



Università degli Studi di Torino



Ordine dei Farmacisti  
della Provincia di Torino

# *Interazioni tra farmaci ed integratori alimentari: il consiglio a banco*

---

**Massimo Collino**



**DSTF**  
Dipartimento di Scienza  
e Tecnologia del Farmaco  
UNIVERSITÀ DI TORINO



# REVIEW SCIENTIFICA SULL'INTEGRAZIONE ALIMENTARE: STATO DELL'ARTE ALLA LUCE DELLE EVIDENZE SCIENTIFICHE

**23 Giugno 2016**  
Prima edizione

**Tabella 1. Caratteristiche del campione di consumatori Italiani incluso nello studio del Progetto Europeo PlantLIBRA**

		Totale n	Maschi n	Femmine n
Persone contattate	Totali	1951	907	1044
Persone incluse nello studio	Totali	378	187	191
	18-59 anni	284	142	142
	>60 anni	94	45	49
Percentuale di consumatori	Totali	19,4	20,6	18,3
Percentuale di consumatori adattata (su popolazione totale)		22,7	24,2	21,4

**Tabella 2. Le piante più utilizzate, luogo d'acquisto e provenienza della raccomandazione al consumo, come definito dall'indagine sui consumatori effettuata in Italia nell'ambito del progetto Europeo PlantLIBRA**

Posizione*	Ingrediente botanico	Nome comune	Luogo di acquisto	Raccomandazione al consumo
1	<i>Aloe vera</i>	Aloe	Erboristeria	Erborista
2	<i>Foeniculum vulgare</i>	Finocchio	Farmacia	Amici/parenti
3	<i>Valeriana officinalis</i>	Valeriana	Supermercato	Autonomamente
4	<i>Panax ginseng</i>	Ginseng	Internet	Farmacista
5	<i>Vaccinium myrtillus</i>	Mirtillo	"Network marketing"	Medico di famiglia
6	<i>Passiflora incarnata</i>	Passiflora	Amici/parenti	Omeopata
7	<i>Melissa officinalis</i>	Melissa	Palestra	Internet
8	<i>Paullinia cupana</i>	Guaranà	Non specificato	Giornali/riviste
9	<i>Taraxacum officinale</i>	Tarassaco		Dietista/nutrizionista
10	<i>Cynara scolymus</i>	Carciofo		TV/radio

\* Ordine decrescente di importanza.



# Ministero della Salute

DIPARTIMENTO SANITA' PUBBLICA VETERINARIA, SICUREZZA ALIMENTARE E ORGANI COLLEGIALI  
PER LA TUTELA DELLA SALUTE  
DIREZIONE GENERALE IGIENE E SICUREZZA DEGLI ALIMENTI E DELLA NUTRIZIONE  
UFFICIO IV EX DGSAN

## COMMISSIONE UNICA PER LA DIETETICA E LA NUTRIZIONE

**Uso di prodotti naturali come tisane ed integratori alimentari da parte dei gruppi più vulnerabili della popolazione come bambini e donne in gravidanza o durante l'allattamento**

*E' bene precisare che i prodotti «naturali», riconducibili ad alimenti a base vegetale come tisane o integratori, non hanno e non possono avere alcuna finalità di cura.*

*Il loro ruolo può essere quello di favorire fisiologicamente le funzioni dell'organismo nell'intento di ottimizzarne il normale svolgimento.*

*Funzioni alterate in senso patologico richiedono sempre il controllo e l'intervento del medico, con la prescrizione all'occorrenza dei presidi terapeutici più indicati nel caso specifico per il recupero delle condizioni di normalità.*



*Nell'approccio alla scelta dei prodotti "naturali" non si deve fare affidamento sul fatto che la derivazione naturale sia di per sé una garanzia di sicurezza e bisogna leggere attentamente quanto indicato in etichetta, dove possono essere riportate anche specifiche avvertenze in presenza di particolari estratti vegetali.*

*Va anche considerato che il consumo di un prodotto di derivazione vegetale come complemento della dieta, soprattutto se concomitante con l'assunzione di altri prodotti o farmaci, può innescare nell'organismo una serie di reazioni e interazioni metaboliche passibili anche di sfociare in effetti inattesi e indesiderati.*

*Una evenienza del genere, a maggior ragione, si può verificare nelle fasce più vulnerabili della popolazione, come in particolare quella pediatrica e le donne in gravidanza o durante l'allattamento. L'eventuale impiego di derivati vegetali ed integratori presso le fasce suddette, pertanto, non dovrebbe avvenire senza consultare il pediatra o il medico per valutare se a livello individuale ricorrano o meno le indicazioni per un uso entro adeguati margini di sicurezza che possa offrire plausibili benefici.*



*Appare evidente che per un uso sicuro di infusi e tisane in soggetti nei primi tre anni di vita, che comunque non ricadono nel campo normativo degli alimenti per la prima infanzia, occorre seguire la stessa norma di comportamento rivolgendosi preventivamente al pediatra, anche al fine di evitare in questo caso interferenze negative con l'allattamento al seno.*

*Analogamente, è bene che la futura mamma e la mamma che allatta, prima di assumere prodotti naturali o integratori sotto forma di tisane, pastiglie, sciroppi o simili, chieda il parere del medico curante per accertare che la scelta sia in linea con le proprie esigenze e le proprie particolari condizioni.*

*In definitiva i prodotti naturali possono dare un contributo per mantenere e ottimizzare il benessere senza alcuna finalità di cura.*

*Per un consumo da parte dei gruppi più vulnerabili della popolazione come in particolare quelli sopra indicati si raccomanda in ogni caso di sentire il parere del medico.*

## Venduti in erboristeria prodotti contenenti aspirina e nimesulide

I Nas di Torino che hanno denunciato per commercio e somministrazione di medicinali guasti o imperfetti la titolare di un'erboristeria della provincia di Belluno che confezionava i prodotti che poi venivano distribuiti in tutta Italia. Le indagini erano partite due mesi fa da un esposto anonimo in cui si segnalava che nelle **erboristerie** venivano venduti **prodotti con proprietà antidolorifiche e antinfiammatorie**.

I controlli hanno permesso di accertare che uno dei due prodotti sotto accusa conteneva il **35% di nimesulide**, l'altro **l'acido acetilsalicilico** che è il principio dell'aspirina. In questo caso, tuttavia è emerso anche che questo tipo era di qualità non particolarmente elevata e pertanto degradava in acido salicilico, che è dannoso per la salute.



**Medicines and Healthcare products Regulatory Agency**  
(the UK government agency which is responsible for ensuring that medicines and medical devices work, and are acceptably safe)

11 August 2011

***Press release:***  
***Public warning against buying dangerous herbal  
slimming aids online***

La MHRA avverte i cittadini di **non acquistare determinati prodotti erboristici dimagranti disponibili on-line**, a causa di possibili effetti collaterali gravi.

Diversi prodotti disponibili su siti stranieri hanno ricevuto avvertimenti di sicurezza internazionali e avvisi delle Autorità sanitarie in Svezia, Canada, Australia, Hong Kong e Stati Uniti.

E' stata riscontrata nei prodotti 'Instant Slim', 'Acai Berry ABC' e 'Sport Burner' la presenza di **sibutramina**, sostanza con obbligo di prescrizione, ora ritirata in tutta Europa a causa di un aumentato rischio di attacchi cardiaci e ictus associati all'uso.



# Beware of Products Promising Miracle Weight Loss



# Nefropatia da erba cinese

---

## THE LANCET

Vol 341

Saturday 13 February 1993

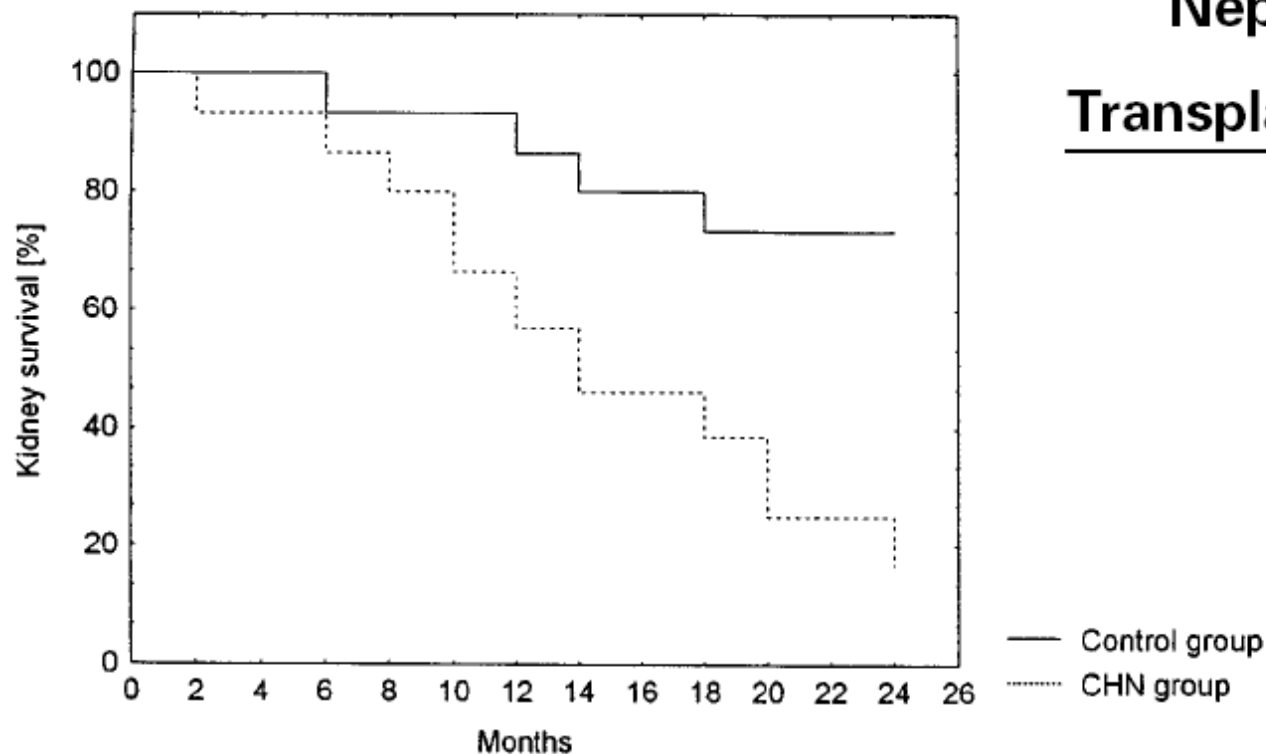
No 8842

---

### **Rapidly progressive interstitial renal fibrosis in young women: association with slimming regimen including Chinese herbs**

... .. Herbal nephrotoxicity occurred from 1990-1992 in over 100 people in Belgium who ingested a Chinese weight loss slimming remedy containing aristolochic acid (*Stephania tetrandia* inadvertently replaced by *Aristolochia fangchi* ... .. )

70 of these patients required renal transplants or dialysis ... ..



**Fig. 1.** Kaplan–Meier actuarial kidney survival in 15 Chinese herbs nephropathy and 15 control patients with chronic interstitial nephritis ( $P=0.017$ ).

... .. The 2-year actuarial renal survival intermediate progression rate of the **Chinese herbs nephropathy group** proved significantly worse (**17%**) than that of the **control group** (**74%**), confirming thus that renal failure progressed faster in the Chinese herbs nephropathy than in the control group.

## BIOATTIVAZIONE DI PRODOTTI ERBORISTICI: FORMAZIONE DI METABOLITI TOSSICI

Esempio: **acido aristolochico**

In Belgio, ci sono stati circa 100 casi di **nefropatia** in pazienti che avevano partecipato ad un "regime dimagrante" dal 1990 al 1992, in parte costituita da pillole contenenti erbe in polvere.

La principale lesione patologica osservata era rappresentata da una estesa fibrosi interstiziale renale con atrofia e perdita dei tubuli. Almeno 70 di questi pazienti avevano avuto bisogno di dialisi o trapianto.

Si è arrivati alla conclusione che uno dei prodotti fitoterapici (la *Stephania tetrandra*) era stata inavvertitamente sostituita con l'*Aristolochia fangchi*, un prodotto botanico contenente **acido aristolochico**, a causa della stretta somiglianza del nome cinese.



