

## **Obiettivo:**

**Uno sguardo nel mondo dei prodotti di derivazione vegetale:**

**1 Nutraceutica**

**2 Immissione al commercio**

**3 Efficacia**

**4 *Sicurezza***

**5 Interazioni farmacologiche**

# Nutraceutica: un neologismo

La nutraceutica da un punto di vista normativo in Italia non esiste ...

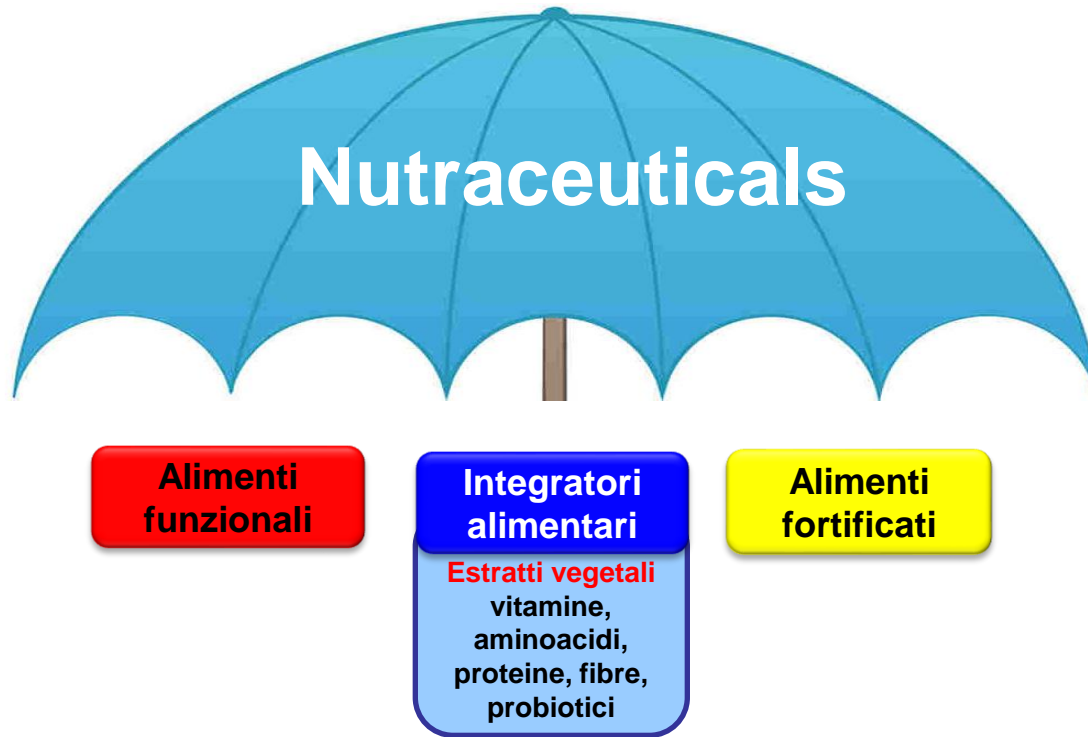
**Nella letteratura internazionale esistono molte definizioni del termine**

## **Definizione originaria (1989)**

'a food (or part of a food) that provides medical or health benefits, including the prevention and/or treatment of a disease'



- **Nutraceuticals: 83.058**
- **Clinical trials: 15.094**



**Una grossa fetta dei nutraceutici comprende gli integratori alimentari (dietary supplements)**

# ALIMENTO FUNZIONALE

o *functional food*, alimento che può influenzare positivamente una o più funzioni fisiologiche dell'organismo al di là dei suoi effetti nutrizionali in senso stretto (sulla base di documentazione scientifica). Inserito nella dieta abituale, non esercita necessariamente effetti benefici su tutti gli individui che ne fanno uso.

**Non esiste una definizione ufficiale a livello europeo**

## Vitamina C e scorbuto



Malattia dei marinai inglesi



Manifestazioni emorragiche, petecchie, ecchimosi

**Il cretinismo o sindrome da deficit congenito di iodio** è caratterizzato da deficienza mentale e fisica permanente ed è causata solitamente da ipotiroidismo, Può manifestarsi per mancanza di iodio nella dieta (cretinismo endemico) degli abitanti di molte regioni montuose e di alcune valli montane.

