

## Il sistema di farmacovigilanza

- La farmacovigilanza si riferisce all'insieme delle attività e dei metodi mirati a individuare, valutare e prevenire le reazioni avverse ai farmaci dopo che questi sono stati messi in commercio e si basa sulla raccolta e analisi delle segnalazioni spontanee di sospette reazioni avverse ai farmaci (**Adverse Drug Reaction - ADR**).
- L'attuale sistema italiano di sorveglianza passiva delle reazioni avverse ai farmaci si basa sulla **Rete Nazionale di Farmacovigilanza (RNF)**. Attiva dal novembre 2001, la RNF garantisce da un lato la raccolta, la gestione e l'analisi delle schede di segnalazioni spontanee di sospette ADR compilate da operatori sanitari e cittadini e dall'altro la pronta e capillare diffusione delle informazioni diramate dall'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) in merito alla sicurezza dei farmaci.
- Dal 2006 le attività di Farmacovigilanza sono state potenziate attraverso il collegamento della RNF a **Eudravigilance**, database Europeo coordinato dall'Agenzia Europea dei Medicinali (EMA), che raccoglie tutte le segnalazioni di sospetta ADR provenienti da ogni singolo Stato membro.

Nel caso dei farmaci convenzionali le segnalazioni spontanee sono utili a generare segnali di rischio non evidenziati già nelle sperimentazioni cliniche, per i limiti propri delle sperimentazioni che coinvolgono una popolazione selezionata e di numerosità limitata, e sono di breve durata. **Per i farmaci, quindi, al momento della commercializzazione è nota l'efficacia, ma, solo parzialmente, il profilo di rischio.** Il profilo beneficio/rischio di un farmaco viene rivalutato periodicamente alla luce di eventuali nuovi segnali emersi dalla farmacovigilanza e quantificati ed eventualmente confermati, dagli studi post-marketing di farmacoepidemiologia

## **Il sistema di fitosorveglianza**

**La situazione regolatoria degli integratori alimentari è molto diversa da quella dei farmaci. Per poter essere immessi sul mercato gli integratori devono essere notificati al Ministero della Salute tramite trasmissione della loro etichetta, che deve essere conforme alla regolamentazione vigente. Al momento della loro ommercializzazione, pertanto, non si hanno informazioni sul loro profilo beneficio/rischio.**

**La Rete Nazionale di Farmacovigilanza non consente la registrazione delle segnalazioni di sospette reazioni avverse a integratori alimentari e altri prodotti “naturali”.**

**Per contribuire alla conoscenza dei potenziali rischi associati all'uso dei prodotti "naturali" è stato predisposto nel 2002 un sistema di raccolta delle segnalazioni spontanee di sospette reazioni avverse a tali prodotti.**

**Il sistema di fitosorveglianza si basa sulla raccolta e valutazione di segnalazioni spontanee di sospette reazioni avverse insorte dopo l'assunzione/somministrazione di:**

- 1. integratori alimentari;**
- 2. preparazioni galeniche a base di droghe vegetali e loro derivati;**
- 3. altri preparati a base di piante medicinali non inclusi nei punti precedenti ed altri preparati di origine naturale (es. propoli, estratti di lumaca, ecc.);**
- 4. medicinali omeopatici privi di codice AIC (non registrati presso l'AIFA).**

La raccolta delle segnalazioni viene effettuata mediante una **scheda ad hoc** che garantendo l'anonimato del paziente, raccoglie alcuni dati demografici, la descrizione della reazione, la data di insorgenza, la gravità, la risoluzione della reazione (se avviene), il prodotto sospetto, la data di inizio e fine assunzione, eventuali condizioni predisponenti, se presente una terapia farmacologica concomitante, informazioni relativamente a *rechallenge* e *dechallenge*, e informazioni sul segnalatore.

In seguito alla verifica della completezza delle informazioni presenti sulla scheda sono, eventualmente, richieste al segnalatore ulteriori specifiche.