Slimming pill and cross-section of a root of *aristolochia*

## BIOATTIVAZIONE DI PRODOTTI ERBORISTICI: FORMAZIONE DI METABOLITI TOSSICI

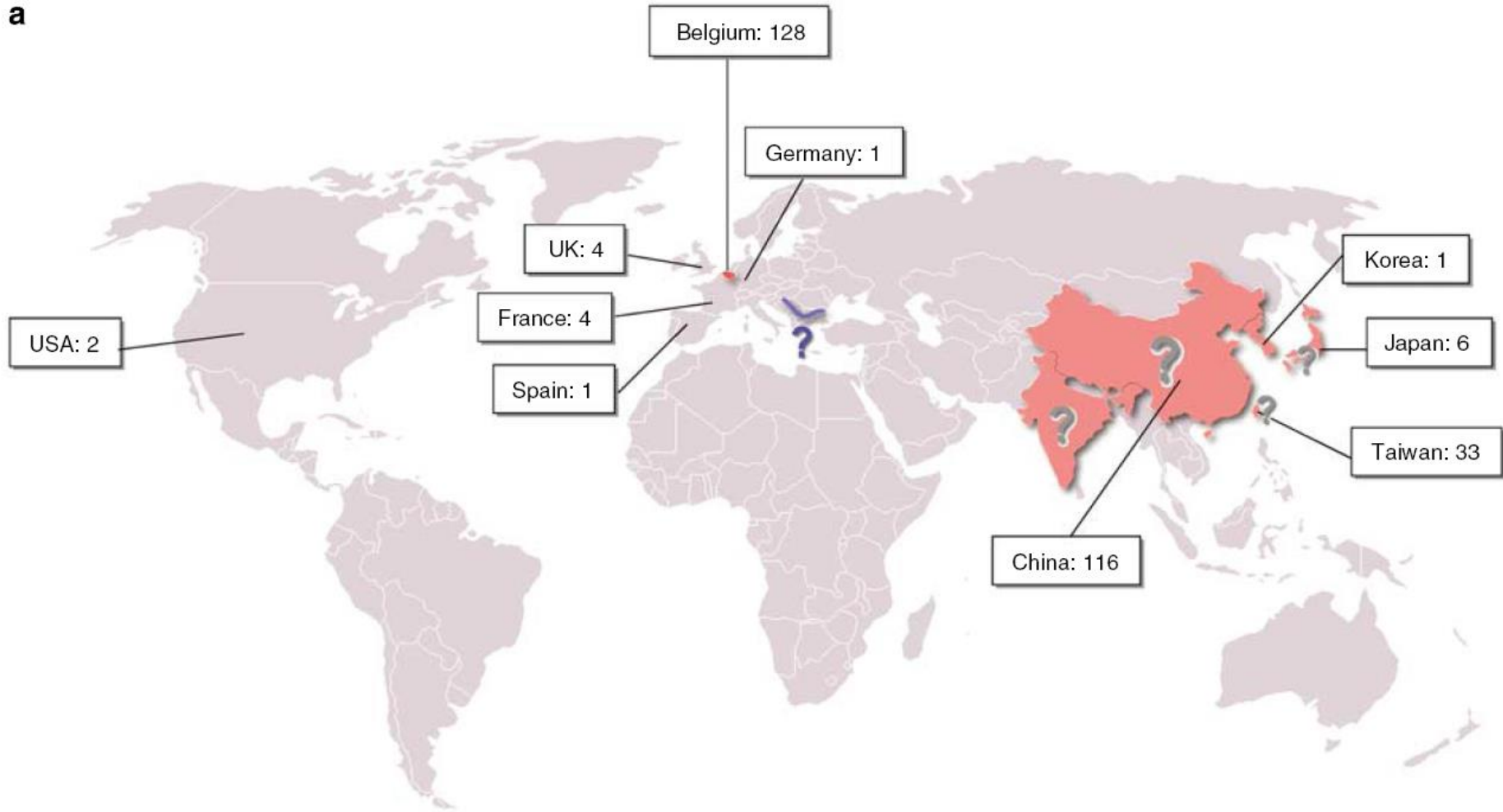
### Esempio: **acido aristolochico**

Negli Stati Uniti è stato segnalato che 2 donne hanno sviluppato nefropatia all'ultimo stadio a seguito dell'uso di preparazioni botaniche contenenti **acido aristolochico**.

La prima paziente iniziò ad usare "erbe medicinali" nel 1994. Nell'arco di 8 mesi sviluppò **nefropatia** all'ultimo stadio. Una biopsia renale mostrò un'estesa fibrosi interstiziale con infiltrazione linfocitica focale. Fu eseguito un trapianto renale nel 1996. Gli esami di laboratorio dei prodotti botanici assunti dalla paziente indicarono la presenza di acido aristolochico in 2 dei prodotti che la donna stava assumendo.

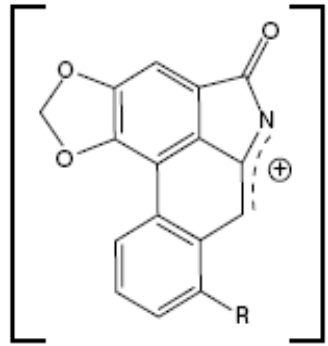
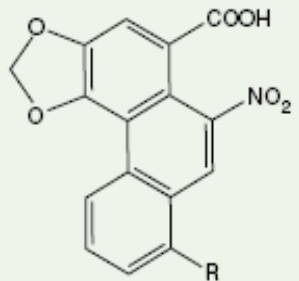
La seconda paziente aveva assunto un fitoterapico chiamato "Stephania tablets" per circa 2 anni, fino al 1994. Di recente le è stata diagnosticata nefropatia all'ultimo stadio ed è in attesa di trapianto renale. Le analisi di laboratorio eseguite dal California Department of Health Services hanno mostrato che il prodotto botanico conteneva acido aristolochico. Sebbene il prodotto fosse approvato come contenente *Stephania tetrandra*, è probabile che essa sia stata sostituita con *Aristolochia fangchi*, spiegando così la presenza di acido aristolochico nel prodotto

a



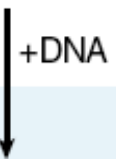
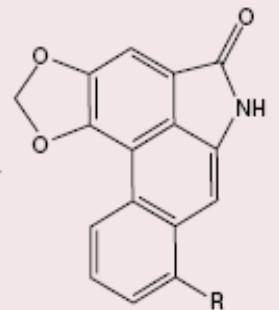
Counting cases of Chinese-herb nephropathy (CHN), Aristolochic acid nephropathy (AAN), around the world reported in the literature

Aristolochic acid I (AAI): R=OCH3  
 Aristolochic acid II (AAII): R=H

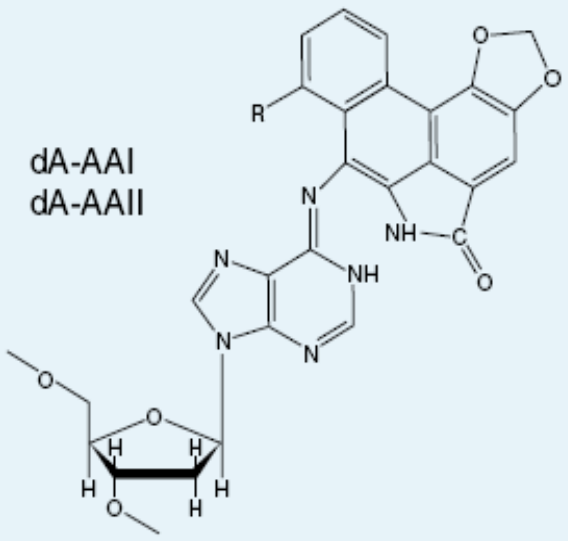


Aristolactam nitrenium ion

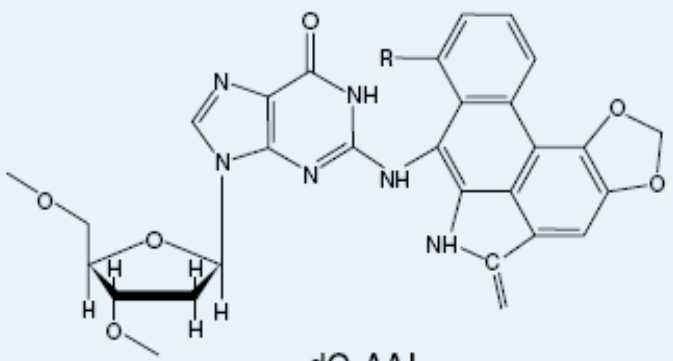
Aristolactam I (AAI): R=OCH3  
 Aristolactam II (AAII): R=H



dA-AAI  
 dA-AAII

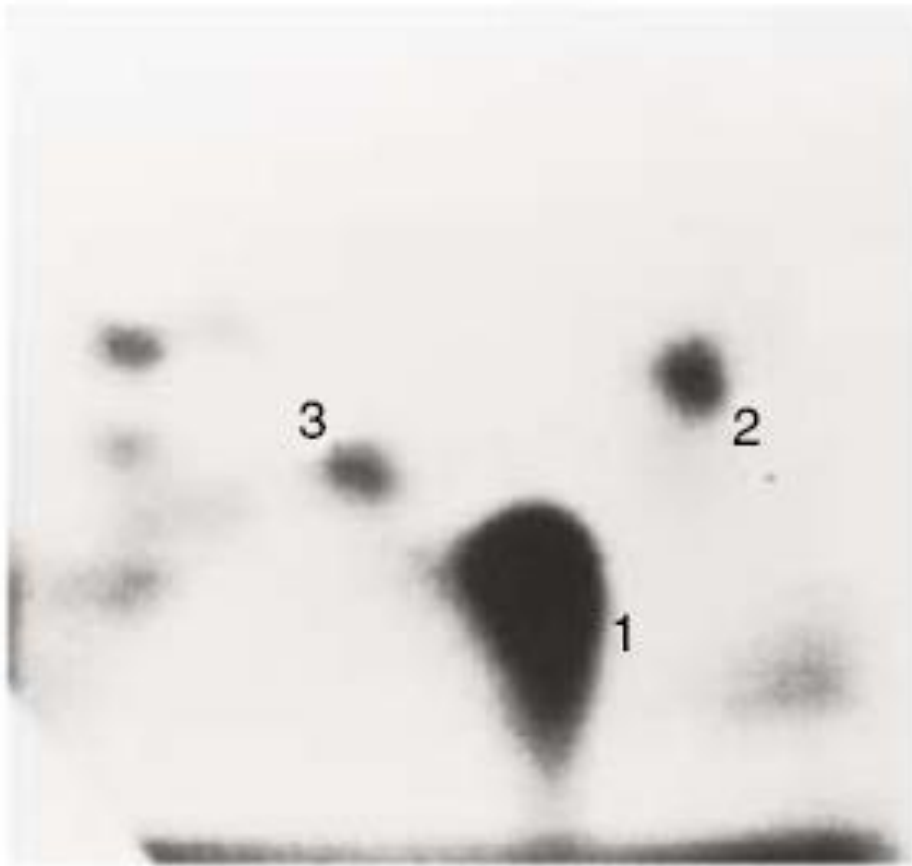


dG-AAI  
 dG-AAII



The delayed onset as well as progression of renal failure up to several years after interruption of the toxic substance suggest that Chinese herbs exert their action through mechanisms at least partially independent of direct cytotoxicity.

The aristolactam I and II are formed after the reductive **metabolic activation** mediated by **enzymes in hepatic** (cytochrome P450 1A2 and 1A1, NADPH/CYP reductase) and **renal microsomes** (prostaglandin H synthase).



Autoradiographic pattern of specific aristolochic acid-related DNA adducts detected in human renal tissue

Almost all of the cases of urothelial cancers were detected in CHN/AAN patients with end-stage renal disease. In 2002, the International Agency for Research on Cancer working group concluded that there was sufficient evidence in humans for the carcinogenicity of herbal remedies containing plant species of the genus *Aristolochia* (Group 1).



# Balkan-endemic nephropathy

is characterized by chronic interstitial fibrosis with slow progression to end-stage renal disease and urothelial malignancy. It was first described about 50 years ago and affects residents of rural areas of Bulgaria, Bosnia, Croatia, Romania, and Serbia along the Danube river basin



Aristolochic acid containing *Aristolochia clematitis* growing in a field of wheat (Croatia)

In the Balkan regions, the exposure to AA found in flour obtained from **wheat contaminated with seeds of Aristolochia clematitis** could be responsible for the so-called Balkan-endemic nephropathy.

Renal interstitial fibrosis  
and urothelial carcinoma

Similarities

**Chinese herb nephropathy  
(1992)**  
Etiological factors:  
aristolochic acid highly  
suspected, ochratoxin A evoked

**Balkan endemic nephropathy  
(1956)**  
Etiological factors:  
ochratoxin A highly suspected,  
aristolochic acid evoked

Similarities

Aristolochic acid-related  
specific DNA adducts in  
renal tissue

**Aristolochic acid nephropathy  
(1996–)**  
Etiological factor:  
role of aristolochic acid proven

**Aristolochic acid -  
Balkan endemic  
nephropathy  
(2007–)**  
Etiological factors:  
aristolochic acid highly  
suspected, ochratoxin A evoked

Similarities

Renal interstitial fibrosis, urothelial carcinoma,  
and aristolochic acid-related specific DNA adducts



**CONSUMER ADVISORY**

**April 11, 2001**

**Center for Food Safety and Applied Nutrition, FDA**

## **FDA warns consumers to discontinue use of botanical products that contain aristolochic acid**

*Nel aprile 2001 sono stati ritirati dal mercato statunitense tutti i prodotti contenenti acido aristolochico; nel luglio dello stesso anno l'uso di Aristolochia, in tutte le sue varietà botaniche, è stato vietato anche in Australia*

*In attesa di eventuali provvedimenti in Italia si raccomanda di informare i pazienti di questi rischi.*

---

### **Aristolochic Acid, an Herbal Carcinogen, Sold on the Web after FDA Alert**



# Aristolochia clematitis L. - Strallogi

## Le piante e le erbe medicinali

[Home Page](#)[Avvertenze](#)[Contatti](#)[Elenco piante D - N](#)[Elenco piante O - Z](#)

### Utilizzo e proprietà curative della pianta

La **medicina popolare** la utilizzava un tempo nel trattamento della gotta e dei reumatismi, come cicatrizzante in caso di ferite, contro i morsi dei serpenti, come regolatore del ciclo mestruale.