Per la carenza di ormoni tiroidei nello stato embrionale avviene una crescita irregolare delle fibre nervose che si collegano in modo irregolare all'interno del cervello causando danni irreversibili quali sordomutismo, nanismo, crescita irregolare delle ossa

## Alimento fortificato (*fortified food*).

E' un alimento addizionato di determinati componenti, viene prodotto con l'intento di aumentare l'assunzione delle sostanze con cui l'alimento viene fortificato

### Esempi:

sale iodato

Alimenti con **acido folico** per prevenire deficit del tubo neuronale

Yogurt con **fitosteroli**



**Dietary supplements also include plant extracts.**

The arbitrary inclusion in the dietary supplement category of herbal medicinal products **has been criticized.**

Authentic supplements to the diet (i.e. vitamins, minerals), have nutritional value.

Herbal extracts may contain **pharmacologically-active ingredients** and should be regulated as medicines

## **1 DEFINIZIONE DI NUTRACEUTICO. In sintesi:**

Il termine “nutraceutico” fu coniato nel 1989 dal Dr. Stephen DeFelice per indicare il collegamento tra “nutrizione” e “agenti farmaceutici”. Secondo DeFelice, “un nutraceutico è una sostanza che sia un alimento o parte di un alimento e che fornisca effetti benefici per la prevenzione e il trattamento delle malattie

Successivamente a questa definizione iniziale, sono state proposte negli anni seguenti altre definizioni, ma attualmente non ne esiste una universalmente accettata.

Il termine “nutraceutico” può essere attualmente considerato come un ombrello dove hanno trovato il loro posto una vasta gamma di diversi prodotti naturali. Questi includono alimenti funzionali, alimenti fortificati e integratori alimentari quali fibre, aminoacidi, minerali, vitamine ed estratti vegetali.

L'inclusione degli estratti vegetali nella categoria “integratori alimentari” è stata considerata inadeguata in quanto viene ignorata l'importante differenza tra le due classi di prodotti. Gli integratori autentici, come vitamine e minerali, hanno un valore nutrizionale e sono generalmente sicuri a dosaggi appropriati. Gli estratti vegetali, invece, non integrano la dieta; essi contengono ingredienti farmacologicamente attivi e, quindi, andrebbero normati come farmaci.

## **Come viene regolamentata l'immissione al commercio dei nutraceutici ?**

Le regole per l'immissione al commercio per i nutraceutici non sono così stringenti come per i farmaci di sintesi, Spesso i prodotti vegetali seguono la via degli integratori alimentari



- Gli **integratori alimentari** sono definiti dalla normativa di settore (Direttiva 2002/46/CE, attuata con il D.L. 21 maggio 2004, n. 169) (12-13) come: *“prodotti alimentari destinati ad integrare la comune dieta e che costituiscono una fonte concentrata di sostanze nutritive, quali le vitamine e i minerali, o di altre sostanze aventi un effetto nutritivo o fisiologico, in particolare, ma non in via esclusiva, aminoacidi, acidi grassi essenziali, fibre ed **estratti di origine vegetale**, sia monocomposti che pluricomposti, in forme predosate”*.

## LEGISLAZIONE INTEGRATORI

Ai fini della vendita è richiesta solo una **notifica** al Ministero della Salute con la documentazione relativa alla materia prima, al processo di preparazione, all'uso tradizionale e alla storia del consumo, alla sicurezza del prodotto nelle modalità d'uso raccomandate, alle possibili interazioni con altri componenti del prodotto, della dieta o con farmaci (in base ai dati dalla letteratura), ed altri dettagli farmaceutici. È importante sottolineare che **non sono richieste evidenze cliniche** in quanto l'integratore non può rivendicare un "effetto terapeutico", ma solo un "**effetto fisiologico**", che consiste nel promuovere il normale funzionamento dell'organismo.

