

XXIV Seminario Nazionale

LA VALUTAZIONE DELL'USO
E DELLA SICUREZZA DEI FARMACI:
ESPERIENZE IN ITALIA

14 - 15 dicembre 2015

Il sistema nazionale di sorveglianza delle sospette reazioni avverse a prodotti di origine naturale

Francesca Menniti-Ippolito

Reparto di Farmacoepidemiologia
Centro Nazionale di Epidemiologia, Sorveglianza e Promozione della Salute



Background

Una grande varietà di prodotti di origine naturale (per lo più a base di piante officinali) è attualmente disponibile per diversi scopi (salutistici, cosmetici o terapeutici)

Categorie merceologiche differenti che, nel corso del tempo, sono state disciplinate anche in base alla loro composizione, tenendo conto della loro presentazione, della finalità d'uso, del dosaggio e della via di somministrazione

Il profilo di rischio di questi prodotti è al momento della loro commercializzazione per lo più sconosciuto

Il Sistema di Sorveglianza dei prodotti di origine naturale

In Italia non è possibile inserire nella rete di farmacovigilanza (RNF) le segnalazioni di reazioni avverse di prodotti non registrati come farmaci, a meno che non siano indicati in concomitanza a farmaci

Si è quindi organizzato un sistema di raccolta delle segnalazioni spontanee di sospette reazioni avverse a prodotti “di origine naturale” separato da quello dei farmaci

Il sistema nato come progetto pilota nel 2002 è diventato un Sistema di sorveglianza nazionale nel 2012

Sorveglianza

Questo sistema raccoglie in una banca dati le segnalazioni spontanee di sospette reazioni avverse insorte dopo l'assunzione/somministrazione di:

- integratori alimentari
- preparazioni galeniche a base di erbe
- altri preparati a base di erbe non inclusi nei punti precedenti ed altri preparati di origine naturale non vegetale (es. propoli, estratti di lumaca, ecc.)
- medicinali omeopatici

Le segnalazioni sono raccolte in un unico centro di raccolta presso l'Istituto Superiore di Sanità al quale sono affidate anche le funzioni di coordinamento

La scheda di segnalazione

Chiunque osservi un evento avverso associato all'uso di uno di questi prodotti può segnalarlo inviando la scheda all'ISS

La scheda è disponibile sui siti di ISS (Epicentro), AIFA e Ministero della Salute