In **Fitoterapia** il suo utilizzo è stato abbandonato.

Viene utilizzata nei rimedi **omeopatici** in caso di irritabilità, depressione, insufficienza venosa, mal di testa mattutino, congestione nasale con lacrimazione, dolore ai denti sensibili al freddo e al caldo, nelle mesturazioni dolorose, e molti altri sintomi.

Contiene come principi attivi resina, alcaloidi, clematitina, fitosterina, tannini, olio essenziale.

**Pianta tossica e velenosa per uso domestico.**

### Osservazioni e Curiosità

<sup>1</sup> La direttiva del Ministero della Salute (Luglio 2009), **NON** consente di inserire negli integratori alimentari le sostanze e gli estratti vegetali di questa pianta, in particolare cita **pianta erbacea, radice, rizoma.**



### Immagini



*Aristolochia clematitis*, ovviamente proibita, ma reperibile nelle campagne di tutto il nostro bel Paese.



# Cucinaremeglio


Salute e consigli   Newsletter gratis   Ricette   Ingredienti   Food blog italiani   Occasioni speciali   Indici glicemici   Ristoranti   Contatti

## Infuso di aristolochia

Segui @cucinaremeglio 1.552 follower

### Preparazione

[Dosi e ingredienti](#)

Lasciare le radici nell'acqua bollente per 15 minuti.  
Utile contro l'artrite.

**Iscriviti gratis!**



Ricevi una volta a settimana i suggerimenti per realizzare una ricetta ottima, sana e semplice.

**CALCOLO DELLE CALORIE**


- Acqua (1)
- Radici essiccate di aristolochia (4)

**TOTALE CALORIE PER PERSONA:**  
5

### Ingredienti e dosi per 1 persona

- 15 g di [radici essiccate di aristolochia](#)
- 100 cl di [acqua](#)

**Stefano Moraschini**  
Ricette





# CALORIE CIBI

Controlla le calorie delle ricette



Google Ricerca personalizzata



ANTIPASTI

PRIMI

SECONDI DI PESCE

SECONDI CARNE ROSSA

SECONDI CARNE BIANCA

CONTORNI

DOLCI

SALSE

BEVANDE

In collaborazione con

ValoriNutrizionali.info

## Ricette Correlate

- > [Cherry Cocktail \(2\)](#)
- > [Puccini New Fashion \(2\)](#)
- > [Armagnac Champerelle \(2\)](#)

## Infuso Di Aristolochia

Ricette Bevande - Piatto a base di Aristolochia

[Share](#)

Mi piace 0

[Condividi](#)

Ricetta per **1 persone**. Ogni porzione di **Infuso Di Aristolochia** contiene circa **5 calorie**.

### Preparazione

#### Infuso Di Aristolochia

Lasciare le radici nell'acqua bollente per 15 minuti.  
Utile contro l'artrite.

### Ingredienti

#### Infuso Di Aristolochia

- o 15 G Radici Essiccate Di Aristolochia - 4 calorie
- o 100 Cl Acqua - 1 calorie

### Calorie della Ricetta Infuso Di Aristolochia

L'apporto calorico complessivo della ricetta Infuso Di Aristolochia (1 porzioni) e' indicativamente **5 calorie**. Ogni porzione di **Infuso Di Aristolochia** contiene circa **5 calorie**.

### Note

0 commenti

Ordina per [Meno recenti](#)



[CONTATTI](#)

[VIDEO GALLERY](#)



Sei qui: [Home](#) ▶ [Bevande](#) ▶ Infuso Di Aristolochia

## Infuso Di Aristolochia

### *Ingrediente Principale: Aristolochia*

Lasciare le radici nell'acqua bollente per 15 minuti. Utile contro l'artrite.

([dbricette.it](#) - Giorgio Musilli)

### Ricetta per 1 persone

#### Ingredienti:

15 G Radici Essiccate Di Aristolochia, 100 Cl Acqua

[Tweet](#)

[Share](#)

### RICETTE INSERITE

[Antipasti](#)

[Primi Piatti](#)

[Secondi Piatti](#)

[Contorni](#)

[Dolci](#)

[Salse](#)

[Bevande](#)

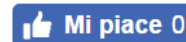


Trova una  
Ricetta

[Home](#)[Tutte Le Cure](#)[Tutte le Piante](#)[Contatti](#)[Cookie Policy](#)

Tu sei qui: [Home](#) / [curare artrite](#) / Curare artrite e artritismo con le piante officinali

## Curare artrite e artritismo con le piante officinali



### Cure alternative per l'artrite:

L'**artrite** e l'infiammazione di una o più articolazioni. Nel primo caso viene chiamata **monoartrite** e nel secondo caso, **poliartrite**.

### Preparati per uso interno usati nella cura dell'artrite:

- bere 40g di **succo fresco di erigero** al giorno (in 3 volte) e mangiare come antipasto ravanelli con foglie.
- bere due tazze di **infuso di aristolochia** al giorno per tre settimane; lasciare 15g di radici essiccate in un litro d'acqua bollente per un quarto d'ora.

### Categorie

[curare acne](#)[curare aerofagia](#)[curare affaticame](#)[curare afta](#)[curare albuminuri](#)[curare anemia](#)[curare angina](#)[curare angoscia](#)[curare animali](#)[curare anomalie r](#)[curare arterioscle](#)[curare artrite](#)[curare artritismo](#)



*Sintomi premestruali non seguiti da mestruazioni.*

Infuso di **aristolochia**: lasciare 10 g di radici essiccate in 1 litro d'acqua bollente per 5 min.

Infuso di dittamo: lasciare 10 g di foglie e di sommità fiorite in 1 litro d'acqua bollente per 10 min.

Infuso di dragoncello: lasciare 50 g di pianta essiccata in 1 litro d'acqua bollente per 10 min.



# Evaluation of documented drug interactions and contraindications associated with herbs and dietary supplements: a systematic literature review

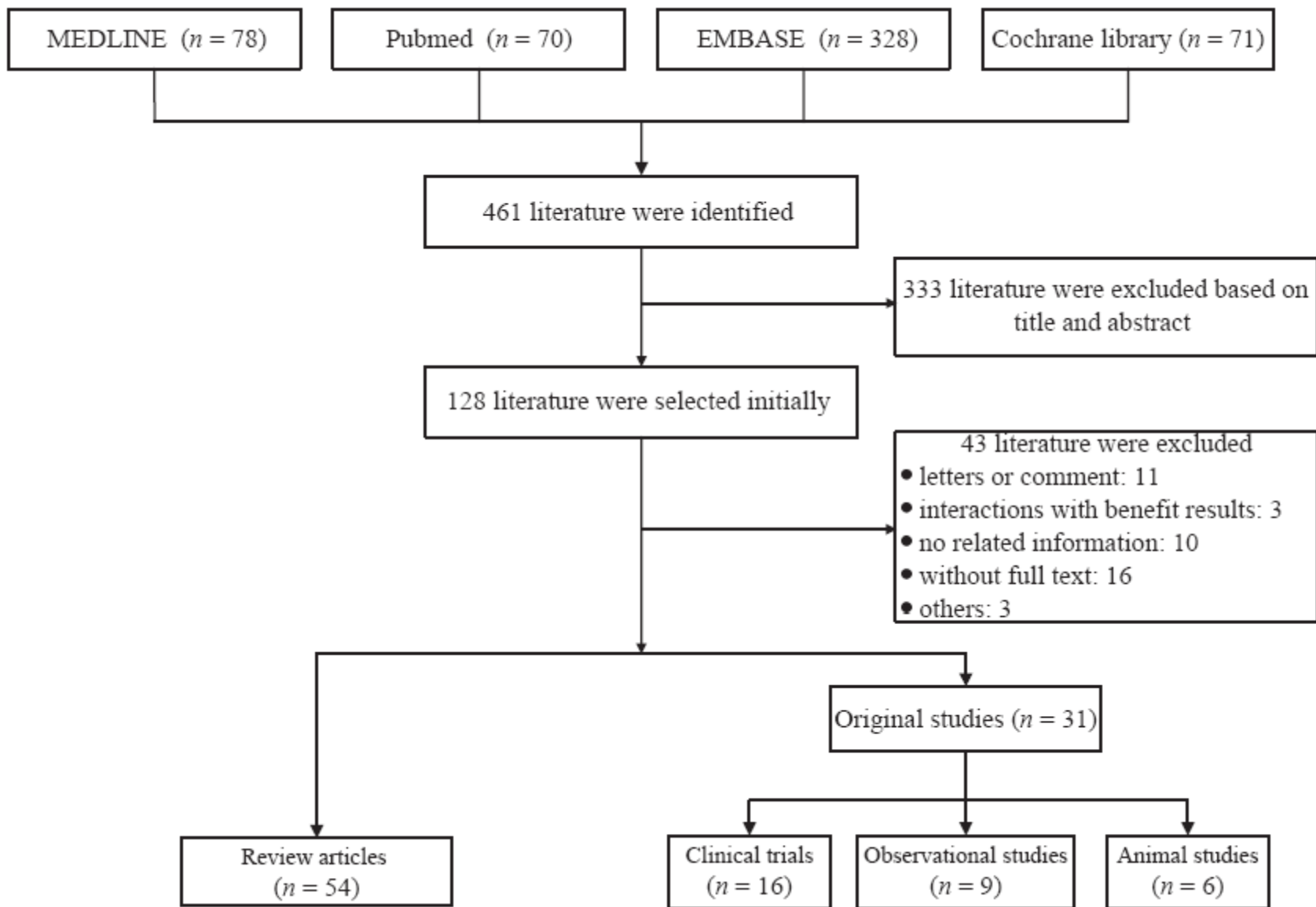
H.-H. Tsai,<sup>1,2</sup> H.-W. Lin,<sup>1,2,3</sup> A. Simon Pickard,<sup>3,4,5</sup> H.-Y. Tsai,<sup>1,2</sup> G. B. Mahady<sup>5</sup>

**Linked Comment:** Ernst. *Int J Clin Pract* 2012; 66: 1019–20.

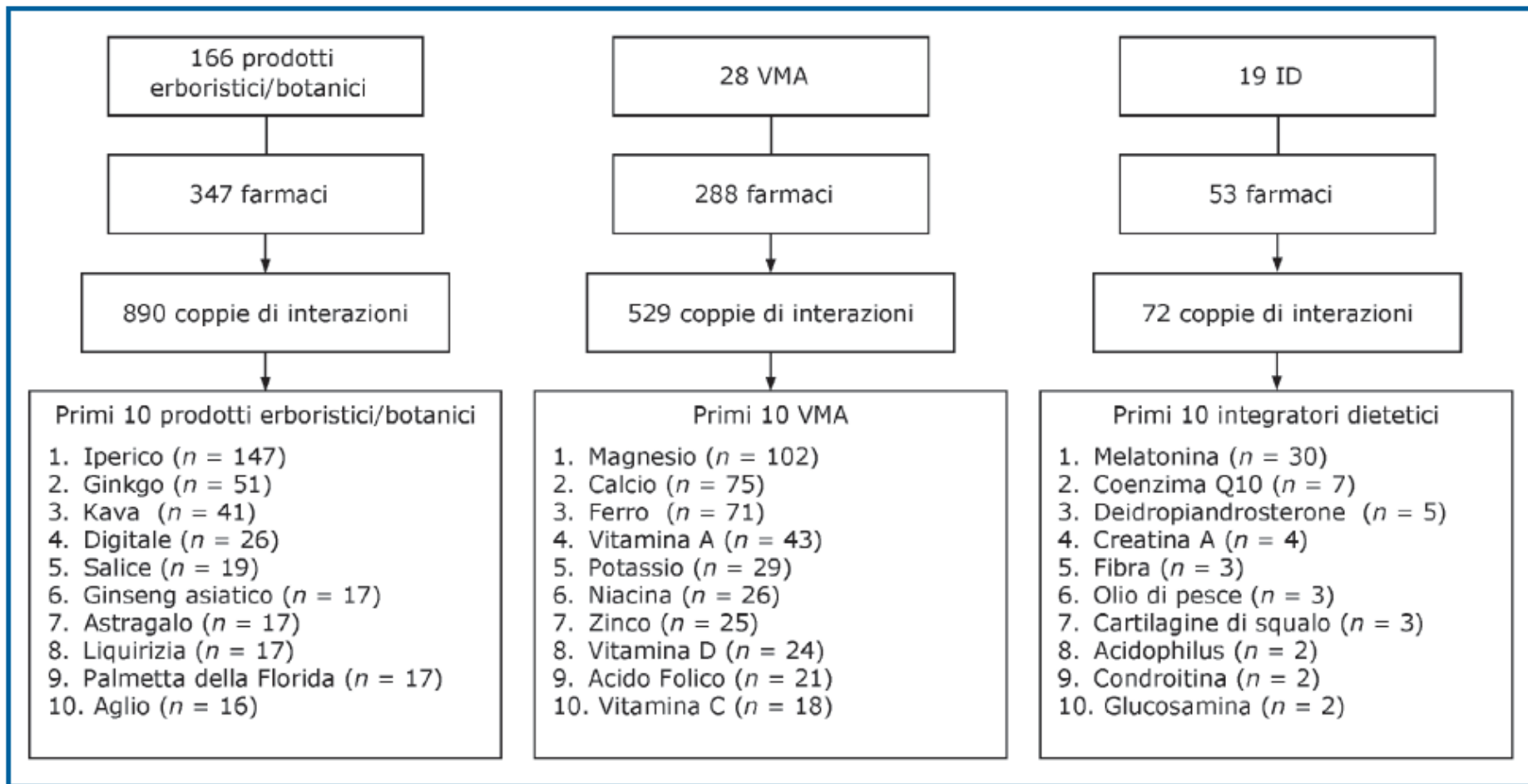
Il mercato dei prodotti erboristici e integratori alimentari (*herbs and dietary supplements*, HDS) e i consumatori sono aumentati drammaticamente negli Stati Uniti nel corso degli ultimi decenni.

