodotti erboristici, integratori, galenici magistrali ed officinali, ma anche estratti fitoterapici, vanno considerate come grandi contenitori di numerose sostanze chimiche, molto diverse tra loro.

Esistono molecole complesse caratterizzate dalla combinazione di uno zucchero con una molecola non zuccherina (genina), che si comportano come pro-farmaci, liberando nell'organismo la componente attiva: salicilati, iridoidi, antrachinoni, cardiotonici, saponine triterpeniche e steroidee, idrochinoni, antociani, flavonoidi ad attività antidepressiva (*Iperico*), spasmolitica (*Passiflora*) o microcircolatoria (*Ginkgo biloba*), cumarine (antiinfiammatorie, fotosensibilizzanti, spasmolitiche).

Gli alcaloidi sono invece un importante e vasto gruppo di sostanze vegetali azotate basiche, strutturalmente complesse e farmacologicamente attive a dosi anche molto basse. Queste sostanze sono spesso tossiche e comunque con indice terapeutico notevolmente basso, utilizzate in terapia come tali (morfina, atropina, pilocarpina, caffeina, papaverina, chinina, sparteina, ecc.). Gli alcaloidi pirrolizidinici (*Consolida*, *Farfara*, *Borragine*, ecc.) causano danni epatici cronici e sono cancerogeni.

L'olio essenziale è costituito da un pool di sostanze volatili e lipofile (monoterpeni, sesquiterpeni, alcoli, fenoli, aldeidi, chetoni, eteri, esteri e acidi) alcune anche neurotossiche o comunque irritanti per la cute o le mucose. I tannini sono composti strutturalmente abbastanza complessi, di tipo polifenolico, utilizzati inizialmente per la trasformazione delle pelli in cuoio ("azione tannante") in quanto facilitano la precipitazione delle proteine,

mentre i carboidrati costituiscono la maggior parte della struttura di tutte le piante (cellulosa, amido, polimeri del glucosio, ma anche disaccaridi, oligosaccaridi, polisaccaridi e pectine). Dai glucosinolati per idrolisi si possono liberare isotiocianati, nitriti o tiocianati, facilmente allergizzanti, come del resto resine e balsami (*Propoli*, *Balsamo del Perù* e del *Tolù*). Infine le lectine: glicoproteine, reperibili più spesso nei semi delle piante, dotate di varie attività biologiche: emoagglutinanti, miotiche, citotossiche, ecc. come quelle presenti nel *Vischio*, o la ricina presente nei semi del Ricino, e della fasina presente nei fagioli freschi.

Variabilità intrinseca

I costituenti chimici delle piante medicinali sono in continuo rapporto dinamico tra loro e risentono di numerosi fattori endogeni.

Patrimonio genetico. Piante simili ma di specie botaniche differenti producono costituenti chimici peculiari, per questo deve sempre essere definita con il suo nome botanico (latino) e non con quello volgare: ad esempio l'olio essenziale di *Salvia officinalis* è diverso da quello della *Salvia sclarea*. Esistono anche variazioni intra-specie: ad esempio *Thymus vulgaris* L., ha numerosi chemiotipi che producono oli essenziali molto diversi, a composizione prevalente in timolo, in carvacrolo, in geraniolo, in linalolo, in α -terpineolo o in 1,8-cineolo.

La parte della pianta utilizzata (droga vegetale). In tutte le piante esistono differenti localizzazioni dei vari costituenti chimici (semi, foglie, corteccia, ecc.): ad esempio il gel di *Aloe vera* presente nella parte centrale della pianta contiene polisaccaridi e lectine, mentre la parte subendoteliale della foglia contiene glucosidi antrachinonici. I semi della *Borragine* contengono un olio ricco di acidi grassi polinsaturi, privo degli alcaloidi tossici.

Il periodo di raccolta. In passato si usava il termine di "tempo balsamico" per indicare il periodo migliore per la raccolta della pianta, periodo dell'anno diverso da pianta a pianta: infatti è ben nota la variabilità dei principi attivi in relazione al periodo di raccolta della pianta.



Variabilità da fattori esterni

Fattori ambientali. Altre variabili importanti che possono modificare la composizione di una pianta e dei relativi estratti sono: la latitudine, l'altezza ed il clima in generale, oltre che alle tecniche di coltivazione: l'Alloro esposto a sud produce più olio essenziale di quello esposto a nord, così come quello esposto a più alte temperature o comunque esposto al sole, come si verifica in molte piante appartenenti al genere *Citrus*.