>> l'Allegato 1 al DM 10 agosto 2018 sulla disciplina dell'impiego negli integratori alimentari di Sostanze e preparati vegetali come aggiornato con Decreto 9 gennaio 2019;

*Ministero della Salute*

## Alcuni esempi di sostanze e preparati vegetali

### ALLEGATO 1 - BOTANICALS

NOME BOTANICO	FAMIGLIA	SINONIMO	PARTE TRADIZIONALMENTE IMPIEGATA	PRESCRIZIONI ETICHETTA	ALTRE PRESCRIZIONI	LG MINISTERIALI DI RIFERIMENTO PER GLI EFFETTI FISIologici
<i>Valeriana officinalis</i> L.	Caprifoliaceae		radix, rhizoma			radix, rhizoma: Rilassamento (sonno; in caso di stress)
<i>Hypericum perforatum</i> L.	Hyperaceae		herba cum floribus, flos, summitas	<p>Occorre indicare in etichetta l'apporto giornaliero di ipericina</p> <p><b>AVVERTENZA</b></p> <p><b>SUPPLEMENTARE</b></p> <p>Se si assumono dei farmaci, prima di utilizzare il prodotto chiedere il parere del medico perché l'estratto di iperico può interferire sul loro metabolismo inibendone anche l'attività. L'estratto di iperico è controindicato in età pediatrica e nell'adolescenza</p>	L'apporto giornaliero di ipericina, da indicare in etichetta, non deve superare 0,7 mg. Rapporto iperforine/ipericina non superiore a 7, comprendendo nella voce "iperforine" la somma dell'iperforina e dell'adiperforina presenti nell'estratto.	herba cum floribus: Normale tono dell'umore. Rilassamento e benessere mentale.
<i>Vaccinium myrtillus</i> L.	Ericaceae		folium, fructus, surculi			<p>fructus: Funzionalità del microcircolo (pesantezza delle gambe). Antiossidante. Benessere della vista. Regolarità del transito intestinale.</p> <p>folium: Drenaggio dei liquidi corporei . Funzionalità delle vie urinarie.</p>

# Da un punto di vista normativo non tutti gli estratti vegetali sono integratori

## Gli estratti vegetali possono entrare in tre diverse categorie:

### 1) **Medicinali Fitoterapici**

#### *medicinali vegetali di uso consolidato (**well-established use**)*

I medicinali di origine vegetale (detti anche fitoterapici) sono venduti esclusivamente nelle farmacie (per alcuni è richiesta anche la presentazione di ricetta medica). Questi possono essere autorizzati esclusivamente se viene dimostrato che il preparato ha un impiego medico ben consolidato nella Comunità Europea da almeno 10 anni, con efficacia riconosciuta e con un accettabile livello di sicurezza.

Esempi: **Centellase®**, **Permixon®**, **Legalon®**.

#### *medicinali vegetali tradizionali*

Ai fini dell'immissione in commercio non sono richieste prove di sicurezza ed efficacia purché siano dimostrati dati di sicurezza sufficienti e un'efficacia plausibile sulla base dei dati di letteratura. Il prodotto deve riportare in etichetta la dicitura "**Basato esclusivamente sull'uso tradizionale**»

**Kaloba®** (Pelargonium sidoides, una varietà di geranio proveniente dal Sudafrica, indicato contro i sintomi di raffreddore, tosse e mal di gola).

### 2) **Dispositivi medici**

il cui meccanismo d'azione principale è chimico o chimico/fisico (ad esempio il cosiddetto "effetto barriera"), vengono commercializzati sotto la categoria dei **dispositivi medici**. Esempio è **Grintuss®**, un prodotto per la tosse a base di grindelia (*Grindelia robusta*), piantaggine (*Plantago lanceolata*) ed elicriso (*Helichrysum italicum*).