Si stima che più del 50% dei pazienti affetti da malattie croniche o tumori usi sempre tali prodotti, e quasi un quinto dei pazienti assume prodotti HDS in concomitanza con farmaci di prescrizione.



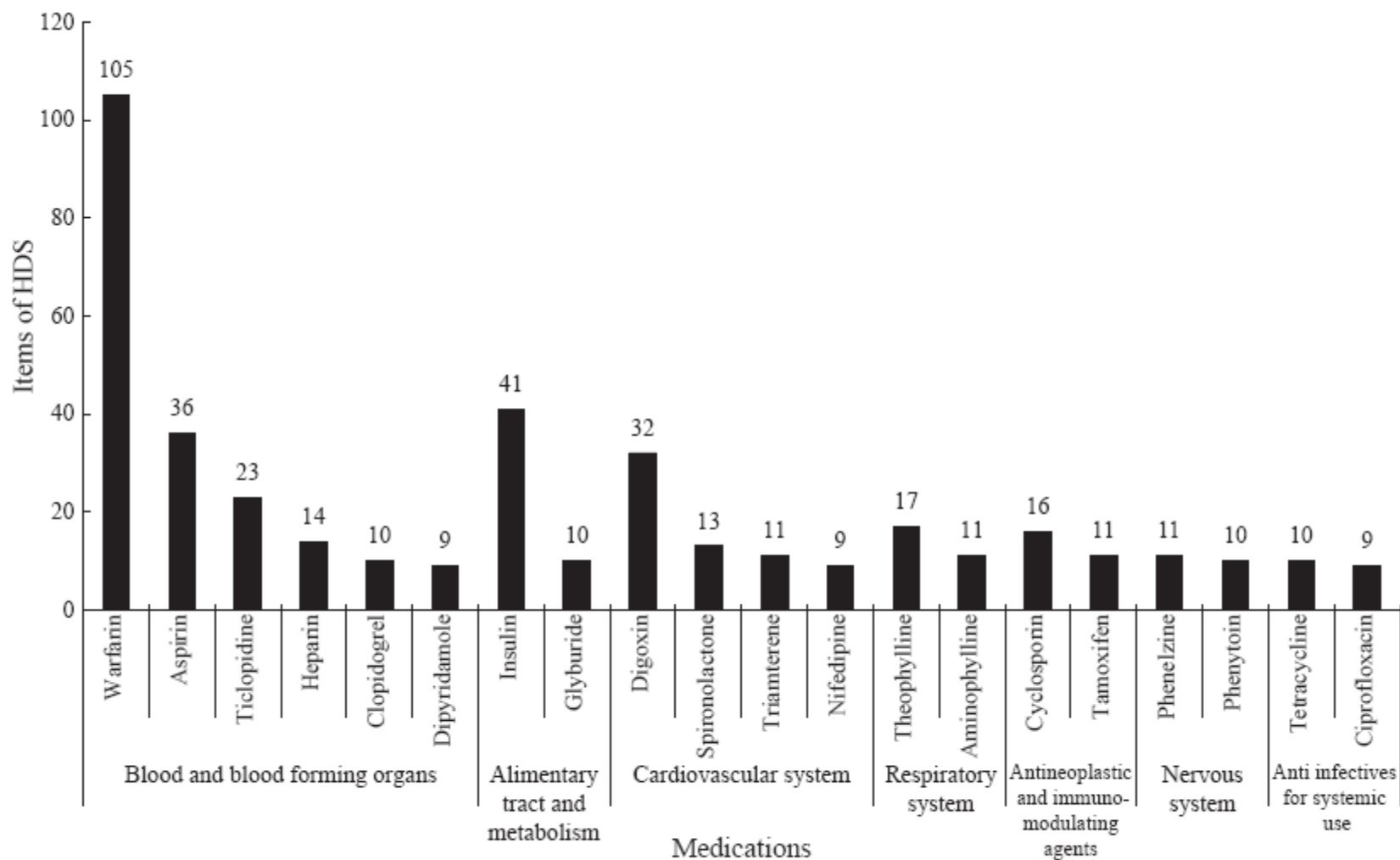


È stata condotta una revisione strutturata della letteratura su PubMed, EMBASE, Cochrane Library, letteratura terziaria e Internet. Sono stati analizzati 85 articoli di letteratura primaria, sei libri e due siti web per un totale di 1.491 coppie di interazioni HDS - farmaco, con il coinvolgimento di 213 prodotti HDS e 509 farmaci. I prodotti HDS sono stati raggruppati in tre categorie: prodotti erboristici/botanici, vitamine/minerali/amminoacidi (VMA) e altri.



**Figura 1** I prodotti erboristici e integratori hanno interazioni documentate con farmaci in ogni categoria. VMA, vitamine/minerali/aminoacidi; ID, integratori dietetici





**Figure 4** Medications with the largest number of interactions with herbs and dietary supplements. HDS, herbs and dietary supplements

## Conclusioni

Sebbene le interazioni tra prodotti HDS e farmaci e le controindicazioni riguardavano principalmente un **sottoinsieme relativamente piccolo di farmaci comunemente usati e di prodotti HDS**, questa recensione fornisce evidenze preliminari per identificare pazienti, prodotti HDS e farmaci che sono più suscettibili alle interazioni HDS-farmaci. I risultati potrebbero **favorire la comunicazione** tra operatori sanitari e pazienti, prevenendo eventi avversi gravi e migliorando gli esiti delle terapie in relazione agli obiettivi.



# Interazione tra integratore e farmaco

*L'interazione è definita come un risultato clinico e farmacologico di una co-somministrazione tra un farmaco convenzionale ed un erba medicinale, che produce un effetto diverso da quello della sostanza somministrata singolarmente.*



# Le interazioni integratori-farmaci:

- ✓ sono poco studiate;
- ✓ i dati a riguardo sono pochi;
- ✓ sono sottosegnalati i casi di interazioni;
- ✓ i dati sono incompleti.





## Fattori che **aumentano** il rischio di interazioni farmaci-piante medicinali

- Utilizzo di preparati erboristici con molti ingredienti
- Scarsa regolamentazione su processi di adulterazione, contaminazione e variazione nei contenuti di principi attivi
- Etichettature non complete, dichiarazioni o allusioni ad effetti terapeutici, approvazione ministeriale non richiesta
- Scarse informazioni scientifiche su ADR da interazioni farmaco-prodotto erboristico
- Mancanza di informazione del personale sanitario sul corretto utilizzo degli integratori alimentari e dei potenziali rischi di interazione con i farmaci



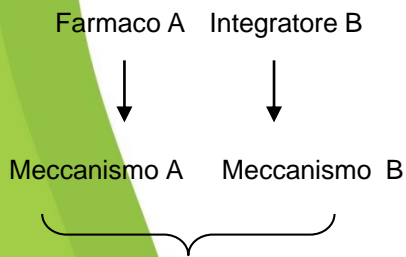
# Fattori che **diminuiscono** il rischio di interazioni farmaci-piante medicinali

- Rigorosa documentazione scientifica sugli effetti della supplementazione in differenti tipologie di pazienti
- Periodica sospensione dell'uso della supplementazione
- Uso degli integratori sulla base delle informazioni presenti nella letteratura scientifica
- Uso di preparati con singoli ingredienti
- Rigorose verifiche di processi di adulterazione, contaminazione e variabilità di contenuti di principi attivi
- Etichettature precise e immissione in commercio solo dopo autorizzazione ministeriale
- Corretta informazione del personale sanitario sull' utilizzo degli integratori alimentari e dei potenziali rischi di interazione con i farmaci, sulla base dei dati della letteratura scientifica a disposizione
- Efficiente servizio di fitovigilanza



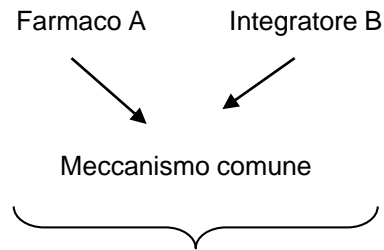
# INTERAZIONI TRA FARMACI ed INTEGRATORI

Effetti combinati di intensità uguale o superiore  
alla somma degli effetti dei singoli farmaci



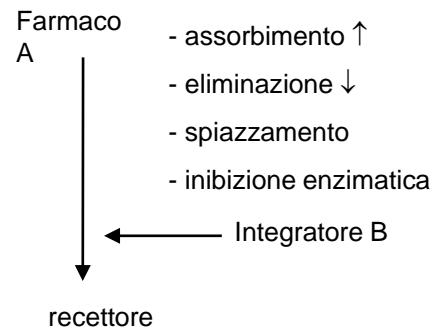
Effetto finale =  
effetto A + effetto B

**Sommazione**



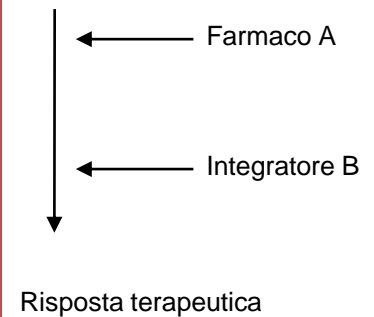
Effetto finale =  
effetto (A + B)

**Addizione**



Effetto finale > effetto A

**Potenzamento**



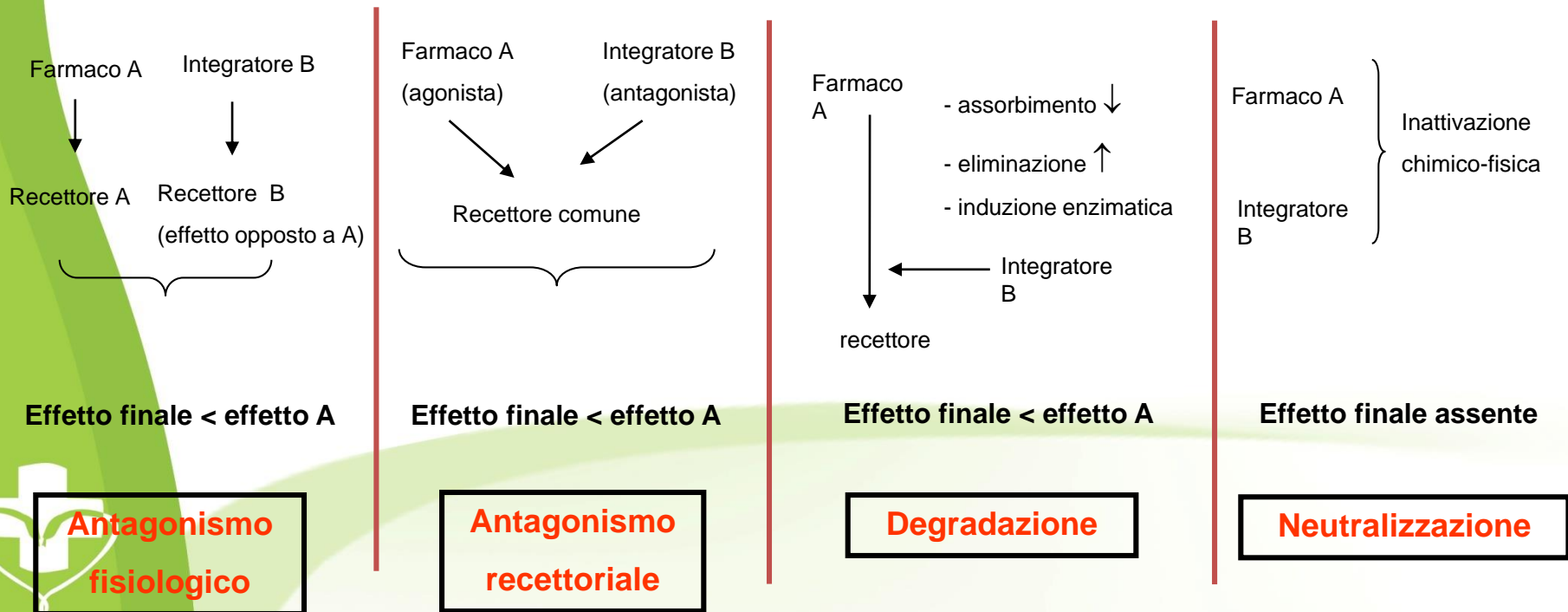
Effetto finale >  
effetto A + effetto B

**Sinergismo**



# INTERAZIONI TRA FARMACI ed INTEGRATORI

Effetti combinati di intensità inferiore  
alla somma degli effetti dei singoli farmaci



## Effetti antagonisti: antagonismo fisiologico Warfarin & Vegetali

Asparagi, broccoli o in generale verdure a foglie larghe, ricche di vitamina k, possono ridurre o addirittura annullare l'azione anticoagulante del warfarin

La vitamina k è anche prodotta dai batteri intestinali, pertanto l'uso di antibiotici che alterano la flora batterica può comunque influenzare la concentrazione plasmatica di vitamina k



# Effetti antagonisti: antagonismo fisiologico

## Liquirizia & Farmaci antiipertensivi

# Liquirizia



L'ingestione di liquirizia è nota per essere tra le cause di **ipertensione secondaria associata ad ipokaliemia**.