Le reazioni sono codificate con MedDRA



Ministero della Salute



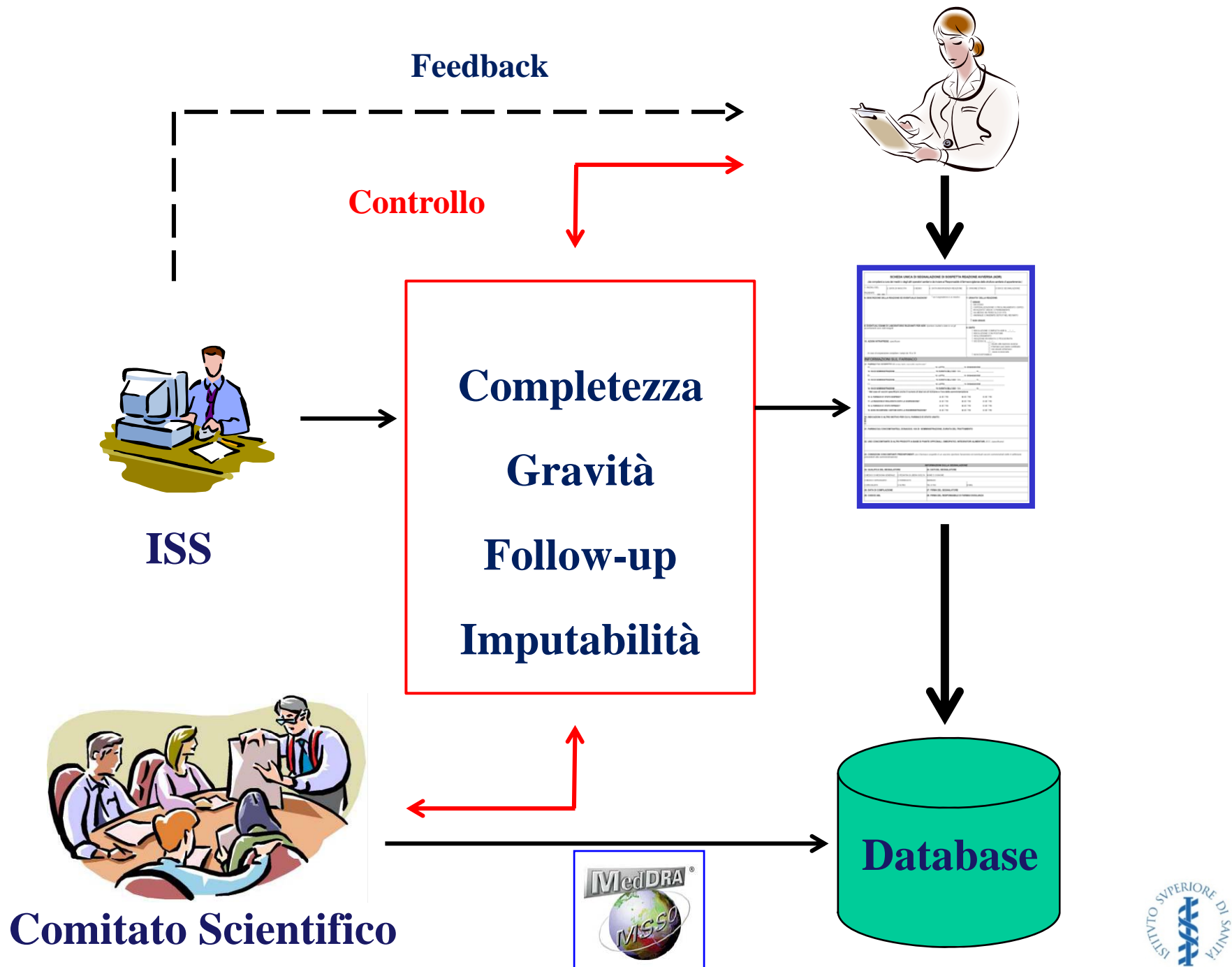
Istituto Superiore di Sanità



Agenzia Italiana del Farmaco

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="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> SI _____ settimana ALLATTAMENTO <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> SI		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"/> SI		
		12. È STATA ESEGUITA TERAPIA SPECIFICA? <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> SI QUALI? _____		
9. EVENTUALI ESAMI STRUMENTALI E/O DI LABORATORIO RILEVANTI:		13. GRAVITÀ DELLA REAZIONE <input type="checkbox"/> OSPEDALIZZAZIONE <input type="checkbox"/> INVALIDITÀ GRAVE O PERMANENTE <input type="checkbox"/> PERICOLO DI VITA <input type="checkbox"/> MORTE	14. ESITO <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"/> SCOMSCIUTA		
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"/> ALTRA <input type="checkbox"/> ALIMENTO <input type="checkbox"/> ALTRO _____		15-b PRODUTTORE		
16. DOSAGGIO / DISEGNO IN VIA DI SOMMINISTRAZIONE		18. DURATA DELL'USO DAL _____ AL _____	19. RIPRESA DELL'USO <input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO RICOMPARSA DEI SINTOMI <input type="checkbox"/> SI <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 (specificare) _____				
23. CONDIZIONI CONCOMITANTI E PREDISPONENTI				
INFORMAZIONI 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



Comitato Scientifico

ISS

Feedback

Controllo

Completezza
Gravità
Follow-up
Imputabilità

Database



Organizzazione

Comitato scientifico, composto da esperti in pediatria, farmacologia, farmacognosia, fitoterapia, botanica, tossicologia, omeopatia

Comitato di coordinamento, composto da esperti di farmacoepidemiologia, farmacovigilanza e aspetti regolatori (ISS, AIFA, Ministero della Salute)

Risultati

Da Aprile 2002 a Dicembre 2015 → 1.277 segnalazioni

Donne: 63%

Età mediana: 45 anni

Nel 42% farmaci concomitanti

37% eventi gravi (ospedalizzazione, pericolo di vita,..)

65% integratori alimentari (maggior parte a base di piante)

18% prodotti erboristici (galenici, preparazioni casalinghe, ecc.)

9% medicinali omeopatici

8% altro (smart drugs, ecc)

Problemi di Sicurezza

Adulterazione, contaminazione, problemi di qualità

- Il caso Olivis
- Prodotti per attività fisica

Uso tradizionale (preparazioni “casalinghe”)

- *Chelidonium majus*
- Camedrio

Prodotti di importazione

- Prodotto Ayurvedico

Problemi legati alle sostanze naturali o piante officinali presenti nei prodotti

Alcuni segnali

Epatopatie di varia gravità (per es. da estratti di té verde)

Hepatotoxicity from green tea: a review of the literature and two unpublished cases

Gabriela Mazzanti - Francesca Menniti-Ippolito -
Paola Angela Moro - Federica Cassetti -
Roberto Raschetti - Carmela Santuccio -
Sabina Mastrangelo