Caratteristiche del terreno. L'olio essenziale di Menta coltivata nella parte Nord di Pancalieri su terreno leggermente argilloso, si è dimostrata diversa da quello derivante dalle zone a Sud dove il terreno è più sabbioso. Addirittura la contemporanea presenza di altre piante può modificare la sintesi di alcuni costituenti.

Conservazione. Nella pianta, dopo la raccolta, continuano alcune modificazioni quali-quantitative tra i suoi costituenti, anche durante la fase di appassimento. Nell'olio essenziale di Santoreggia dopo 40 giorni di appassimento il cimene passa dal 36 % al 26 %, il carvacrolo invece passa dal 21% al 40 %.

Tossici esogeni. Le radiazioni γ , le radiazioni x ed infine anche gli erbicidi, indipendentemente dai rischi che comportano sulla salute relativamente ai loro residui eventualmente presenti nelle erbe o nei loro derivati, possono modificare il contenuto in essenza di una pianta aromatica.

Processo estrattivo

Le varie tecniche di preparazione cui può essere sottoposta una pianta possono selezionare e concentrare differenti costituenti fitochimici, e quindi sarà fondamentale sapere se di una pianta è stato uti-

lizzato un estratto fluido piuttosto che un olio essenziale, un tintura piuttosto che un succo ecc.

Succo. Preparato ottenuto meccanicamente da pianta fresca.

Tisane. Infuso (ottenuto versando acqua bollente su fiori o foglie), decotto (radici, cortecce o semi in acqua fredda poi portata ad ebollizione), macerato (droga in acqua a temperatura ambiente). Anche il grado di sminuzzamento influisce sulla estrazione.

Polvere: ottenuta mediante operazioni meccaniche dirette sulla droga vegetale essiccata.

Tinture: estratti idroalcolici da pianta secca (tintura ufficiale o Tintura FU) o da pianta fresca (tintura madre), non sono sottoposte a processi di eliminazione del solvente, né standardizzate in principi attivi

Estratti: preparati ottenuti mediante vari metodi che consentono l'estrazione e la concentrazione dei principi attivi, con eliminazione parziale o totale del solvente (Estratti fluido, o secchi), anche ad alto titolo, e standardizzati (concentrazione definita e costante nel tempo): i moderni metodi di frazionamento consentono di selezionare i costituenti o di eliminare le sostanze tossiche.

Olio essenziale: ottenuto prevalentemente per distillazione, scarsamente solubile in acqua, dotato di basso indice terapeutico.



È bene sottolineare quindi che:

- a) esiste ampia variabilità dei costituenti nelle piante e nelle preparazioni vegetali non standardizzate
- b) come estratti diversi della stessa pianta contengano differenti costituenti chimici: ad esempio l'olio essenziale di Arancio amaro è ricco di alcoli e terpeni (antiinfiammatorio), l'estratto frazionato della scorza matura fornisce flavonoidi (vasoprotettori), mentre l'estratto secco della scorza del frutto immaturo contiene sinefrina (amina simpatico-mimetica), con possibili effetti collaterali sull'apparato cardiovascolare e nervoso, ed interazioni farmacologiche.

Nelle differenti preparazioni estrattive e forme farmaceutiche possono variare di molto altre caratteristiche importanti quali la stabilità di principi attivi, come ad esempio l'iperforina e l'ipericina presenti nell'Iperico, le cui concentrazioni si riducono drasticamente già dopo poche settimane o mesi.

La biodisponibilità di alcuni principi attivi, pur presenti, può essere diversa in relazione alla preparazione (ad esempio nella polvere i principi attivi sono ancora "intrappolati" nella struttura della pianta stessa non sottoposta all'azione di alcun solvente), ma anche alla contemporanea presenza di associazione di più piante (problematica molto comune). Maggiore è il numero delle piante utilizzate e maggiore è ovviamente il rischio di interazioni spesso anche imprevedibili. Infine la concentrazione in principi attivi: conoscere ad esempio la percentuale di glicirrizina in un estratto di Liquirizia potrà servire per valutare meglio i rischi di effetti collaterali o di interazioni.