### 3) **Integratori alimentari (*botanicals*) sono la maggioranza**

## **Dispositivo medico: definizione**

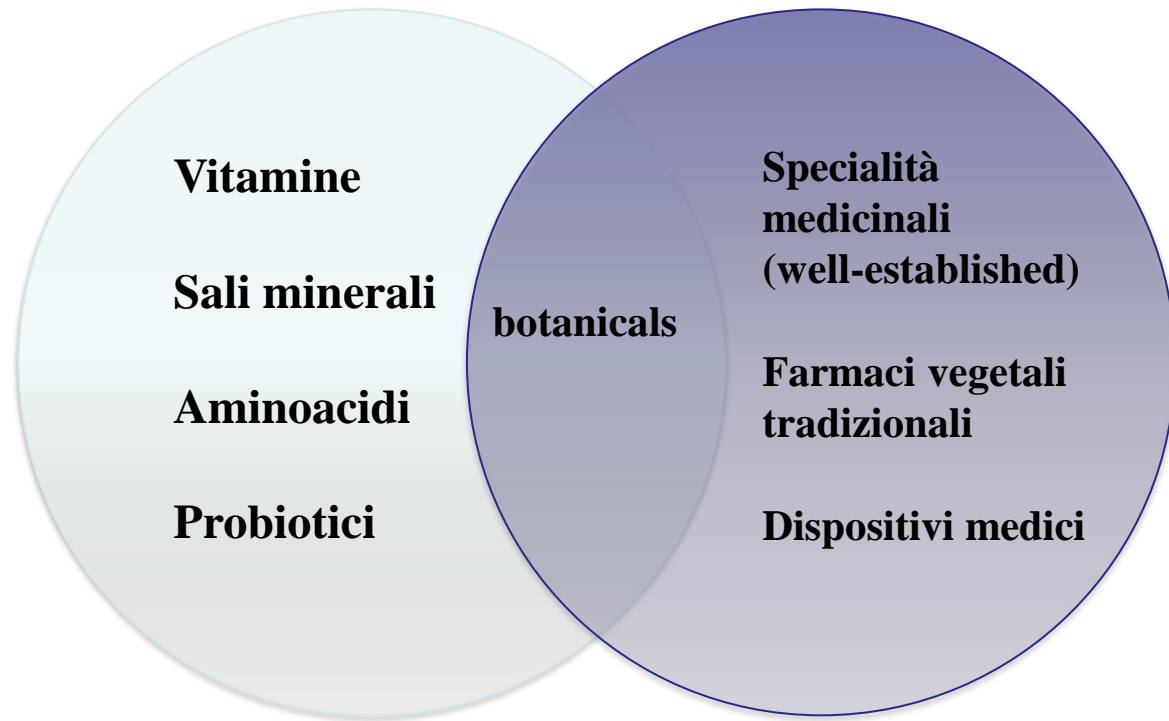
Qualsiasi strumento, apparecchio, impianto, sostanza o altro prodotto, utilizzato da solo o in combinazione e destinato dal fabbricante ad essere impiegato nell'uomo a scopo:

- di diagnosi, prevenzione, controllo, terapia o attenuazione di una malattia;
- di diagnosi, controllo, terapia, attenuazione o compensazione di una ferita o di un handicap;
- di studio, sostituzione o modifica dell'anatomia o di un processo fisiologico;
- di intervento sul concepimento, il quale prodotto non eserciti l'azione principale, nel o sul corpo umano, cui è destinato, con mezzi farmacologici o immunologici né mediante processo metabolico ma la cui funzione possa essere coadiuvata da tali mezzi.

**Ciò che contraddistingue i dispositivi medici è il meccanismo d'azione principale con cui raggiungono il loro effetto che non è farmacologico/immunologico/metabolico, bensì chimico o chimico/fisico**

**Per alcuni estratti vegetali, per i quali si ritiene che la loro azione benefica sia il risultato di un effetto barriera (es, preparati per il mal di gola ad azione lenitiva o preparati che impediscono l'adesione batterica all'urotelio) o di un effetto osmotico (es, lassativi) i produttori possono richiedere L'immissione al commercio come dispositivo medico**

# Integratori alimentari   Estratti vegetali



## 2 LEGISLAZIONE (1 Integratori alimentari), In sintesi:

Inutraceutici seguono il percorso normativo degli integratori alimentari. Ai fini della vendita è richiesta solo una **notifica** al Ministero della Salute con la documentazione relativa alla materia prima, al processo di preparazione, all'uso tradizionale e alla storia del consumo, alla sicurezza del prodotto nelle modalità d'uso raccomandate, alle possibili interazioni con altri componenti del prodotto, della dieta o con farmaci (in base ai dati dalla letteratura), ed altri dettagli farmaceutici. È importante sottolineare che **non sono richieste evidenze cliniche** in quanto l'integratore non può rivendicare un "effetto terapeutico", ma solo un "effetto fisiologico", che consiste nel promuovere il normale funzionamento dell'organismo.