<b>SCHEDA DI SEGNALAZIONE DI SOSPETTA REAZIONE AVVERSA A PRODOTTI A BASE DI PIANTE OFFICINALI E A INTEGRATORI ALIMENTARI</b>				
INFORMAZIONI SUL PAZIENTE				
1. INIZIALI	2. ETA'	3. SESSO	4. PESO CORPOREO	5. ORIGINE ETNICA
6. EVENTUALE STATO DI GRAVIDANZA ALLATTAMENTO		<input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> SI _____ settimana	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. E' STATA ESEGUITA TERAPIA SPECIFICA? <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> SI 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"/> PROBABLE <input type="checkbox"/> POSSIBILE <input type="checkbox"/> DUBBIA <input type="checkbox"/> SCONOSCIUTA				
INFORMAZIONI SUL PRODOTTO				
15. PRODOTTO SOSPETTO <i>(indicare la denominazione e la composizione come descritte in etichetta)</i>				
15-a QUALIFICA DEL PRODOTTO		15-b PRODUTTORE		
<input type="checkbox"/> GALENICO <input type="checkbox"/> ALIMENTO <input type="checkbox"/> PRODOTTO ERBORISTICO <input type="checkbox"/> ALTRO: _____ <input type="checkbox"/> INTEGRATORE				
16. DOSAGGIO / DIE	17. 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 <i>(specificare)</i>				
23. CONDIZIONI CONCOMITANTI E PREDISPONENTI				
INFORMAZIONI SUL SEGNALATORE				
24. QUALIFICA		25. DATI DEL SEGNALATORE		
<input type="checkbox"/> MEDICO DI MEDICINA GENERALE <input type="checkbox"/> FARMACISTA <input type="checkbox"/> MEDICO OSPEDALIERO <input type="checkbox"/> ALTRO <input type="checkbox"/> SPECIALISTA		NOME E COGNOME INDIRIZZO TEL. FAX E-MAIL		
26. DATA DI COMPILAZIONE		27. FIRMA		

Scheda compilata  
Dai sanitari (es. medico, farmacista)

Inviare la scheda compilata al fax n. 06 49904248

**FIGURA 6.4**

Scheda di segnalazione di sospetta reazione avversa (www.epicentro.iss.it).

# IMPUTABILITA'

punto 10 scheda di segnalazione (**commento sulla relazione tra prodotto e reazione**)

Scala per la valutazione dell'imputabilità di una sospetta reazione avversa, fonte: OMS)

<b>Causalità</b>	<b>Caratteristiche dell'evento</b>
Certa	Un evento clinico (o una anomalia nei test di laboratorio) con una relazione temporale plausibile con la somministrazione del prodotto e che non può essere spiegato da malattie e/o farmaci concomitanti
Probabile	Un evento clinico (o una anomalia nei test di laboratorio) con una relazione temporale ragionevole con la somministrazione del prodotto, che è improbabile che possa essere spiegato da malattie e/o farmaci concomitanti
Possibile	Un evento clinico (o una anomalia nei test di laboratorio) con una relazione temporale ragionevole con la somministrazione del prodotto, ma che potrebbe essere anche spiegato da malattie e/o farmaci concomitanti
Improbabile	Un evento clinico (o una anomalia nei test di laboratorio) per il quale la relazione temporale con la somministrazione del prodotto rende una connessione causale improbabile, e che potrebbe essere anche spiegato plausibilmente da malattie sottostanti o farmaci concomitanti
Non classificata	Un evento clinico (o una anomalia nei test di laboratorio) che richiede ulteriori dati per una corretta valutazione o in cui dati aggiuntivi sono in corso di valutazione
Non classificabile	Un evento clinico (o una anomalia nei test di laboratorio) con informazioni insufficienti per la valutazione o contraddittorie e che non possono essere verificate o implementate