In letteratura vengono perlopiù riportati gli effetti dell'ingestione cronica di grosse quantità di liquirizia; pertanto, possono sfuggire alla valutazione clinica i casi legati ad un consumo moderato e/o discontinuo di liquirizia.



# Effetti antagonisti: antagonismo fisiologico

## Liquirizia & Farmaci antiipertensivi

**Table 1** IC<sub>50</sub> values for compounds displaying selective inhibition of 11 $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase type 1.

Compound	IC <sub>50</sub> 11 $\beta$ -HSD1 reduction ( $\mu$ M)	IC <sub>50</sub> 11 $\beta$ -HSD1 oxidation ( $\mu$ M)	IC <sub>50</sub> 11 $\beta$ -HSD2 oxidation ( $\mu$ M)	References
Carbenoxolone	0.33 0.03 0.12 <sup>a</sup>	NA 0.06 NA <sup>a</sup>	0.08 0.008 NA <sup>a</sup>	34,51
Glycerrhetic acid	1.57 0.03 NA <sup>a</sup>	0.03 0.04 0.09 <sup>a</sup>	0.03 0.008 0.36 <sup>a</sup>	34,47,49
Chenodeoxycholic acid	2.8 37 <sup>a</sup>	4.4 4 <sup>a</sup>	No inhibition 70 <sup>a</sup>	34,46
Lithocholic acid	2.4	2.7	>10	34

l'acido glicerretinico contenuto nella liquirizia, inibisce l'enzima **11beta-idrossisteroide-deidrogenasi**

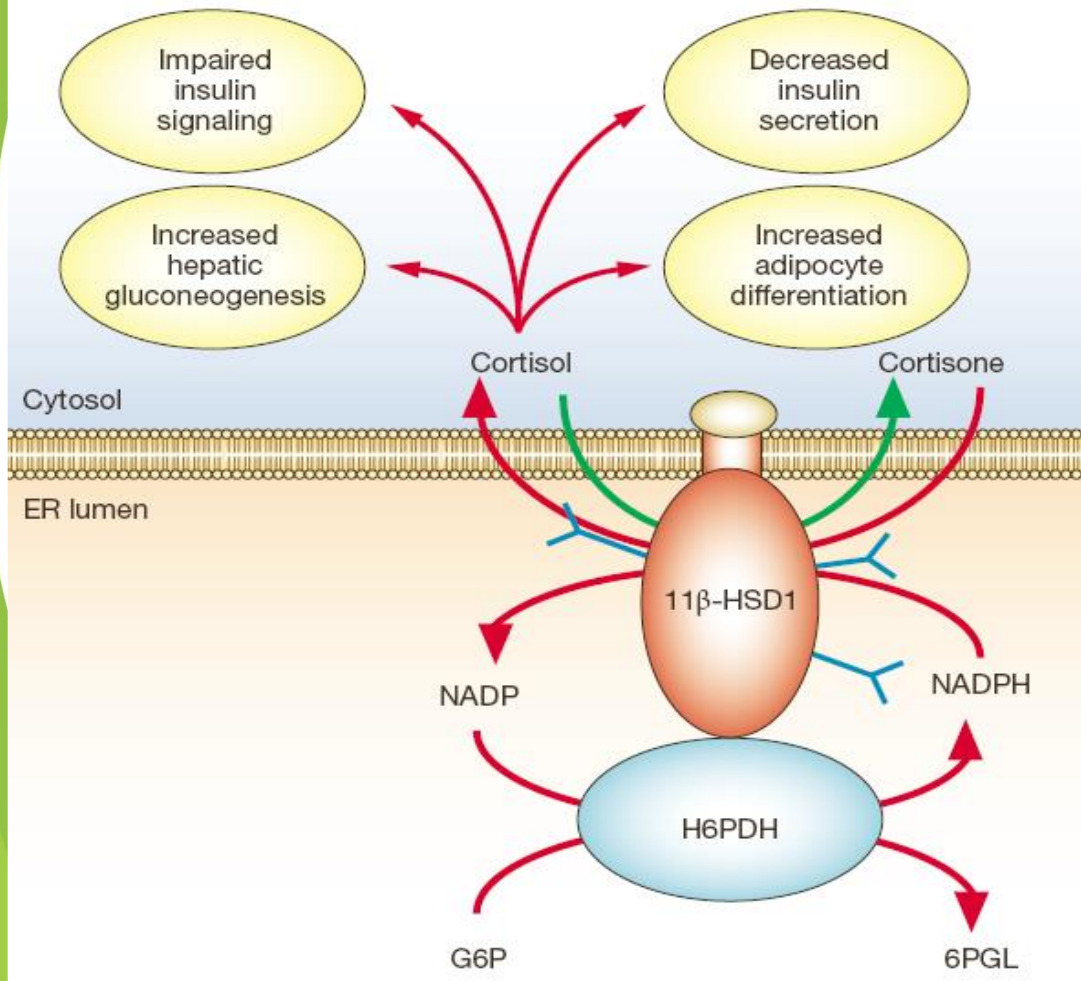




# Liquirizia & Farmaci antiipertensivi

Il cortisolo si accumula a livello renale ed attiva i recettori dell'aldosterone nelle cellule del dotto collettore corticale, con conseguente **aumento del riassorbimento di sodio, potenziale aumento pressorio con corrispondente ipokalemia.**

A causa dei suoi effetti aldosterone-simili, la liquirizia non dovrebbe essere assunta a dosi superiori a 3 g/die e per più di 6 settimane



Pazienti che assumono **digossina** e liquirizia, a causa della capacità di quest'ultima di causare ipopotassiemia, possono andare incontro a tossicità da digitale che si può manifestare con nausea, alterazioni visive e gravi aritmie cardiache



## Effetti sinergici: Liquirizia & Cortisone

### **Liquirizia**

- **acido glicirrizinico** → **carbenoxolone**
  - aumento produzione **muco gastrico**  
(attività antiulcera anche nei flavonoidi)
  - azione **antiinfiammatoria**  
(inibizione inattivazione glucocorticoidi endogeni)

Effetti collaterali:

- azione mineralcorticoide (causa ritenzione idrica)
- ipertensione arteriosa
- ipopotassiemia

➤ La liquirizia può aumentare i livelli serici di corticosteroidi ed aumentare la possibilità di reazioni avverse



## Effetti sinergici: Sinefrina & Tiroxina

### Citrus aurantium

Estratti di Citrus aurantium sono oggi largamente impiegati in trattamenti per la riduzione del peso corporeo e per la cellulite.

L'estratto di arancio amaro contiene amine simpaticomimetiche (**sinefrina**, ecc.) ad azione lipolitica e termogenica (agonista  $\beta$ -adrenergico). La stimolazione  $\beta$ -adrenergica può causare tachicardia

### Tiroxina

ormone tiroideo sintetico.  
Stimola il metabolismo cellulare.

In caso di iperdosaggio causa insonnia, tremori, sudorazione, diarrea, dimagrimento, tachicardie e aritmie.

Una paziente in terapia con tiroxina ha presentato un episodio di **tachicardia ed ipertensione** in seguito alla contemporanea assunzione di un prodotto erboristico a base di Citrus aurantium, utilizzato a scopo dimagrante.

A tal proposito esiste già una nota ministeriale secondo cui l'assunzione di Citrus aurantium deve essere fatta sotto il controllo medico in caso di ipertensione arteriosa e cardiopatia. La **dose massima giornaliera di sinefrina è di 30 mg.**



## Effetti sinergici: Ginkgo biloba & benzodiazepine

È impiegato per la malattia di Alzheimer, la claudicatio intermittens e molte altre patologie

**I flavonidi del ginkgo** sembrano essere degli **agonisti del GABA**, in quanto si legano ai recettori per le benzodiazepine.

Possono potenziare le azioni delle benzodiazepine e quindi anche la loro tossicità!



# Ginkgo biloba.



# Effetti sinergici: Ginkgo biloba & anticoagulanti

## Case Report

### Ginkgo Biloba



#### Persistent Bleeding After Total Hip Arthroplasty Caused by Herbal Self-Medication

Andrew Bebbington, MRCS, Rohit Kulkarni, FRCS (Tr & Orth), and Paul Roberts, FRCS

---

**Abstract:** We describe a case of persistent postoperative bleeding following total hip arthroplasty in which, initially, no obvious cause was identified. The patient was taking ginkgo biloba extract, an unlicensed herbal medicine taken to improve mental alertness. Ginkgo biloba is an anticoagulant that inhibits platelet-activating factor and is contraindicated with aspirin. Four weeks' postoperatively, the ginkgo was stopped, and the bleeding stopped 6 weeks later. **Key words:** hip, arthroplasty, bleeding, herbal medication.

© 2005 Elsevier Inc. All rights reserved.

---

Una donna di 77 anni è stata ospedalizzata per un intervento all'anca..

Successivamente all'operazione la ferita anziché rimarginarsi presentava una persistente secrezione di siero e sangue.

L'assunzione di Aspirina fu interrotta al 10 giorno, ma dopo 3 settimane la ferita non si rimarginava. La paziente viene nuovamente ricoverata

La storia clinica della paziente viene riesaminata ma non si evidenzia nulla di anomalo.

Facendo domande più stringenti e precise, la paziente afferma di utilizzare un **rimedio erboristico** per migliorare il suo stato di allerta mentale.

**120 mg al giorno di un estratto di Ginko biloba.**

L'assunzione di Ginko biloba fu sospesa

A 10 giorni di distanza la ferita era completamente rimarginata

Il sanguinamento era imputabile all'antagonismo del PAF da parte del ginkgolide B, la cui attività anticoagulante si andava a sommare a quella dell'aspirina.

... .. the use of ginkgo with aspirin, ticlopidine, or other antiplatelet drugs or anticoagulants is a relative contraindication ... ..



## **GINKGO BILOBA: Effetti farmacologici, problemi perioperatori e raccomandazioni.**

### **Effetti farmacologici**

Inibizione del PAF (platelet activating factor)

### **Problemi perioperatori**

Può aumentare il rischio di emorragie, specialmente quando associato ad altri farmaci che inibiscono l'aggregazione piastrinica.

### **Raccomandazioni**

Sospensione almeno 36 ore prima dell'intervento chirurgico



# Casi di emorragie associati all'uso di Ginkgo biloba riportati in letteratura

Evento avverso	Età pz	Durata terapia	Dose	Altri farmaci	Referenza bibliografica
Emorragia oculare	70	7 giorni	80 mg/die	Aspirina	<i>NEJMed</i> , 1997; 336: 1108
Ematoma subdurale	33	2 anni	120 mg/die	Paracetamolo	<i>Neurology</i> 1996, 46: 1775
Emorragia intracranica	72	6 mesi	150 mg/die	Nessuno	<i>Neurology</i> 1997, 48: 1137
Emorragia parietale	78	2 mesi	n.d.	Warfarin	<i>Neurology</i> 1998; 50: 1933
Emorragia subaracnoidea	61	6 mesi	120-160 mg/die	Nessuno	<i>Lancet</i> 1998; 352: 36
Emorragia subaracnoidea	83	1 giorno	120 mg/die	Nessuno	<i>FOCUS</i> 2001; 25:3





# Effetti sinergici: riso rosso fermentato cinese & Statine



Il riso rosso fermentato è un tradizionale rimedio cinese. Si ottiene in vari modi, principalmente mediante estrazione di riso fermentato con un particolare lievito chiamato *Monascus purpureus*.

Le sostanze prodotte durante il processo di fermentazione comprendono le monacoline, alcune delle quali hanno la stessa struttura chimica delle statine. In commercio sono disponibili alcuni supplementi dietetici, spesso sotto forma di capsule in polvere con l'etichettatura "riso rosso fermentato", per il loro effetto ipolipemizzante e per "migliorare la circolazione del sangue"

## STATINE

Le **statine** sono farmaci che inibiscono la sintesi del colesterolo endogeno agendo sull'enzima 3 idrossi3metilglutarilCoA reduttasi, che converte la molecola del 3idrossi3metilglutarilCoA in Acido Mevalonico, un precursore del colesterolo.

Le statine sono associate a disturbi muscolari che vanno dalla debolezza muscolare e crampi fino alla mialgia. Più rare, ma molto più gravi sono le miositi e la rabdomiolisi.