Poiché per l'immissione al commercio occorre per gli integratori la sola notifica al Ministero della Salute, senza l'obbligo di fornire dati clinici, al momento della commercializzazione spesso non si hanno informazioni sull'efficacia degli integratori. Spesso gli studi clinici vengono effettuati dopo l'immissione al commercio o, in molti casi, non vengono proprio eseguiti.

La valutazione sull'efficacia clinica va fatta caso per caso, integratore per integratore.

**Gli integratori alimentari possono  
esercitare effetti benefici sulla salute  
umana?**

# EFFICACIA CLINICA

## PROBLEMA

Alla luce di una non rigorosa legislazione in molti Paesi, le prove di efficacia per i prodotti a base di piante medicinali non sono così rigorose e necessarie per l'immissione nel mercato.

**Pertanto, i prodotti erboristici possono essere commercializzati senza una chiara evidenza di efficacia clinica**

## SOLUZIONE DEL PROBLEMA

**Rigorosa analisi dei dati clinici riportati in letteratura**

## ATTENZIONE

- **Non tutti i dati riportati in letteratura hanno lo stesso grado di affidabilità**

**Gli studi clinici randomizzati e controllati, specialmente se condotti in doppio cieco, rappresentano il metodo più rigoroso per stabilire l'efficacia clinica delle piante medicinali.**

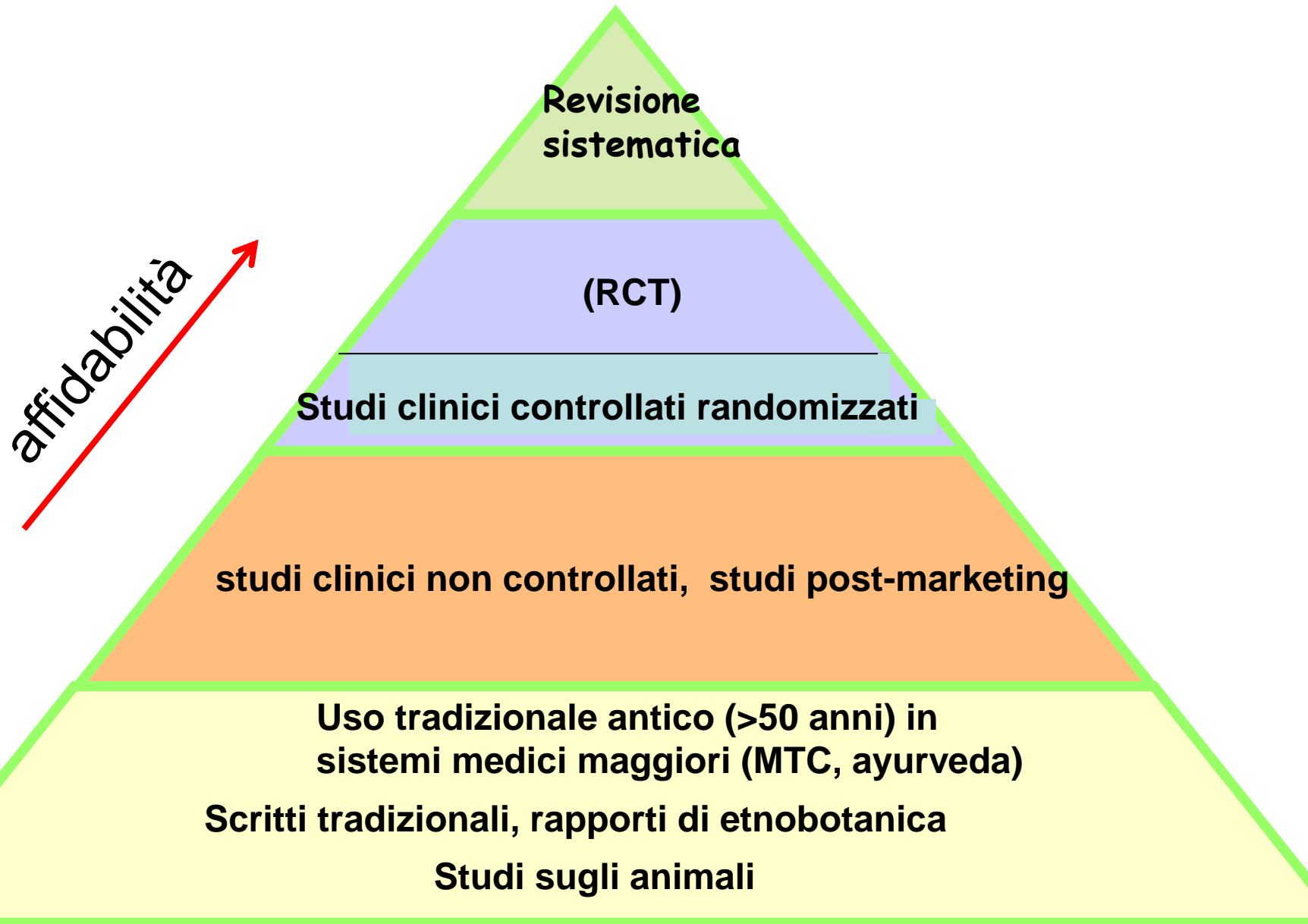
Studi clinici anche rigorosi possono fornire risultati contrastanti,