## **Elementi di Imputabilità (punto 10 scheda di segnalazione)**

Per quanto riguarda la **valutazione della associazione causale tra l'assunzione del prodotto e l'insorgenza della reazione avversa** è stato adattato il metodo dell'Organizzazione Mondiale della Sanità. Questo metodo, così come altri utilizzati per valutare l'imputabilità, tiene conto dei seguenti elementi:

- ☒ **Associazione temporale** plausibile tra somministrazione del prodotto/preparazione ed evento
- ☒ **Esito di *dechallenge*** (miglioramento dei sintomi alla interruzione del trattamento) e ***rechallenge*** (ricomparsa dei sintomi alla risomministrazione del trattamento)
- ☒ **Elementi farmacologici noti** (compresa conoscenza della natura e della frequenza delle reazioni avverse)
- ☒ **Plausibilità medica e farmacologica** (la sequenza dei sintomi, segni e test di laboratorio e conoscenze dei meccanismi di azione)
- ☒ **Presenza di cause alternative o della loro esclusione**
- ☒ **Eventuali test per la presenza di adulteranti o contaminanti dei prodotti** che possono essere causa di eventi avversi
- ☒ **Uso inappropriato**

L'eventuale assenza delle informazioni necessarie per l'applicazione dei suddetti criteri comporta la richiesta ai segnalatori del completamento della scheda e/o dell'invio del materiale informativo del prodotto

L'eventuale assenza delle informazioni necessarie per l'applicazione dei suddetti criteri comporta la richiesta ai segnalatori del completamento della scheda e/o dell'invio del materiale informativo del prodotto.

In caso di **reazioni gravi**, si decide di approfondire il caso. Se necessario viene richiesta la relazione clinica dal medico, il follow-up del paziente ed eventualmente, se possibile e ritenuto utile, viene acquisito il prodotto assunto per effettuare analisi di laboratorio volte ad identificare eventuali problemi di qualità del prodotto prodotto (sostituzione, adulterazione, ecc.). Sulla base della documentazione disponibile viene effettuata la **valutazione dell'imputabilità**. Il risultato della valutazione viene riportato su una scheda predisposta

**SCHEDA DI VALUTAZIONE DELLE SEGNALAZIONI DI SOSPETTE  
REAZIONI AVVERSE GRAVI A PRODOTTI DI ORIGINE NATURALE**

**SEZIONE A**

CODICE SCHEDA/  ANNO	PRODOTTO 1) integratori alimentari 2) omeopatici 3) preparazioni galeniche a base di erbe e 4) altri preparati a base di erbe non inclusi nei punti precedenti ed altri preparati di origine naturale non vegetale (es. propoli, estratti di lumaca etc) BARRARE LA VOCE DI INTERESSE	COMPOSIZIONE A BASE DI: <i>specificare i componenti principali:</i>
ETA'/SESSO	ASSUNZIONE DAL            AL	DATA INSORGENZA REAZIONE
REAZIONE:SEGNI/SINTOMI/DIAGNOSI		ESITO
SCHEDA VALUTABILE SI    NO    DA RINVIARE PER INSUFFICIENZA DI INFORMAZIONI		

**SEZIONE B**

1.CORRELAZIONE TEMPORALE	COMPATIBILE	NON COMPATIBILE
2.a ESITO DECHALLENGE 2.b ESITO RECHALLENGE	MIGLIORAMENTO    INVARIATO    PEGGIORATO SCONOSCIUTO NON RIPORTATTO    INVARIATO    PEGGIORATO SCONOSCIUTO	
3. ELEMENTI FARMACOLOGICI NOTI (compresa conoscenza della natura e della frequenza delle reazioni avverse)	SI:commento	NO
4.PLAUSIBILITA' MEDICA E FARMACOLOGICA	SI:commento	NO
5.CAUSE ALTERNATIVE	PRESENTI ( <i>SPECIFICARE</i> ) PATOLOGIE  TERAPIE  ALTRO	ASSENTI
6. TEST PER LA PRESENZA DI ADULTERANTI    NO    SI <i>specificare quale, esito e data</i>		