Si stima che una dose di riso rosso fermentato contenente da 4 a **7 mg di monacolina K** può contribuire ad abbassare i valori di colesterolo quanto **20-40 mg di lovastatina**, grazie probabilmente alla **presenza di altre monacoline** attive e alla migliore biodisponibilità quando somministrato come tale piuttosto che come principio attivo purificato.

Generalmente questo integratore è considerato ben tollerato e consigliato ai pazienti intolleranti alle statine

# Red Yeast Rice for Dyslipidemia in Statin-Intolerant Patients

## A Randomized Trial

David J. Becker, MD; Ram Y. Gordon, MD; Steven C. Halbert, MD; Benjamin French, PhD; Patti B. Morris, RD; and Daniel J. Rader, MD

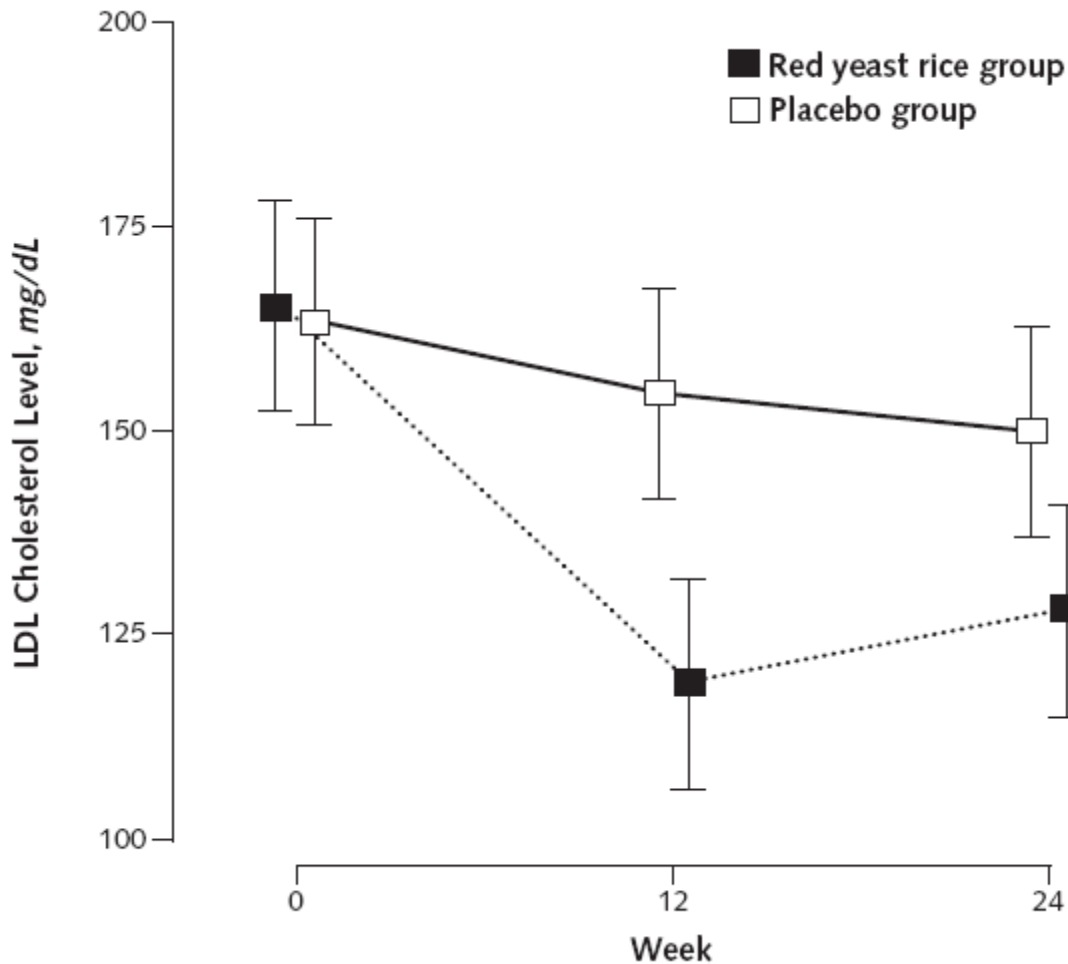
**Background:** Red yeast rice is an herbal supplement that decreases low-density lipoprotein (LDL) cholesterol level.

**Objective:** To evaluate the effectiveness and tolerability of red yeast rice and therapeutic lifestyle change to treat dyslipidemia in patients who cannot tolerate statin therapy.

**Design:** Randomized, controlled trial.

**Patients:** 62 patients with dyslipidemia and history of discontinuation of statin therapy due to myalgias.

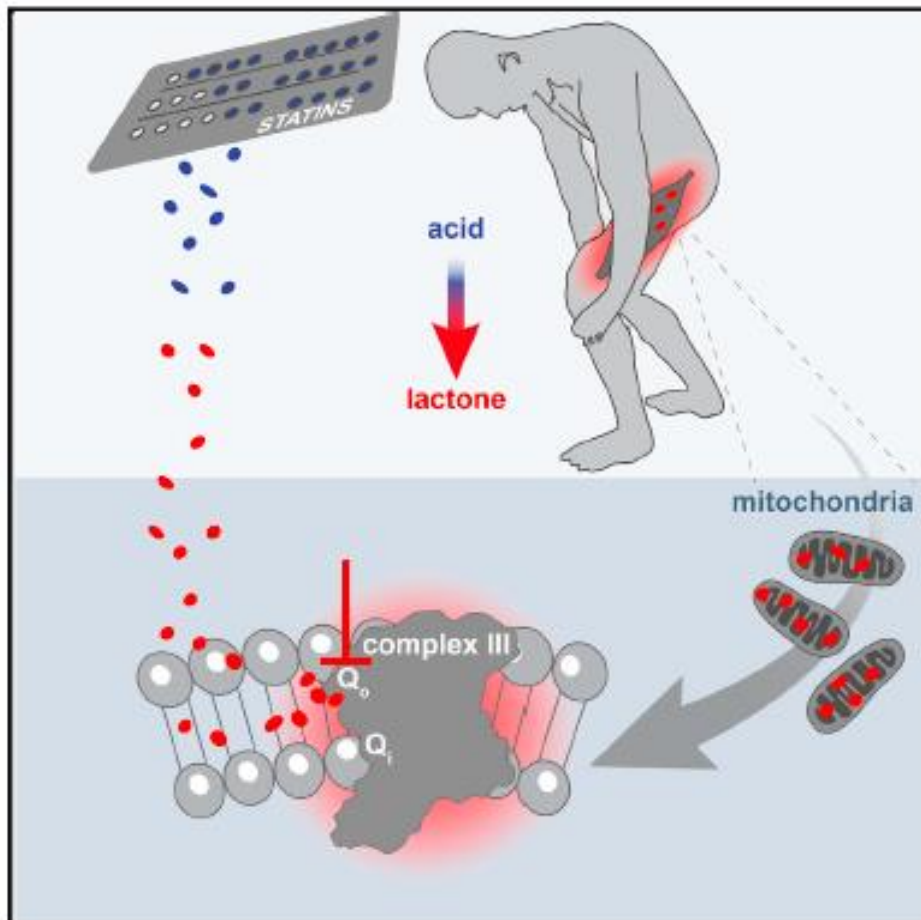
**Intervention:** Patients were assigned by random allocation software to receive red yeast rice, 1800 mg (31 patients), or placebo (31 patients) twice daily for 24 weeks. All patients were concomitantly enrolled in a 12-week therapeutic lifestyle change program.



After 12 and 24 weeks, patients who received red yeast rice, 1800 mg twice daily, had significantly larger improvements in both LDL and total cholesterol levels than did patients who received placebo.

Pain, creatinine phosphokinase levels, and liver enzyme levels did not differ between groups.

## Statin side effects linked to off-target reaction in muscle mitochondria

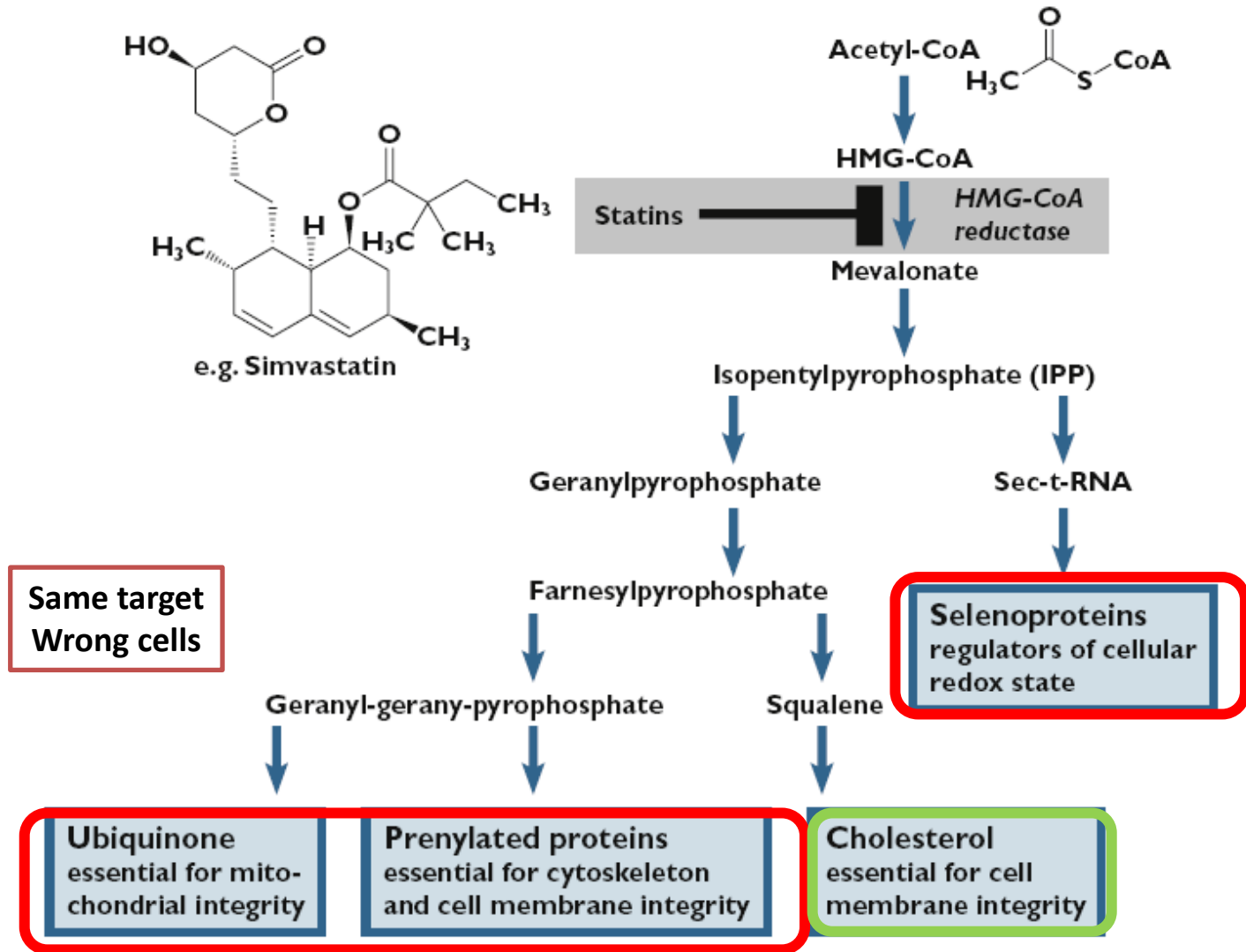


Most statin lactones are more potent complex III inhibitors than their acid forms

The Q<sub>o</sub> site of respiratory complex III was identified as off-target of statin lactones

Mitochondrial complex III activity is lowered in statin-induced myopathy patients

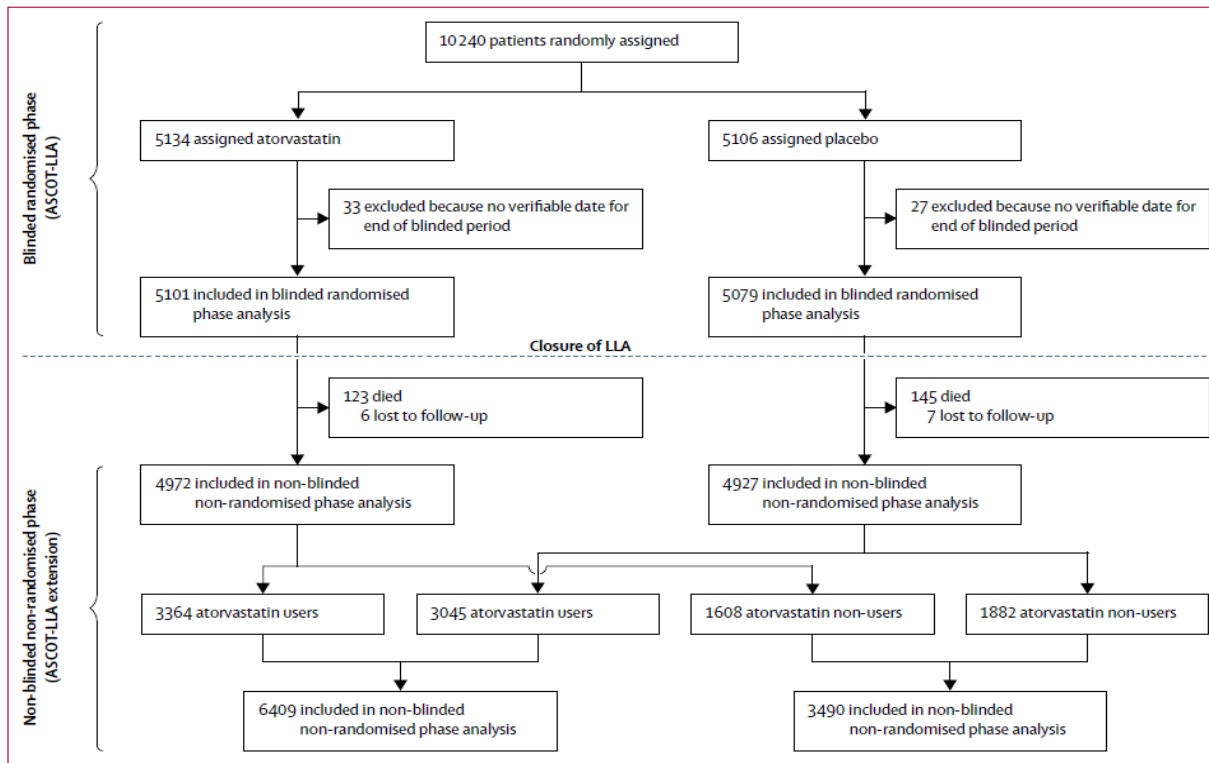
Polymorphisms of UGTs, the enzymes converting statin acids into lactones, and CIII could be predisposing factors in statin-induced myopathies