Eur J Clin Pharmacol 2009

Reazioni allergiche alla propoli Drug Safety 2008

**Surveillance of Suspected Adverse Reactions to Natural Health Products
The Case of Propolis**

Francesca Menniti-Ippolito,¹ Gabriela Mazzanti,² Annabella Vitalone,²
Fabio Firenzuoli³ and Carmela Santuccio⁴

Miopatie da riso rosso fermentato (monacolina) → in corso un approfondimento su 57 reazioni avverse

Br J Clin Pharm 2008

Myopathies associated with red yeast rice and liquorice: spontaneous reports from the Italian Surveillance System of Natural Health Products

Francesco Lapi,^{1,2,3} Eugenia Gallo,^{1,2} Sara Bernasconi,² Michele Vietri,^{1,2}
Francesca Menniti-Ippolito,⁴ Roberto Raschetti,⁴ Luigi Gori,⁵ Fabio Firenzuoli,⁵
Alessandro Mugelli^{1,2} & Alfredo Vannacci^{1,2}

Iperinsulinemie autoimmuni e allergie da acido lipoico

Relazione al Ministero su 52 segnalazioni

Ingestioni accidentali di fluoro da parte di bambini

Relazione al Ministero su oltre 400 casi provenienti dai CAV



Sospette reazioni avverse ad acido lipoico

58 segnalazioni a preparati contenenti acido lipoico, da solo o in associazione ad altri prodotti (vitamine, estratti vegetali, ecc..)

Le segnalazioni hanno riportato:

- 35 reazioni allergiche
- 10 crisi ipoglicemica + 1 iperglicemia
- 2 ipercalcemie
- 2 aumento dell'INR
- 8 reazioni varie

L'acido alfa lipoico (ALA) o acido tioctico è utilizzato in neuropatie di varia natura, sindrome del tunnel carpale, lombosciatalgie, osteoporosi, nonché nella riduzione del peso corporeo

Integratore alimentare talvolta per autoprescrizione, ma nella maggior parte su **indicazione di un medico specialista**

Crisi ipoglicemiche da acido lipoico

Reazioni gravi

Ipoglicemia associata ad alti livelli serici di insulina in associazione ad elevati titoli di anticorpi anti-insulina, suggestivi di una sindrome insulinica autoimmune (IAS), anche detta sindrome di Hirata

7 sono pervenute da una stessa area geografica (*Gullo et al, Clin Endocrinol 2013*)

La sindrome di Hirata indotta da farmaci è descritta in letteratura (*Uchigata et al, Diabetes Res Clin Pract 2009*) diffusa in Giappone per suscettibilità genetica

Finora tale sindrome non era stata riportata nella popolazione caucasica

Reazioni allergiche ad acido lipoico

Totale 35 (30% gravi)

Tipo di reazioni: orticaria, senso di bruciore con arrossamenti cutanei, pomfi, gonfiore e prurito al volto e agli arti, edema della glottide, crisi asmatica

Altri componenti: estratto di melone, l'olio di borragine, curcuma, vitamine del complesso B e numerosi eccipienti

Reazioni allergiche sono ritenute possibili per l'uso orale di acido lipoico e dermatiti da contatto da creme antirughe

(Micromedex 2.0, Thomson Reuters, www.thomsonhc.com/home/dispatch; Packer et al, Free Rad Biol Med 1995; Eun Hee Koh et al, Am J Med, 2011; Bergqvist-Karlsson et al, Contact Dermatitis 2006)

Ingestioni accidentali o sovradosaggio di fluoro in bambini

Ingestione accidentale di 1 fl e ½ di integratore a base di fluoro (15 ml) → dosaggio consigliato per età 1 goccia

Paziente: Maschio, 3 anni

Evento: tachicardia sinusale, desaturazione (45,6%) e incremento creatinina

Gravità: ospedalizzazione

Esito: risoluzione completa un giorno dopo lavanda gastrica

Oltre 400 richieste di consulenza ai CAV di Foggia, Pavia e Milano

→ chiusura delle confezioni a prova di bambino



Criticità della farmacovigilanza nel caso dei prodotti naturali

- Mancanza di informazioni sui livelli di uso (esposizione)
- Non disponibilità di database anagrafici degli utilizzatori
- Imputabilità → complessità delle piante, prodotti composti, notorietà,
- Regolamentazione → notifica vs registrazione (assenza di conoscenze su beneficio/rischio prima della commercializzazione)
- Bassa numerosità di segnalazioni spontanee (sottosegnalazione, naturale = sicuro???)