Scheda compilata  
presso  
Istituto Superiore di  
Sanità sulla base delle  
Schede compilate dai  
sanitari

## **Definizione di gravità di un evento avverso**

**Un evento avverso segnalato è definito “grave” quando:**

- ha un esito fatale;**
- mette in pericolo la vita del soggetto;**
- richiede un ricovero ospedaliero o prolunga un ricovero già in corso;**
- comporta un’invalidità o un’incapacità grave o permanente;**
- comporta anomalie congenite/deficit alla nascita;**
- consiste in un segno/sintomo/anomalia di laboratorio giudicati clinicamente gravi dal segnalatore.**

Le segnalazioni da parte dei **farmacisti** sono di grande importanza sia per la stretta vicinanza al cittadino nella pratica quotidiana, sia perché essi possono venire a conoscenza degli eventi avversi associati ai farmaci di automedicazione o da banco con maggiore probabilità rispetto ai medici. I pazienti sono scarsamente consapevoli del rischio connesso all'utilizzazione dei farmaci senza obbligo di ricetta e dei prodotti di derivazione vegetale (es integratori alimentari), ed è quindi importante svolgere un'attività di vigilanza su tali prodotti.

.

## Analisi dei segnali

Si definisce come **segnale** l'identificazione di una possibile relazione causale tra un evento avverso e un prodotto di origine naturale, quando questa relazione è sconosciuta o non già documentata in modo completo.

Di solito per generare un segnale è richiesta più di una singola segnalazione. Elementi importanti da tenere presenti sono la gravità dell'evento e la completezza dell'informazione.

Quando si ritiene di ravvisare un **segnale di allarme** (più segnalazioni relative alla stessa preparazione, uso di sostanze proibite, reazione seguita da decesso o che ha messo in pericolo la vita del paziente, più reazioni simili osservate in bambini o anziani o donne in gravidanza o allattamento), il Comitato scientifico ne dà tempestiva comunicazione agli organi competenti (AIFA e Ministero della Salute) per eventuali decisioni regolatorie (di allerta, sequestro, richiesta di esami di laboratorio, ecc.).

## **Analisi dei prodotti**

**Va anche considerato che in alcuni casi il livello o la direzione dell'attività di un prodotto a base di piante medicinali potrebbero non essere connessi con i suoi requisiti intrinseci di composizione per la presenza di **contaminazioni** di varia natura o di vere e proprie contraffazioni. Di conseguenza le reazioni avverse correlabili all'uso di questi prodotti possono derivare anche da **problemi di qualità****

**Le cause principali possono essere la contraffazione dei prodotti con principi farmacologicamente attivi non dichiarati (per es: antinfiammatori, antiipertensivi, ecc.), contaminazione con sostanze potenzialmente tossiche, come metalli pesanti, microrganismi patogeni o residui di pesticidi. Reazioni avverse possono anche insorgere per l'uso di specie botaniche non correttamente identificate e classificate.**

## **Esami chimico/tossicologici dei preparati**

**Eventuali esami tossicologici di prodotti e preparazioni galeniche o “casalinghe” sono predisposti dall’Istituto Superiore di Sanità, e affidati ai ricercatori del Dipartimento di Salute Pubblica Veterinaria e Sicurezza Alimentare (o altri) del medesimo Istituto, a seconda dei problemi da affrontare. Tra le problematiche che vengono affrontate sono inclusi la ricerca di:**