Biochemical pathways in cholesterol biosynthesis possibly related to statin-associated myopathy [adapted from [65]. Reprinted from *Trends in Cardiovascular*, Vol. 14, Moosmann and Behl, 'Selenoproteins, Cholesterol-Lowering Drugs, and the Consequences Revisiting of the Mevalonate Pathway', Pages 273-281, Copyright 2004, with permission from Elsevier.]. Statins inhibit HMG-CoA reductase, mediating the conversion of 3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA to mevalonate and subsequently to isopentenyl pyrophosphate (IPP). Statins may decrease concentrations of metabolites downstream of IPP like selenoproteins, ubiquinone (coenzyme Q10, CoQ10) and prenylated proteins. The depletion of cholesterol itself may be involved as a key process

## Adverse events associated with unblinded, but not with blinded, statin therapy in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial—Lipid-Lowering Arm (ASCOT-LLA): a randomised double-blind placebo-controlled trial and its non-randomised non-blind extension phase

Lo studio è stato condotto in due parti successive, una in cieco e una in aperto.



Nella prima parte, condotta tra il 1998 e il 2002, 10.180 pazienti tra i 49 e i 79 anni con ipertensione e almeno altri tre fattori di rischio, provenienti da Regno Unito, Irlanda e Scandinavia, sono stati randomizzati a ricevere atorvastatina 10 mg o placebo e sono stati seguiti per tre anni.

Alla fine della prima fase, il farmaco si è dimostrato efficace e agli stessi pazienti è stata offerta la scelta di assumere una statina, in aperto; 9.899 dei partecipanti originali sono stati seguiti per altri due anni e il 65% ha scelto di usare il farmaco.



	Blinded randomised phase (ASCOT-LLA)		Non-blinded non-randomised phase	
	Placebo (n=5079)	Atorvastatin (n=5101)	Atorvastatin non-user (n=3490)	Atorvastatin user (n=6409)
<b>Muscle related</b>				
Patients (n)	283	298	124	161
AE rate (% per annum)	2.00%	2.03%	1.00%	1.26%
HR (95% CI)	1	1.03 (0.88-1.21)	1	1.41 (1.10-1.79)
p value	..	0.72	..	0.006

Durante la parte in cieco dello studio, il tasso di sintomi legati ai muscoli era simile tra i gruppi che ricevevano statina o placebo, ma durante la fase in aperto i sintomi muscolari erano del 41% più comuni tra le persone che prendevano statine

Spesso si è sostenuto che i tassi di eventi avversi muscolari sono bassi negli studi randomizzati controllati a causa della selezione dei pazienti»

«Il punto di forza dello studio di Gupta risiede nel fatto che in questo caso si trattava degli stessi pazienti, non esisteva alcun periodo di introduzione per escludere i pazienti intolleranti alla terapia e pochi pazienti avevano precedentemente preso le statine

# Statin-associated muscle symptoms: beware of the nocebo effect

Proprio come l'effetto placebo può essere molto forte, così può essere anche l'effetto nocebo ... .. Non si tratta di persone che inventano i sintomi: i pazienti possono provare un dolore molto reale come risultato dell'effetto nocebo e dell'aspettativa che i farmaci causino dei danni.

The study underlines the importance of a trustful physician–patient relationship, since only a few patients will believe that their statin-associated muscle symptoms (SAMS) are of psychogenic ... .. Thus, physicians should alert their patients to possible statin-associated side-effects without raising negative expectations.

Furthermore, they should encourage patient understanding of the rationale for statin treatment, which could optimise and facilitate shared decision making on statin therapy.

## Red Yeast Rice for Dyslipidemia in Statin-Intolerant Patients

I pazienti devono essere informati dell'aumentato rischio di eventi avversi muscolari in caso di concomitante uso di preparati contenenti riso rosso fermentato cinese. Sono stati in particolare pubblicati casi di danno muscolare in pazienti che assumevano preparati a base di riso rosso fermentato

*Alfredo Vannacci, MD, PhD*  
*Francesco Lapi, PharmD, PhD*  
*Eugenia Gallo, MS*  
*Francesca Menniti-Ippolito, MS, PhD*  
*Alessandro Mugelli, PhD, MD*  
*Fabio Firenzuoli, MD*  
University of Florence  
50121 Florence, Italy

E' stato riportato il caso di un uomo di 50 anni con dolore e debolezza muscolare dopo assunzione regolare di un supplemento dietetico di questo tipo per un mese.

Dopo due mesi di terapia l'uomo manifestò un aumento dei livelli della creatina fosfochinasi (CPK) >2 volte il limite superiore della norma.

Tre settimane dopo la sospensione del supplemento dietetico, i sintomi scomparvero e i valori del CPK rientrarono nella norma; 8 mesi dopo, i valori aumentarono di nuovo, quando il paziente riprese l'assunzione del prodotto.

## Red Yeast Rice for Dyslipidemia in Statin-Intolerant Patients

Un altro caso di rabdomiolisi ha coinvolto una donna che aveva fatto uso per 2 mesi di un preparato a base di riso rosso fermentato e altre piante (aglio e radice di salvia). La paziente, sottoposta a trapianto renale, era in trattamento anche con diversi farmaci, tra cui ciclosporina e diltiazem. I valori di CPK normalizzarono due settimane dopo la sospensione del supplemento dietetico.

Un altro caso riguarda una donna di 61 anni, con iperlipidemia che aveva sospeso il trattamento con simvastatina a causa dell'insorgenza di dolore muscolare ed elevati livelli di CPK. Una volta normalizzati i livelli di CPK, sostituì la simvastatina con una preparazione a base di riso rosso fermentato. Circa due mesi dopo, si manifestarono di nuovo dolore muscolare ed elevati livelli CPK. Meno di un mese dopo la sospensione del prodotto, i sintomi cominciarono a diminuire e i valori del CPK cominciarono a rientrare nella norma.

# Adverse reactions to dietary supplements containing red yeast rice: assessment of cases from the Italian surveillance system

Il presente lavoro analizza le sospette reazioni avverse raccolte dopo trattamento con riso rosso fermentato, pervenute al Sistema di Sorveglianza italiano per i prodotti naturali **dal 2002 (anno della sua istituzione) al 2015.**

Una commissione di esperti ha valutato le reazioni avverse riportate; inoltre i nessi di causalità tra la reazione avversa riportata e l'integratore a base di riso rosso fermentato sono stati valutati usando la scala adottata dalle linee guida dell'WHO, considerando anche l'associazione con altri integratori o farmaci.

Quando possibile il prodotto era acquistato dall'Istituto Superiore di Sanità ed era valutata la presenza di eventuali adulterazioni, contaminanti o presenza di farmaci non dichiarati.

Nel periodo di tempo considerato sono state segnalate al Sistema di Sorveglianza italiano **1261 reazioni avverse**, di cui **52 (4,1%)** riguardanti integratori alimentari a base di **riso rosso fermentato**.

Relativamente alle segnalazioni, il 71% era fatto da pazienti di sesso femminile e l'età media era di 64 anni, per la maggior parte dei casi si trattava di integratori multi-componenti, consigliati nei casi di ipercolesterolemia.

Tra gli eventi avversi riportati, il più comune (19 casi) era rappresentato da disturbi muscolari, non sempre associati ad incremento di creatin fosfochinasi, sebbene in un caso sia stato riportato anche rhabdomiolisi.

Considerando che in alcuni pazienti le preparazioni a base di riso rosso fermentato erano consigliate come opzione alternativa alle statine dopo manifestazioni di intolleranza, questo tipo di reazioni avverse erano considerate come **rechallenge positivi** ed il nesso di causalità era valutato possibile, probabile e **nel caso di rhabdomiolosi certo**.

Reazioni di tossicità epatica erano segnalate da 10 pazienti, sei dei quali riportavano epatite acuta che richiedeva l'ospedalizzazione; nel 75% dei casi tali reazioni si manifestavano entro 2 mesi dall'inizio del trattamento e **in tutti i casi, ad eccezione di uno, il dechallenge era positivo.**

Gli autori ricordano che un'aumentata esposizione a reazioni avverse da riso rosso fermentato deriva dalla applicazione della legge 136/2012/UE, che autorizza l'uso di integratori ad un dosaggio più alto, portandolo da 3 a **10mg/die**.

Un altro elemento che potrebbe influenzare significativamente la sicurezza e l'efficacia dei preparati a base di riso rosso fermentato è la **variabilità nel contenuto di monacolina K**, infatti in 600 mg di capsule sono stati trovati quantitativi estremamente variabili, tra 0,10 e 10,09 mg, di principio attivo.



## **FDA Warns Consumers to Avoid Red Yeast Rice Products Promoted on Internet as Treatments for High Cholesterol Products found to contain unauthorized drug**

The U.S. Food and Drug Administration is warning consumers not to buy or eat three red yeast rice products promoted and sold on Web sites. The products may contain an unauthorized drug that could be harmful to health.

FDA testing revealed the products contain lovastatin, the active pharmaceutical ingredient in Mevacor, a prescription drug approved for marketing in the United States as a treatment for high cholesterol.



PRINCIPIO ATTIVO,	<b>DEFERASIROX</b>
NOME COMMERCIALE, DOSAGGIO	EXJADE® COMPRESSE 125 mg EXJADE® COMPRESSE 250 mg EXJADE® COMPRESSE 500 mg
CATEGORIA FARMACOTERAPEUTICA	Sostanze chelanti del ferro.
INTERAZIONI CON CIBI E BEVANDE	Data l'interazione con la teofillina, si sconsiglia l'assunzione del farmaco con il thè.

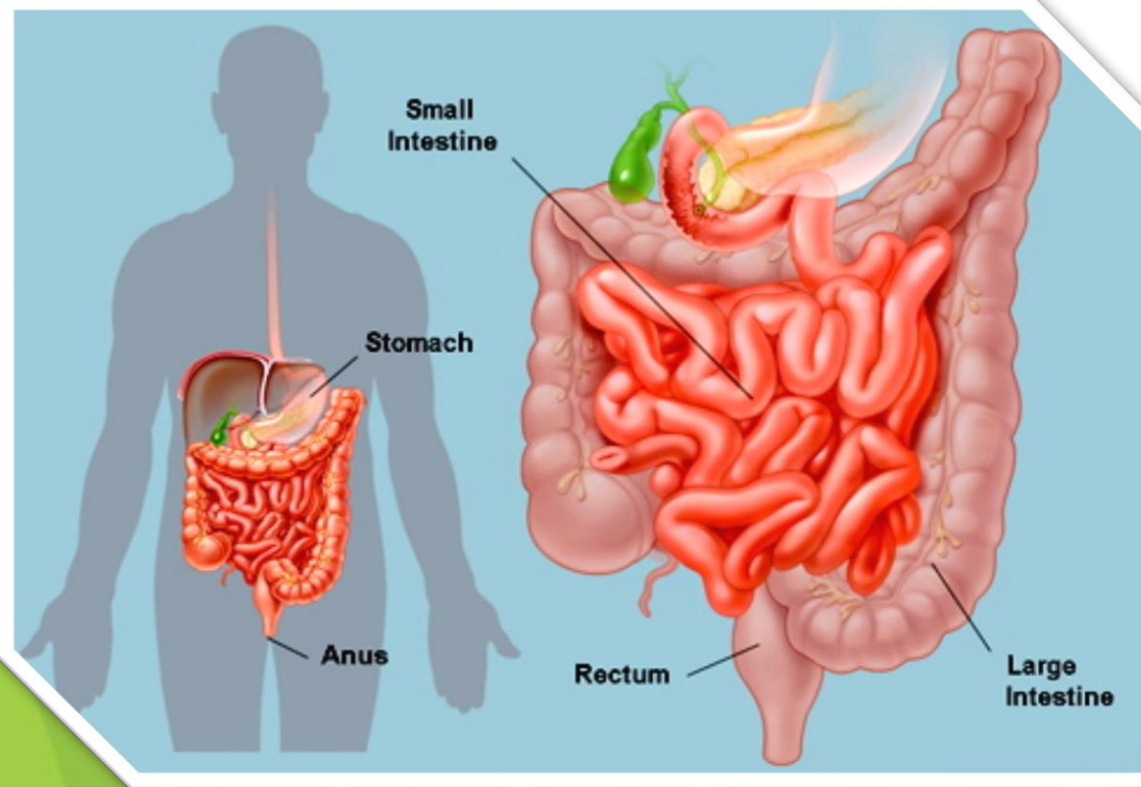
*Journal of Clinical Pharmacology, 2008;48:428-435*