Solo la totalità dell'evidenza, ottenuta attraverso le **revisioni sistematiche** (*systematic reviews*) ci fornisce il dato clinico più affidabile

**Una revisione sistematica (*systematic review*) è un articolo scientifico il cui obiettivo è quello di riassumere dati clinici provenienti da più studi clinici.**

**La revisione sistematica costituisce il più alto grado di evidenze clinica**

# Gerarchia dell'evidenza clinica

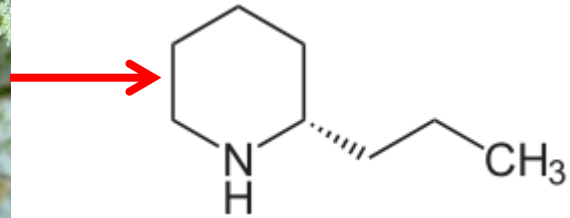


# **EFFICACIA CLINICA , IN SINTESI**

- **Non è possibile generalizzare sull'efficacia clinica delle piante medicinali. Affermazioni *a priori* non sono concepibili e le conclusioni devono essere tratte caso per caso**
- **Gli studi clinici randomizzati e controllati, specialmente se condotti in doppio cieco, rappresentano il metodo più rigoroso per stabilire l'efficacia clinica delle piante medicinali**
- **La totalità dell'evidenza clinica (ovvero più studi clinici), raccolti in revisioni sistematiche (*Systematic reviews*), fornisce il più alto grado di affidabilità**

**Gli integratori possono provocare  
eventi indesiderati?**

# Naturale non è sinonimo di sicurezza



**Coniina**

Alcaloide tossico  
(LD<sub>50</sub> 10 mg/kg)

**In generale i rimedi a base di piante medicinali sono associati ad un minor numero di eventi avversi rispetto ai farmaci convenzionali**

## Principali rimedi erboristici coinvolti in eventi avversi

<b>Fitoterapico</b>	<b>%</b>	<b>Reazione Avversa</b>
<i>Glycine max</i> (semi di soia)	19	reazioni allergiche
<i>Glycyrrhiza glabra</i> (liquirizia)	12	ipokalemia, ipertensione
<i>Camellia sinensis</i> (tè verde)	9	epatite acuta
<i>Ginkgo biloba</i>	8	anti-coagulazione

## Dermatite da contatto causato da Olio di melaleuca (*Melaleuca alternifolia*)



**Contact dermatitis to a natural remedy containing tea tree oil (*Melaleuca alternifolia* oil).**

**Eventi avversi associati all'uso di fitoterapici possono essere anche il risultato di**

- **Errata identificazione della pianta**
- **Adulterazione con farmaci di sintesi**