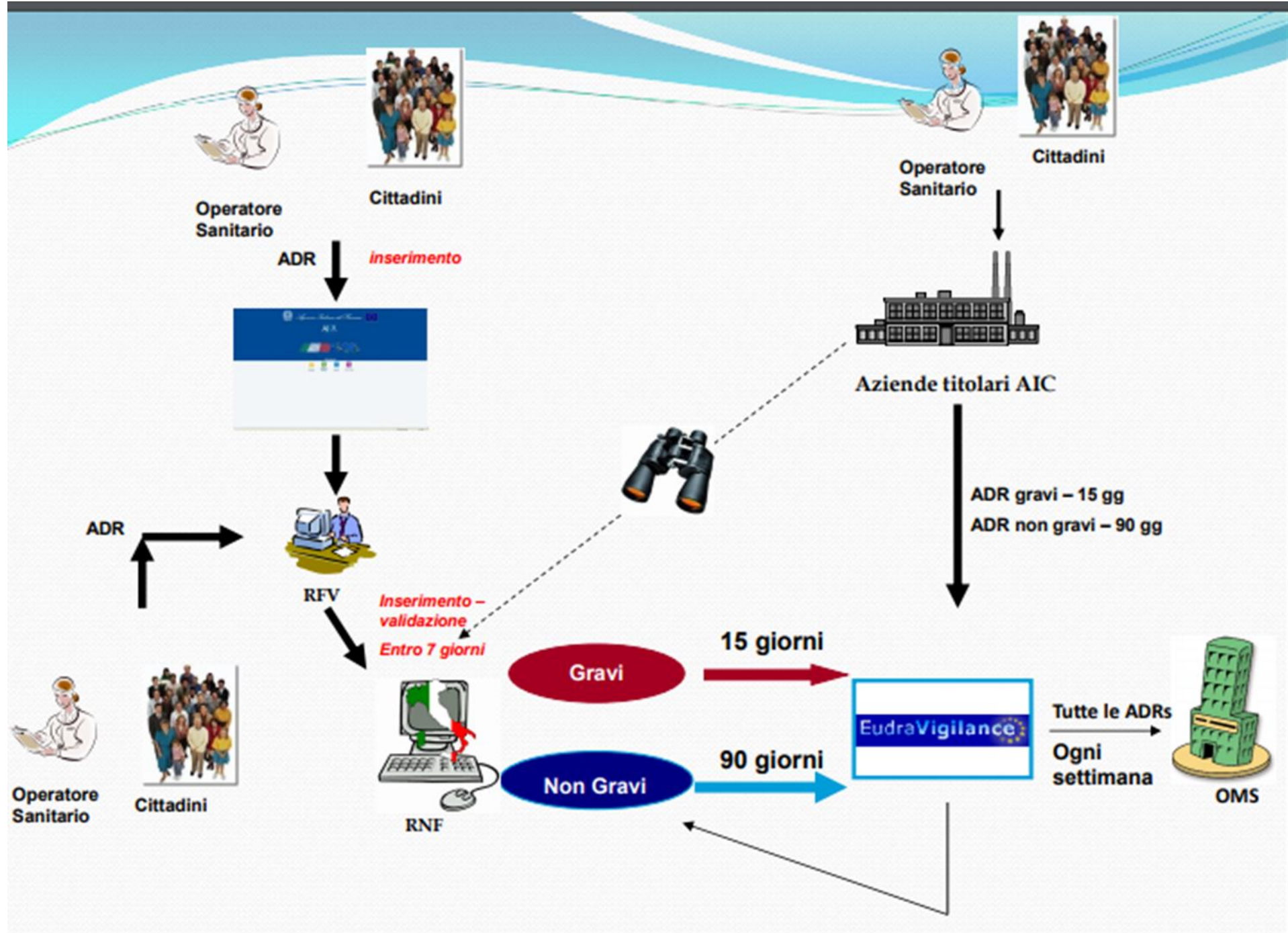
- metalli pesanti**
- aflatossine,**
- componenti potenzialmente tossici come ad esempio gli alcaloidi pirrolizidinici,**
- farmaci (là dove non dichiarato/autorizzato);**
- Microrganismi (analisi microbiologiche)**