Problematiche relative agli effetti biologici

Escluse le piante notoriamente tossiche (*Cicuta*, *Podofillo*, *Noce vomica*, *Ricino*, *Aconito*, *Gigaro*, *Oleandro*, *Mughetto*, *Belladonna*, *Dieffenbachia*, ecc.) esistono invece piante officinali utilizzate ancora in pratiche di medicina popolare o in ambito fitoterapeutico potenzialmente responsabili di reazioni avverse per gli effetti biologici: fotosensibilizzanti (*Psoralea*, *Bergamotto*, *Ruta*, *Amni majus*), epatotossiche (*Camedrio*, *Kava-kava*, ecc.), allergizzanti (*Propoli*, *Aglione*, *Echinacea*, *Partenio*, *Camomilla*, *Salice*), o responsabili di effetti collaterali facilmente prevedibili in relazione all'attività farmacologica (efedrina dell'Ephedra e della *Sida cordifolia*, sinefrina del *Citrus aurantium*, caffeina del Guaranà, lovastatina del Riso rosso fermentato, glicirrizina della Liquirizia) o per un uso improprio (uso protratto nel tempo di lassativi antrachinonici, effetti irritanti o neurotossicità di alcuni oli essenziali).

Interazioni farmacologiche

Molte piante presentano interazioni con farmaci a livello di farmacocinetica per l'attività di induttori o inibitori di isoenzimi del Citocromo p450 e della P-glicoproteina (Iperico, Pompelmo, ecc.) o di farmacodinamica, come la Liquirizia (rischio di ipopotassiemia se associata con diuretici e cortisonici), il Ginseng (aumento di efficacia del warfarin e ipoglicemizzanti orali), l'Aglione e la Ginkgo (aumento di efficacia se associati ad anticoagulanti e antiaggreganti piastrinici), i fitoestrogeni con Tamoxifene.

Particolari condizioni fisiologiche o patologiche (gravidanza, allattamento, età pediatrica o geriatrica, presenza di specifiche patologie in atto o pregresse) rappresentano invece condizioni nelle quali occorrerebbe maggior cautela nell'uso spesso non controllato di erbe medicinali.

Anche quando tali prodotti vengono utilizzati con le modalità più opportune, possono comunque verificarsi una serie di reazioni non desiderate, in relazione alla qualità del prodotto utilizzato (residui di fitofarmaci, metalli pesanti, aflatossine, ecc.), e questo in particolare per l'uso di piante raccolte spontaneamente o prodotti non controllati.

Conclusioni

Quando si vuol valutare la possibile attività farmaco-tossicologica di un preparato vegetale, anche ai fini di una quanto più corretta interpretazione di una reazione avversa, e della sua segnalazione, si deve necessariamente far sempre riferimento alla pianta botanicamente definita, alla parte utilizzata, al tipo di estratto utilizzato, ovviamente alla concentrazione dei principi attivi, alla possibile associazione con altre piante.

Riportare sempre il nome e/o il tipo di prodotto utilizzato dal paziente (preparazione domestica, prodotto erboristico, integratore, galenico, ecc.), il produttore, ed in particolare la composizione completa come descritta in etichetta.

Laddove vi sia una grave reazione avversa, conservare un campione del prodotto stesso per eventuali indagini di tipo qualitativo (ricerca di sostanze tossiche endogene o esogene: aflatossine, metalli pesanti, fitofarmaci, ecc.).

BIBLIOGRAFIA

- De Smet PAGM. Herbal medicine in Europe—relaxing regulatory standards. *N Engl J Med*. 2005 Mar 24;352(12):1176-8
- Ernst E. Risks of herbal medicinal products. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2004 Nov;13(11):767-71
- Firenzuoli F. *Fitoterapia*. Masson, Milano, 2002.
- Fugh-Berman A. Herb-drug interactions. *Lancet*. 2000 Jan 8;355(9198):134-8



I fitoterapici in Europa La nuova Direttiva

La nuova **Direttiva 2004/24/CE**¹, che regola l'intera categoria dei fitoterapici, è finalizzata a uniformare la legislazione relativa ai prodotti medicinali vegetali di uso consolidato e ad assicurare un elevato livello di tutela della salute pubblica tramite l'introduzione di norme adatte a garantire sicurezza e qualità di queste particolari medicine.

Uno dei concetti sui quali è stata costruita la nuova direttiva risiede nella accettazione che la lunga tradizione di impiego di un prodotto fitoterapico possa essere un principio valido per permettere la **semplificazione e l'abbreviazione dei tempi di registrazione**.