# Errata identificazione della pianta

L'uso di nomi comuni può determinare errata identificazione ed effetti tossici



*Stephania tetrandia*  
(Fam. Menispermaceae)

Fang ji



Utilizzato in alcuni  
Preparati dimagranti



*Aristolochia fangchi*  
(Fam Aristolochiaceae)

Fang chi



Acidi aristolochici  
nefrotossico

# ADULTERAZIONE CON FARMACI SINTESI

La FDA ha riportato 572 casi di adulterazione con farmaci di sintesi dal 2007 al 2014. Simili risultati sono stati anche riportati dalla *European Union Rapid Alert System for Food and Feed*

## Principali prodotti adulterati:

- **Prodotti per aumentare performance sessuali:** 238 casi (adulterati con inibitori delle fosfodiesterasi 5)
- **Prodotti dimagranti:** 228 casi (adulterati con sibutramina, fenfluramina e rimonabant)

## Eventi avversi dovuti agli adulteranti:

Danno epatico

Insufficienza renale

Aritmie

Ictus

## SICUREZZA in sintesi

L'equazione generale secondo la quale prodotto naturale = prodotto sicuro è falsa.

Tuttavia dati recenti della letteratura hanno dimostrato che gli eventi avversi causati dagli integratori alimentari di derivazione vegetale sono relativamente rari, specialmente se confrontati con i farmaci convenzionali.

Eventi avversi possono derivare non solo dagli effetti farmacologici/tossicologici dei composti contenuti in uno specifico integratore alimentare, ma anche da **deliberata adulterazione** ed **errata identificazione**.

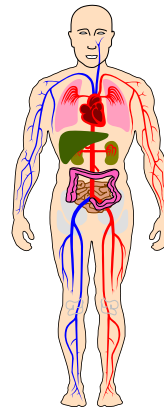
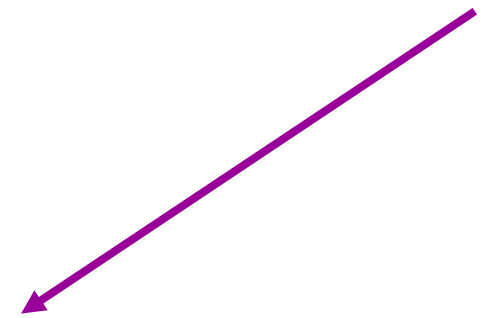
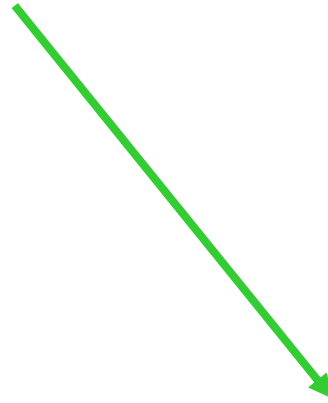
Sono relativamente frequenti i casi descritti nella letteratura scientifica di **adulterazione** deliberata (e non dichiarata) di integratori alimentari con farmaci di sintesi, analoghi sintetici di farmaci o farmaci non più in commercio, allo scopo di produrre e/o intensificare l'effetto farmacologico e quindi rafforzare l'indicazione terapeutica dell'integratore (*claim*)

## **Domanda 5**

**I nutraceutici possono interferire  
con i farmaci convenzionali?**

Fitoterapia

Terapia  
convenzionale



Eventi avversi

I meccanismi di interazione erba-farmaco sono simili a quelli farmaco farmaco

## INTERAZIONI ERBA FARMACO

farmacocinetiche

assorbimento

distribuzione

metabolismo

eliminazione

farmacodinamiche

A livello del meccanismo  
d'azione dei singoli farmaci

molti principi attivi  
Nell'integratore

Pazienti non  
Informano il  
medico

Non  
conoscenza

Aumento del rischio di  
interazione

Warfarina e ciclosporina sono i farmaci maggiormente coinvolti nelle interazioni erbe-farmaco