## VigiErbe: il sistema online di fitosorveglianza (1)

È attivo il sistema “ VigiErbe” per segnalare, online, le sospette reazioni avverse che si verificano dopo l’assunzione di integratori alimentari, prodotti erboristici, preparazioni magistrali (per esempio a base di Cannabis per uso medico), medicinali omeopatici (non registrati come medicinali) e altri prodotti di origine naturale. Per inviare una segnalazione occorre collegarsi al sito [www.vigierbe.it](http://www.vigierbe.it), anche da tablet o smartphone. Va sottolineato che la segnalazione spontanea delle sospette reazioni avverse associate a integratori alimentari a base vegetale e agli altri prodotti sopra elencati è uno strumento fondamentale nella sorveglianza del profilo di rischio, spesso in assenza di solide evidenze di benefici associati a questi prodotti. Il problema principale in questo contesto è la **sottosegnalazione**.

## VigiErbe: il sistema online di fitosorveglianza (2)

**Il sistema di fitosorveglianza ha raccolto dal 2002 al 2018 oltre 1.700 segnalazioni, in larga parte provenienti da operatori sanitari, tutte compilate sul modulo cartaceo, inviato per fax o email. Dal dicembre 2018 è attivo il sito VigiErbe ([www.vigierbe.it](http://www.vigierbe.it)) dove è possibile inviare la segnalazione online. Il sito, sviluppato dall'Università di Verona, è raggiungibile e utilizzabile sia da sistemi fissi che mobili e non prevede la registrazione per l'utilizzo. L'accessibilità del sito dai sistemi mobili consentirà un più facile accesso alla segnalazione da parte dei cittadini**



# Segnali più significativi 1

## PROPOLI

**Propoli** La maggior parte delle reazioni erano di tipo allergico, con sintomi dermatologici o respiratori. Alcune delle reazioni sono state gravi, avendo richiesto ospedalizzazione o visite al pronto soccorso, due tra queste hanno messo in pericolo la vita del paziente. Da notare che in più della metà dei soggetti, in particolare nei bambini era indicata una predisposizione allergica.

La propoli, una sostanza resinosa che le api raccolgono dalle gemme e dalla corteccia delle piante, è usata tradizionalmente per vari scopi (dermatiti, laringiti, ulcere del cavo orale) per le sue varie presunte attività antibatteriche, antivirali, anti-fungine, anti-infiammatorie ed antiossidanti.

Tuttavia, la propoli è nota per avere una potente azione sensibilizzante e non dovrebbe essere utilizzata in pazienti con predisposizione allergica, in particolare ai pollini. In Italia, i prodotti che contengono derivati dalle api (polline, pappa reale o propoli) sono in commercio come integratori alimentari. I cittadini e gli operatori sanitari dovrebbero essere consapevoli dei rischi di reazioni allergiche ai prodotti derivati dalle api e scoraggiarne l'uso nei pazienti allergici o, quanto meno, suggerire cautela.

## Segnali più significativi 2

### TE' VERDE

**Tè verde** Un altro approfondimento è stato suggerito da due segnalazioni di reazioni epatiche seguite alla assunzione di integratori a base di **tè verde**. È stata quindi fatta una revisione della letteratura tra il 1999 e il 2008 che ha permesso di recuperare 34 case-report (casi clinici) di epatiti ritenute associate a integratori a base di tè verde. Un aggiornamento successivo della letteratura ha permesso di recuperare altri 19 casi di sospetta epatotossicità, pubblicati tra il 2008 e il 2015 che confermano possibili rischi associati all'uso di integratori alimentari a base di tè verde. L'epatotossicità del tè verde potrebbe essere correlabile all'alto contenuto in epigallocatechina gallato (o suoi metaboliti) negli integratori, che in particolari condizioni, relative al metabolismo del paziente, possono indurre stress ossidativo nel fegato. Inoltre, non è da escludere il ruolo di alcuni farmaci concomitanti assunti dal paziente.