Ai fini della registrazione, quindi, non sarà necessario presentare un dossier completo sugli studi clinici relativi alle proprietà farmacodinamiche, farmacocinetiche e tossicologiche di questi medicinali, ma sarà sufficiente presentare una rassegna bibliografica e una relazione di un esperto comprovanti efficacia e sicurezza, sulla base di un periodo di impiego pari a trenta anni, di cui almeno 15 all'interno della Comunità Europea.

La parte del dossier relativa alla qualità del medicinale tradizionale dovrà essere invece completa di tutti i dati previsti per i medicinali di origine vegetale. Tali fitoterapici dovranno essere, infatti, prodotti nel rispetto delle norme di buona fabbricazione (GMP) e saranno sottoposti alle correnti norme sulla farmacovigilanza.

Per quanto riguarda l'efficacia, non sono richiesti studi clinici formali ma soltanto evidenza bibliografica o epidemiologica dell'uso di lunga data. Tuttavia, l'efficacia dovrà essere "plausibile" sulla base dell'esperienza e dei dati sull'uso prolungato.

L'uso consolidato non esclude che possano esistere problemi riguardo alla sicurezza di questi prodotti; di conseguenza le autorità regolatorie degli Stati Membri sono libere di chiedere ai produttori l'esibizione di tutti i dati necessari ai fini della valutazione del profilo di sicurezza. Al fine di facilitare le procedure di registrazione e di promuovere ulteriormente il processo di armonizzazione tra i vari Stati Membri, la direttiva prevede l'istituzione di un **elenco di sostanze vegetali** che soddisfino i criteri per l'uso tradizionale, ovvero che rispondano a determinati requisiti di efficacia e sicurezza e che siano quindi considerate innocue alle normali condizioni d'impiego. In

questo elenco saranno specificate le indicazioni, la posologia, la via di somministrazione e ogni altra informazione utile per l'impiego sicuro.

Oltre a questa lista saranno redatte anche delle **monografie europee sulle erbe**, alle quali i produttori potranno fare riferimento ai fini della registrazione e dell'autorizzazione dei medicinali di origine vegetale.

• Un'altra novità fondamentale è l'istituzione del **Comitato dei Medicinali di origine vegetale** (*Committee on Herbal Medicinal Products - HMPC*), all'interno dell'Agencia Europea dei Medicinali (EMA-European Medicines Agency), con compiti relativi alla registrazione semplificata e all'autorizzazione dei medicinali ai sensi della direttiva.

Tale Comitato svolgerà anche una serie di compiti riguardanti i medicinali di origine vegetale già in commercio, come le attività di farmacovigilanza, di produzione e importazione, di variazioni di registrazioni già concesse e ispezioni.

Requisiti dei medicinali tradizionali di origine vegetale a cui può essere applicata la procedura di registrazione semplificata:

- **indicazioni di utilizzo che non richiedano diagnosi, prescrizione o controllo medico;**
- **somministrazione solo in una determinata concentrazione e posologia;**
- **uso orale, esterno e/o inalatorio;**
- **impiego per un periodo di almeno 30 anni anteriormente alla data di presentazione, di cui almeno 15 nella UE;**
- **il prodotto non è nocivo alle normali condizioni di uso indicate;**
- **l'efficacia deve essere verosimile sulla base dell'impiego di lunga data;**
- **se sono presenti in associazione vitamine o minerali, essi devono avere un'azione secondaria rispetto a quella dei principi attivi vegetali.**

BIBLIOGRAFIA

1. Direttiva Europea 2004/24/CE del Parlamento Europeo e del Consiglio del 31 marzo 2004, che modifica la direttiva 2001/83/CE per la parte relativa ai medicinali vegetali.

Linee guida

Nonostante l'aumento di interesse sulla sicurezza delle erbe, i sistemi nazionali di vigilanza per il monitoraggio e la valutazione degli eventi avversi associati alle piante officinali non sono ancora molto sviluppati e c'è una effettiva carenza di comunicazione a tutti i livelli, da quello internazionale a quello locale.

A partire dal 2002, l'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) ha programmato un piano globale sulle medicine tradizionali volto a promuoverne un uso appropriato tramite indirizzi di riferimento utili alla pianificazione delle politiche sanitarie nazionali.

Si riportano di seguito due linee guida pubblicate dall'OMS, che affrontano queste problematiche.