Interazioni vengono più facilmente identificate  
Quando i pazienti vengono monitorati

**Table 4. Examples of well-documented herb–drug interactions<sup>a</sup>**

Herbal drug	Prescribed drug	Result of interaction
Betel nut <i>Areca catechu</i>	Procyclidine	Rigidity, bradykinesia and jaw tremors
Danshen <i>Salvia miltiorriza</i>	Warfarin	Increased anticoagulant effect
Don quai <i>Angelica sinensis</i>	Warfarin	Increased anticoagulant effect
Evening primrose <i>Oenothera biennis</i>	Fluphenazine	Seizures
Garlic <i>Allium sativum</i>	Chlorzoxazone	Increased plasma concentration of chlorzoxazone
Ginkgo <i>Ginkgo biloba</i>	Paracetamol	Changes in paracetamol pharmacokinetics
	Saquinavir	Decreased saquinavir blood concentration
	Omeprazole	Decreased omeprazole blood concentration
	Tolbutamide	Decreased tolbutamide blood concentration
	Tanilolol	Increased tanilolol blood concentration
Ginseng (Red or Korean) <i>Panax ginseng</i>	Phenelzine	Sleeplessness, tremor and headaches
Ginseng (American) <i>Panax quinquefolius</i>	Warfarin	Reduced warfarin blood concentration and anticoagulation
Goji (Chinese wolfberry) <i>Lycium barbarum</i>	Warfarin	Increased anticoagulant effect
Goldenseal <i>Hydrastis canadensis</i>	Debrisoquine	Decreased debrisoquine urinary recovery ratio
Green tea <i>Camellia sinensis</i>	Folic acid	Decreased folate blood concentration
Hibiscus (Roselle) <i>Hibiscus sabdariffa</i>	Chloroquine	Reduced blood concentration of chloroquine
Kava <i>Piper methysticum</i>	Paracetamol	Changes in paracetamol pharmacokinetics
	Chlorzoxazone	Decreased 6-hydroxychlorzoxazone/ chlorzoxazone serum ratio
Milk thistle <i>Silybum marianum</i>	Metronidazole	Decreased metronidazole blood concentration
Peppermint <i>Mentha piperita</i>	Felodipine	Increased felodipine blood concentration
<i>Schisandra chinensis</i>	Tanilolol	Increased tanilolol blood concentration
St John's wort <i>Hypericum perforatum</i>	Alprazolam, amitriptyline, bupropion, ciclosporin, digoxin, fexofenadine, gliclazide, imatinib, indinavir, irinotecan, methadone, midazolam, nevirapine, nifedipine, omeprazole, phenprocoumon, verapamil and warfarin, zolpidem	Decreased blood concentration of the concomitantly used prescribed drugs. In the case of cyclosporine, changes in pharmacokinetics were associated with rejection episodes in transplant patients.
	Oral contraceptive	Reduced efficacy and increased breakthrough bleeding
	Paroxetine and venlafaxine	Serotonin syndrome

# Principali interazioni farmacocinetiche

## IPERICO

Riduzione concentrazione plasmatica e/o efficacia

### FARMACO

- Ciclosporina
- Digossina
- Imatinib
- Indinavir
- Irinotecano
- pillola estroprogest
- warfarina

### USO

immunosoppressore  
Cardiotonico  
antitumorale  
antivirale (antiAIDS)  
antitumorale  
anticoncezionale  
anticoagulante

## INTERAZIONI FARMACOLOGICHE, in sintesi

Un importante problema correlato all'uso degli estratti vegetali è la possibilità di interazioni farmacologiche con i farmaci convenzionali (generalmente di sintesi). Poiché i nutraceutici possono contenere molecole farmacologicamente attive, le interazioni farmacologiche possono avere sia una **base farmacocinetica** che **farmacodinamica**, come accade per i farmaci convenzionali.

Gli estratti vegetali sono un miscuglio di migliaia di composti farmacologicamente attivi, tale combinazione teoricamente aumenta la probabilità che si verifichino interazioni farmacologiche.

Gli **estratti di iperico** sono particolarmente coinvolti in interazioni farmacologiche con farmaci di sintesi