## Segnali più significativi 3

### INTEGRATORE ADULTERATO CON PIU' COMPONENTI

Una segnalazione che ha indotto ad analizzare l'integratore coinvolto ha riguardato una reazione grave, che aveva causato un **ricovero ospedaliero per ipotensione e bradicardia**. Il paziente aveva sostituito la terapia antipertensiva con 25 gocce di integratore, e aveva sperimentato ipotensione. La dose era quindi stata ridotta a 8 gocce con un buon controllo della pressione arteriosa. Un mese dopo il paziente aveva sospeso l'integratore e aveva avuto una crisi ipertensiva. Il paziente aveva ripreso ad assumere l'integratore e aveva di nuovo avuto la reazione di ipotensione e bradicardia che è stata, di conseguenza, segnalata al sistema di fitosorveglianza. **L'integratore dichiarava in etichetta: olivo e biancospino, vischio quercino, borsa del pastore, fumaria**. Considerando i suoi componenti, il prodotto sembrava essere **troppo efficace** nel controllo della ipertensione. Il prodotto è stato analizzato per cercare la presenza di farmaci antipertensivi di sintesi o anche sostanze di origine naturale, non dichiarate in etichetta, con azione ipotensiva. **Non è stato trovato nessun farmaco di sintesi, ma sono stati invece rilevati alcaloidi indolici, principalmente reserpina e ajmalina**. Questo ha suggerito la presenza di rauwolfia [ *Rauwolfia serpentina* (L.) Benth. ex Kurz - Fam. Apocynaceae], una droga vietata per l'impiego negli integratori alimentari per la presenza di alcaloidi cardioattivi. Il risultato è stato comunicato al Ministero della Salute che ha ordinato il ritiro dell'integratore che, dopo pochi mesi è stato riammesso in commercio privo della specie vegetale non ammessa.

## Segnali più significativi 4

### RISO ROSSO FERMENTATO 1

Il **riso rosso fermentato** è un rimedio che origina dalla medicina tradizionale cinese, largamente utilizzato nei paesi occidentali come integratore alimentare.

È prodotto dalla fermentazione del riso con un fungo alimentare, il *Monascus purpureus*; durante la fermentazione viene prodotto il pigmento naturale che dà il caratteristico colore rosso al riso, e vengono prodotte le monacoline. Il 90% delle monacoline prodotte è rappresentato dalla **monacolina K**, che ha una struttura chimica identica alla **lovastatina**, un farmaco ipocolesterolemizzante appartenente alla classe delle **statine**, con un profilo di rischio ben noto.

Vari studi hanno dimostrato effetti ipolipidemizzanti del riso rosso fermentato nell'uomo, in particolare in confronto con il placebo, mentre pochi sono gli studi che hanno confrontato il riso rosso fermentato con statine. Le proprietà ipocolesterolemizzanti del riso rosso fermentato sono attribuite al contenuto di monacoline, una famiglia di sostanze naturali che inibiscono l'enzima idrossimetilglutaril-CoA reduttasi, importante per la sintesi del colesterolo.

## Segnali più significativi 4

### RISO ROSSO FERMENTATO 2

In un articolo sono state analizzate 52 segnalazioni pervenute tra il 2002 e il 2015, relative a 55 reazioni verificatesi in seguito all'assunzione di integratori alimentari a base di riso rosso fermentato.

Tra le reazioni segnalate sono stati registrati **19 casi di mialgie** e aumenti della creatin-fosfochinasi, **1 caso di raddomiolisi**, 10 di danno epatico, 12 reazioni gastrointestinali e 9 reazioni cutanee. **Da notare che quelle osservate sono le stesse reazioni avverse che sono documentate per le statine.** In 13 casi le reazioni hanno richiesto la ospedalizzazione. Oltre metà dei pazienti assumeva altri farmaci.