Titolo: WHO guidelines on safety monitoring of herbal medicines in pharmacovigilance systems

Linee guida dell'OMS sul monitoraggio della sicurezza delle erbe medicinali nei sistemi di farmacovigilanza.

Il documento è accessibile attraverso internet al sito http://www.who.int/medicines/organization/trm/guidelines/guidelines_safety_monitoring_herbal_medicines_part1_10-09-04.pdf (accesso verificato il 12/05/05)

La linea guida fornisce delle indicazioni pratiche per aggiornare gli attuali sistemi di sorveglianza in modo che si possano registrare anche le reazioni avverse dovute a prodotti a base di erbe officinali.

In particolare, questo documento mira a facilitare lo sviluppo di sistemi nazionali di monitoraggio, laddove non esistono, e a rafforzare la capacità di sorveglianza di ciò che avviene dopo la vendita.

Gli obiettivi della linea guida OMS sono di:

- 1.** offrire agli Stati Membri un supporto per rafforzare la qualità dei sistemi di farmacovigilanza al fine di condurre un efficace monitoraggio sulla sicurezza delle piante officinali;
- 2.** fornire una guida tecnica sui principi di buona farmacovigilanza e l'inclusione delle piante officinali negli attuali sistemi nazionali di sorveglianza sulla sicurezza dei farmaci; dove non sono ancora stati sviluppati questi sistemi, la guida offre indirizzi per facilitarne la creazione;
- 3.** fornire un glossario di termini standard relativi alla farmacovigilanza e al monitoraggio della sicurezza delle piante officinali;

4. promuovere e rafforzare uno scambio di informazioni coordinate a livello internazionale sulla farmacovigilanza e il monitoraggio della sicurezza dei fitoterapici tra tutti gli Stati Membri;

5. promuovere l'uso sicuro e appropriato delle piante officinali.

Titolo: Guidelines on developing consumer information on proper use of traditional, complementary and alternative medicine

Linee guida per lo sviluppo dell'informazione al consumatore sull'uso appropriato della medicina tradizionale, complementare e alternativa

Il documento è accessibile attraverso internet al sito <http://www.who.int/medicines/library/trm/Consumer.pdf> (accesso verificato il 12/05/05)

Queste linee guida intendono fornire un supporto tecnico che possa aiutare gli Stati Membri a sviluppare un'informazione affidabile ai pazienti e ai consumatori di fitoterapici, volta a promuovere l'utilizzo appropriato della medicina tradizionale (MT) e della medicina complementare e alternativa (MCA).

Gli obiettivi di queste linee guida sono:

- fornire un quadro generale degli elementi chiave direttamente legati al consumatore, che devono essere predisposti nel sistema sanitario al fine di garantire un utilizzo appropriato della MT/MCA;
- descrivere i principi e le attività generali per lo sviluppo di una valida informazione sulla MT/MCA rivolta al pubblico;
- definire i punti chiave da prendere in considerazione nel processo di sviluppo di un'informazione per l'utilizzo appropriato della MT/MCA da parte dei consumatori.

L'obiettivo a lungo termine è quello di rendere massimi i benefici e minimi i rischi del ricorso alla MT/MCA, e di consentire ai consumatori di diventare parte attiva e consapevole nelle scelte riguardanti la salute.

Tuttavia, l'OMS riconosce che gli sforzi per promuovere un utilizzo appropriato della MT/MCA attraverso l'educazione e la formazione dei consumatori devono essere supportati da altre misure, quali l'introduzione di leggi e regolamenti nazionali circa il controllo dei preparati erboristici, la previsione di strumenti per garantire la qualificazione degli operatori della MT/MCA e, quando necessario, l'adozione di misure di controllo sulle informazioni fornite dalla pubblicità della MT/MCA.

Dal momento che l'utilizzo della MT/MCA varia nei diversi paesi, le autorità sanitarie nazionali devono valutare la propria situazione specifica, per produrre informazione e programmi di formazione adeguati.



Uso dei fitoterapici in gravidanza e durante l'allattamento

Un diffuso senso comune spinge le donne in gravidanza a limitare l'uso di tutte le terapie farmacologiche. Alcuni studi, infatti, mostrano che molte donne gravide tendono ad evitare l'assunzione di farmaci – anche se di dimostrata sicurezza – durante questo periodo e si indirizzano verso trattamenti non farmacologici con la convinzione che i prodotti naturali siano più sicuri dei farmaci di sintesi¹. I disturbi per i quali più spesso vengono usate le erbe sono rappresentati da nausea, insonnia, stitichezza, infezioni urinarie e lombalgia. A questo proposito sono d'obbligo alcune considerazioni di carattere generale.

- **Le conoscenze relative alla farmacocinetica ed al meccanismo d'azione di una pianta o di un suo estratto, sono generalmente molto scarse, e comunque limitate a qualche singolo componente. In generale si sa ancora molto poco sulla distribuzione delle sostanze vegetali attraverso la barriera placentare, sui possibili effetti teratogeni e sulle loro attività farmacologiche sui tessuti embrionali².**
- **Sempre, ed in particolare nel 1° trimestre, l'uso di erbe medicinali e derivati, compreso quello di prodotti erboristici, dovrebbe essere evitato o comunque limitato ai casi di effettiva necessità e su prescrizione medica.**
- **Le sostanze vegetali maggiormente rischiose sono gli oli essenziali³ (presenti anche nella propoli), e gli alcaloidi, tutte sostanze ad altissima diffusibilità e dotate di basso indice terapeutico, quindi potenzialmente tossiche per l'embrione e il feto o attive sulla contrattilità uterina, e quindi potenzialmente a rischio di aborto.**
- **Caffeina e nicotina, ad esempio, riducono facilmente l'irrorazione placentare e per questo in gravidanza è controindicato il fumo e l'assunzione di molti caffè, così come altre piante neuro/cardiofarmaci o neuro/cardiostimolanti o neuro/cardiostossiche quali l'efedra, la noce moscata, l'arancio amaro, ecc.**
- **Sono controindicate soprattutto le seguenti piante medicinali: China, Assenzio, Ruta, lassativi antrachinonici (Aloe, Cascara, Senna ecc.), Melograno, Chenopodio, Ginepro, Prezzemolo, Menta, Calamo aromatico, Cannella, Issopo, Salvia e comunque tutti gli oli essenziali in particolare quelli ricchi di chetoni. Alcune aumentano la contrattilità uterina con rischio di aborto, altre sono direttamente tossiche per il feto o l'embrione, come per esempio le piante contenenti alcaloidi pirrolizidinici (Borragine, Farfara, Consolida, Farfaraccio, Senecione, ecc.).**
- **Occorre cautela anche con le piante che si dimostrano efficaci come, ad esempio, lo zenzero la cui efficacia contro nausea e vomito è stata dimostrata in uno studio caso-controllo⁴ e in alcuni studi randomizzati controllati⁵⁻⁸. Confrontato con il placebo, lo zenzero determina una riduzione significativa di nausea e vomito gravidici. Data, nonostante ciò, la presenza nel rizoma di zenzero di sostanze ad attività mutagena, rimane il consiglio di evitarne l'assunzione.**
- **Il Ministero della Salute ha emesso, in passato, alcuni provvedimenti restrittivi relativi all'uso di alcune erbe in gravidanza presenti in integratori: Ginkgo biloba, Citrus aurantium e Riso rosso fermentato⁹.**

Oltre al periodo della gravidanza anche durante l'allattamento occorre prestare molta cautela nell'uso delle erbe. Un recente studio norvegese¹⁰ dimostra come il 43% delle donne in



questa fase ricorre a prodotti a base di erbe per aumentare la produzione del proprio latte. Le erbe più utilizzate, nonostante manchino studi che ne dimostrino l'efficacia, sono i semi di Finocchio e di Anice, coni di Luppolo, sommità di Verbena e di Galega. Alcune erbe in particolare possono alterare il sapore del latte poiché molto amare, quali la Genziana, il Lichene islandico e la China. Altre, come quelle contenenti salicilati e lattoni sesquiterpenici, possono essere invece responsabili di reazioni allergiche nel neonato. Nel latte passano anche altre sostanze attive quali fitosteroni, come ad esempio gli isoflavoni della soia.

Tra le erbe di uso comune un'avvertenza in particolare riguarda la Galega (*Galega officinalis*), la quale si è dimostrata responsabile di effetti tossici cardio-respiratori in animali (pecore e bovini) che si sono nutriti di tale pianta. La sostanza responsabile è la galegina. Queste considerazioni, pur in assenza di eventi avversi segnalati nel neonato, spingono a sconsigliare l'uso della *Galega officinalis*.