Si può concludere, quindi, che il profilo di rischio del riso rosso fermentato, almeno in termini qualitativi, è sovrapponibile a quello delle statine sintetiche.

**mialgia** Dolore a carico di uno o più muscoli o gruppi muscolari, che si presentano contratti e dolenti. Può essere dovuta a malattie infettive, irritazione delle radici nervose, affezioni infiammatorie del muscolo

**rabdomiolisi** Distruzione del tessuto muscolare striato determinata da cause varie (infettive, tossiche, farmacologiche, ecc.). Clinicamente si manifesta con dolori muscolari e intensa astenia. Gli esami di laboratorio mettono in evidenza, tra l'altro, un aumento della creatin-fosfochinasi (enzima liberato con la distruzione dei miociti), e segnatamente del suo isoenzima MM (la forma specifica del muscolo scheletrico).

**lovastatina** Farmaco isolato da altri funghi, e prodotto anche per via sintetica nel corso degli anni 1980. È stato il primo farmaco della famiglia delle statine a essere estesamente usato nel trattamento dell'ipercolesterolemia. Come con le altre statine, la terapia con lovastatina si accompagna ad un accertato, anche se modesto, rischio di miopatia dose-dipendente. La rabdomiolisi con blocco renale acuto secondario a mioglobulinuria è un effetto indesiderato raro, ma potenzialmente fatale; i dati di un rapporto della FDA statunitense indicano in modo inequivocabile che non vi sono differenze clinicamente importanti nella frequenza di complicazioni letali tra le statine in commercio. Il rischio di miopatia grave aumenta nei pazienti con insufficienza renale e di farmaci inibitori del citocromo P-450

## Segnali più significativi 4

### PREPARATI DIMAGRANTI

Uno dei motivi per l'uso di integratori più frequentemente riportato nelle schede di segnalazione è risultato la perdita di peso. Sono state quindi analizzate le segnalazioni che riportavano reazioni avverse in seguito alla assunzione di integratori per perdere peso o associati a diete dimagranti. In particolare sono state analizzate e valutate 46 segnalazioni raccolte tra il 2002 e il 2010.

Le reazioni, che coinvolgevano maggiormente le donne (85%), hanno riguardato principalmente il sistema cardiovascolare, la pelle, il sistema gastrointestinale, il sistema nervoso centrale e il fegato. Molte reazioni hanno portato alla ospedalizzazione dei pazienti. In più di metà era riportato l'uso concomitante di preparati vegetali e/o farmaci convenzionali, mentre condizioni cliniche concomitanti erano indicate nel 22% delle schede di segnalazione.

Dal 2010 al 2017 il sistema ha raccolto ulteriori 66 segnalazioni di reazioni avverse a prodotti dimagranti, di queste il 64% erano gravi.

L'assenza di una chiara dimostrazione dell'efficacia degli integratori a scopo dimagrante e le segnalazioni di sospette reazioni avverse, riportate in letteratura e raccolte dal Sistema Italiano di fitosorveglianza, suggeriscono la massima cautela nell'impiego di questi preparati.

# CONCLUSIONI

E' importante la **sorveglianza continua delle reazioni avverse a prodotti, diversi dai farmaci**, che non essendo inclusi nella farmacovigilanza italiana ed europea, sfuggirebbero alla possibilità di essere valutate.

A differenza dei farmaci, non esistono banche di dati amministrativi degli integratori alimentari che permettano il monitoraggio del loro uso e, quindi, non esistono banche dati di utilizzatori. Di conseguenza è molto difficile effettuare studi epidemiologici osservazionali per stimare i rischi legati alla assunzione di questi prodotti.

In questo **quadro le segnalazioni spontanee di reazioni avverse rappresentano il principale strumento per mettere in evidenza eventuali segnali di rischio. La raccolta, valutazione e analisi delle segnalazioni sono di grande utilità per fornire alle autorità competenti informazioni utili a prendere decisioni regolatorie**