BIBLIOGRAFIA

1. Gallo M. et al. The use of herbal medicine in pregnancy and lactation. Maternal-fetal toxicology. A clinicals guide cap. 31: 569-601 edito da Gideon Koren
2. Lepik K. Safety of herbal medications in pregnancy. Can Pharm J 1997; 130(3):29-33
3. Tisserand R, Balacs T. Essential oil safety: a guide for health care professionals. London: Churchill Livingstone, 1995
4. Portnoi G, Chng LA, Karimi-Tabesh L, Koren G, Tan MP, Einarson A. Prospective comparative study of the safety and effectiveness of ginger for the treatment of nausea and vomiting in pregnancy. Am J Obstet Gynecol 2003;189:1374-7
5. Fischer-Rasmussen W, Kjaer SK, Dahl C, Asping U. Ginger treatment of hyperemesis gravidarum. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 1991;38:19-24
6. Vutyavanich T et al. Ginger for nausea and vomiting in pregnancy. Randomized, double-masked, placebo-controlled trial. Obstet Gynecol 2001;97:577-82
7. Sripramote M, Lekhyananda N. A randomized comparison of ginger and vitamin B6 in the treatment of nausea and vomiting of pregnancy. J Med Assoc Thai 2003;86:846-53
8. Smith C, Crowther C, Willson K, Hotham N, McMillian V. A randomized controlled trial of ginger to treat nausea and vomiting in pregnancy. Obstet Gynecol 2004;103:639-45
9. Disposizioni specifiche per ingredienti di derivazione erboristica www.ministerosalute.it/alimenti/dietetica/dieApprofondimento.jsp?lang=italiano&label=int&id=63
10. Nordeng H, Havnen GC. Use of herbal drugs in pregnancy: a survey among 400 Norwegian women. Pharmacoepidemiol Drug Saf. 2004 Jun;13(6):371-80.

Editoriale

segue da pag. 1

Le erbe medicinali sono rimedi molto più antichi dei farmaci, ma non per questo più efficaci, e tanto meno più sicuri. A dimostrarlo sono le segnalazioni spontanee che i diversi sistemi di farmacovigilanza stanno registrando relativamente a questi prodotti. Nonostante questo il pianeta farmaco è generalmente vissuto dal cittadino con un certo scetticismo, mentre si va senza indugio in farmacia (ma anche in erboristeria o al supermercato) ad acquistare prodotti a volte dalla dubbia composizione e dalle incerte o del tutto assenti evidenze cliniche riguardo efficacia e/o sicurezza. Senza demonizzare il ricorso a tali terapie questo numero di Farmacovigilanza news vuole fornire agli operatori sanitari informazioni utili per decifrare la comparsa di reazioni avverse tipiche dei fitoterapici, o l'ampliamento della gravità di quelle da farmaci contemporaneamente assunti (problema ancora poco conosciuto). La nuova scheda (vedi articolo a pag. 8) permette, inoltre, la segnalazione di sostanze concomitanti, e tra queste ci si aspetta un costante incremento di quelle di origine vegetale. Fitovigilanza e farmacovigilanza devono perciò andare avanti a braccetto, integrandosi l'una con l'altra al fine di poter prevenire importanti reazioni avverse. È fondamentale cercarle, saperle riconoscere, per arrivare ad un miglioramento dell'uso dei medicinali di origine "naturale" o meno, ed evitare di esporre i pazienti ad inutili rischi.

A questo numero hanno contribuito:

- F. Firenzoli** - Centro di Medicina Naturale, Ospedale S. Giuseppe, Empoli
F. Menniti Ippolito - Istituto Superiore di Sanità
M. Delbò - Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA)
G. Pimpinella - Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA)
C. Santuccio - Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA)
M. Luppino - Farmaci-Line (AIFA)
I. Pagano - Farmaci-Line (AIFA)

FARMACOVIGILANZA news



Autorizzazione Tribunale di Brescia n. 4/2003 del 24/01/2003

Direttore editoriale: Nello Martini

Direttore responsabile: Sabrina Smerrieri

Caporedattore: Mauro Boldrini

Redazione: Pasqualino Rossi, Carlo Tomino, Antonio Addis, Laura Sottosanti, Roberta Coppari, Linda Pierattini, Valeria Severi, Carlo Buffoli

Editore: Intermedia - Via Malta 12B, 25124 Brescia
Via C. Morin 44, 00195 Roma - Tel. 06.3723187
e-mail: farmacovigilanzanews@intermedianews.it

Stampa e spedizione: Grafo Spa, Brescia