## **Effect of Food, Type of Food, and Time of Food Intake on Deferasirox Bioavailability: Recommendations for an Optimal Deferasirox Administration Regimen**

*Renzo Galanello, MD, Antonio Piga, MD, Maria Domenica Cappellini, MD, Gian Luca Forni, MD, Antonella Zappu, PhD, Raffaella Origa, MD, Catherine Dutreix, PharmD, Rossella Belleli, John M. Ford, MD, Gilles-Jacques Rivière, PhD, Sébastien Balez, PharmD, Daniele Alberti, MD, and Romain Séchaud, PhD*



# *Interazioni farmacocinetiche:* *assorbimento*



*La biodisponibilità di farmaci che **non** hanno **specifici siti di assorbimento** nel tratto intestinale non viene significativamente modificata dalla presenza di cibo*

*Al contrario, farmaci che presentano **siti specifici di assorbimento** (es. intestino tenue) possono mostrare una ridotta biodisponibilità quando somministrati in presenza di cibo, a causa di fenomeni di precipitazione e aumentata viscosità che **limitano la diffusione del farmaco stesso.***



PRINCIPIO ATTIVO,

**ENTECAVIR**

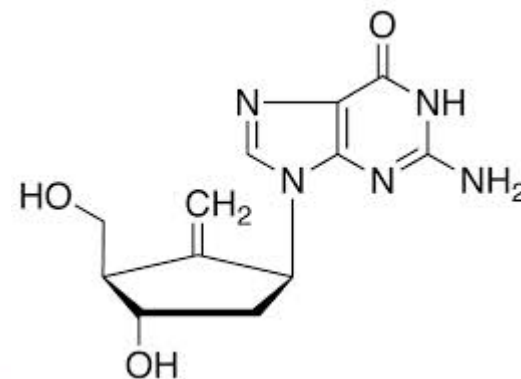
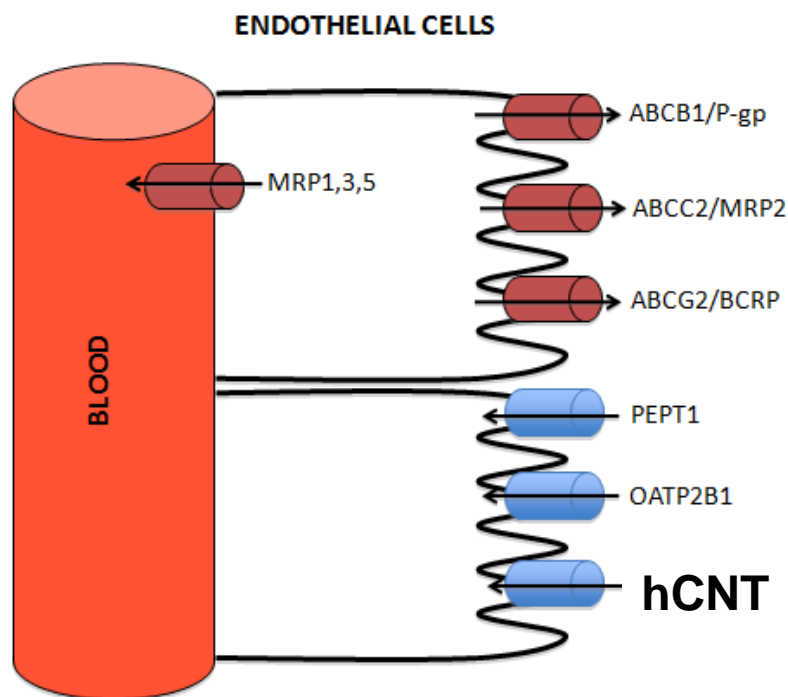
NOME COMMERCIALE,  
DOSAGGIO

BARACLUDE® COMPRESSE RIVESTITE 0,5 mg  
BARACLUDE® COMPRESSE RIVESTITE 1 mg

CATEGORIA  
FARMACOTERAPEUTICA

Antivirali per uso sistemico, nucleosidi e nucleotidi  
inibitori della transcriptasi inversa.

... Entecavir shows region dependent  
absorption, with a better absorption in the  
upper small intestine ...



Entecavir è assorbito nell'intestino  
tenue attraverso il trasportatore  
hCNT2 (*human concentrative  
nucleoside transporter 2*)

PRINCIPIO ATTIVO,

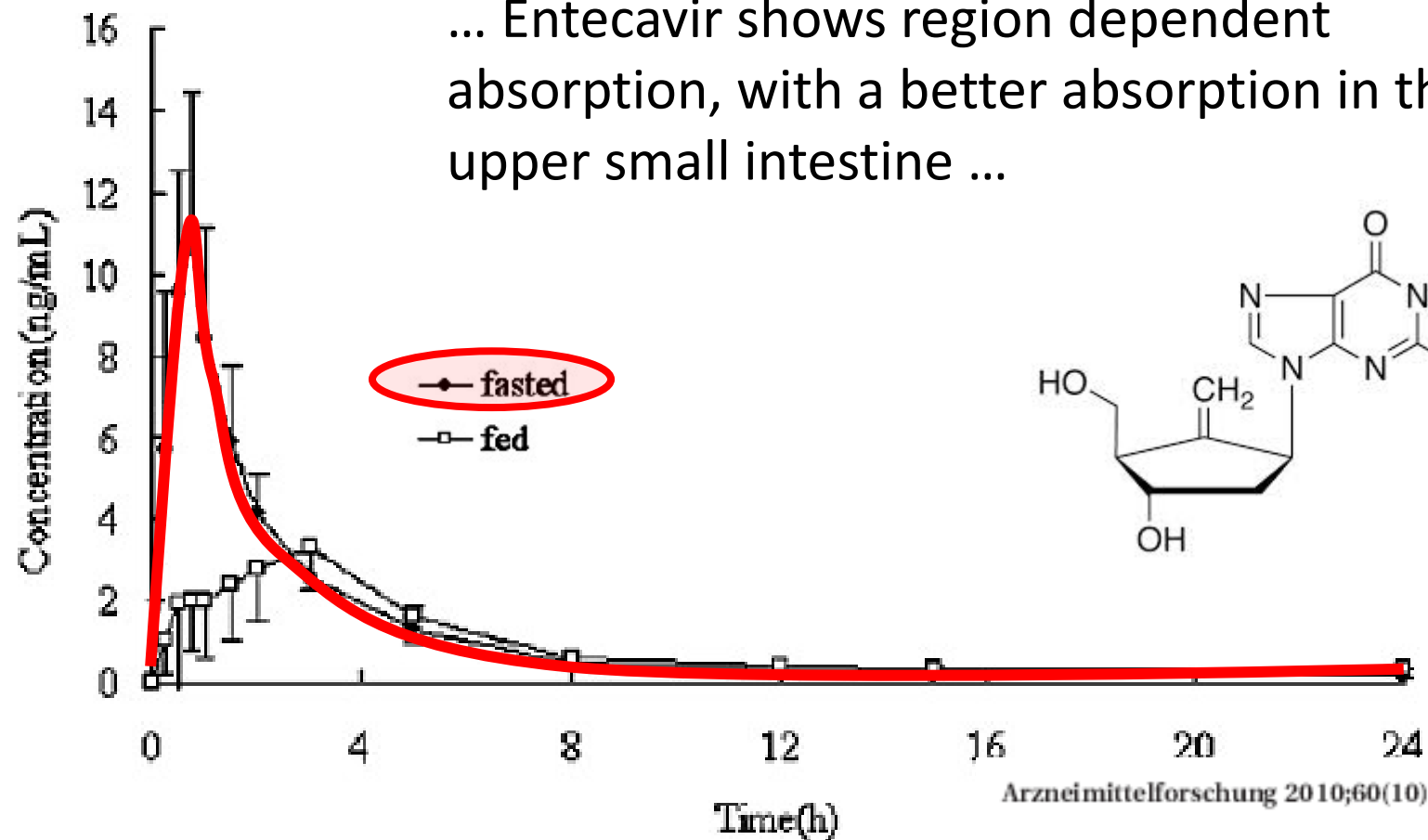
**ENTECAVIR**

NOME COMMERCIALE,  
DOSAGGIO

BARACLUDE® COMPRESSE RIVESTITE 0,5 mg  
BARACLUDE® COMPRESSE RIVESTITE 1 mg

CATEGORIA  
FARMACOTERAPEUTICA

Antivirali per uso sistemico, nucleosidi e nucleotidi  
inibitori della transcriptasi inversa.



## PRINCIPIO ATTIVO

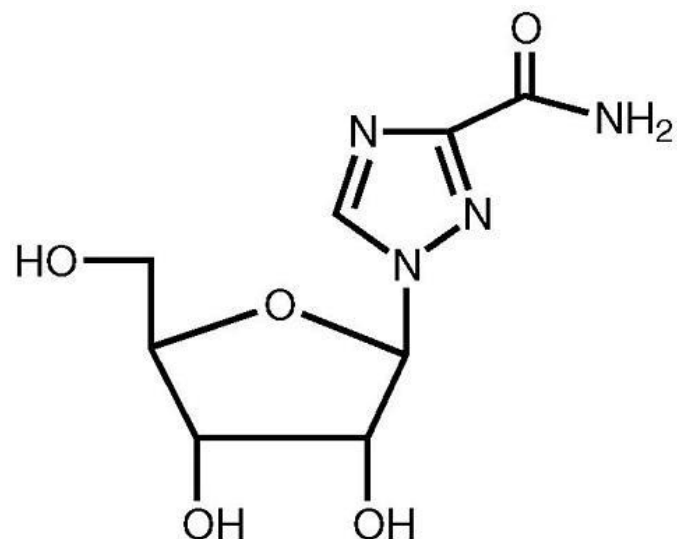
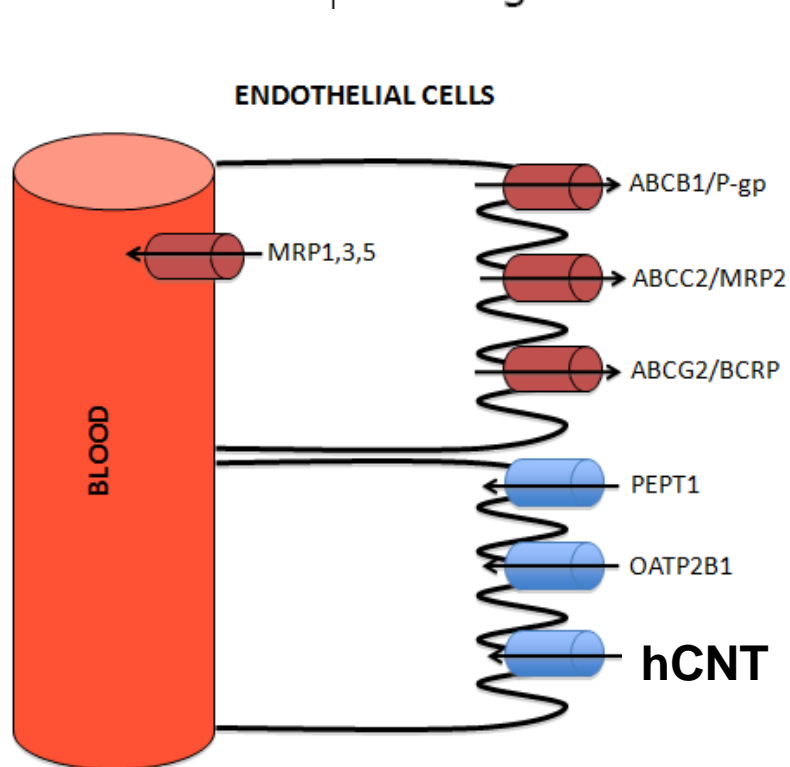
## RIBAVIRINA

NOME COMMERCIALE,  
DOSAGGIO

VIRAZOLE<sup>®</sup> 6 g POLVERE DA NEBULIZZARE FLACONE  
COPEGUS<sup>®</sup> COMPRESSE 200 mg  
COPEGUS<sup>®</sup> COMPRESSE 400 mg  
REBETOL<sup>®</sup> 200 mg  
REBETOL<sup>®</sup> FIALE OS

CATEGORIA  
FARMACOTERAPEUTICA

Antivirali per uso sistemico, nucleosidi e nucleotidi,  
esclusi gli inibitori della trascrittasi inversa.



Ribavirina è assorbita a livello intestinale attraverso il trasportatore hCNT2 (*human concentrative nucleoside transporter 2*)



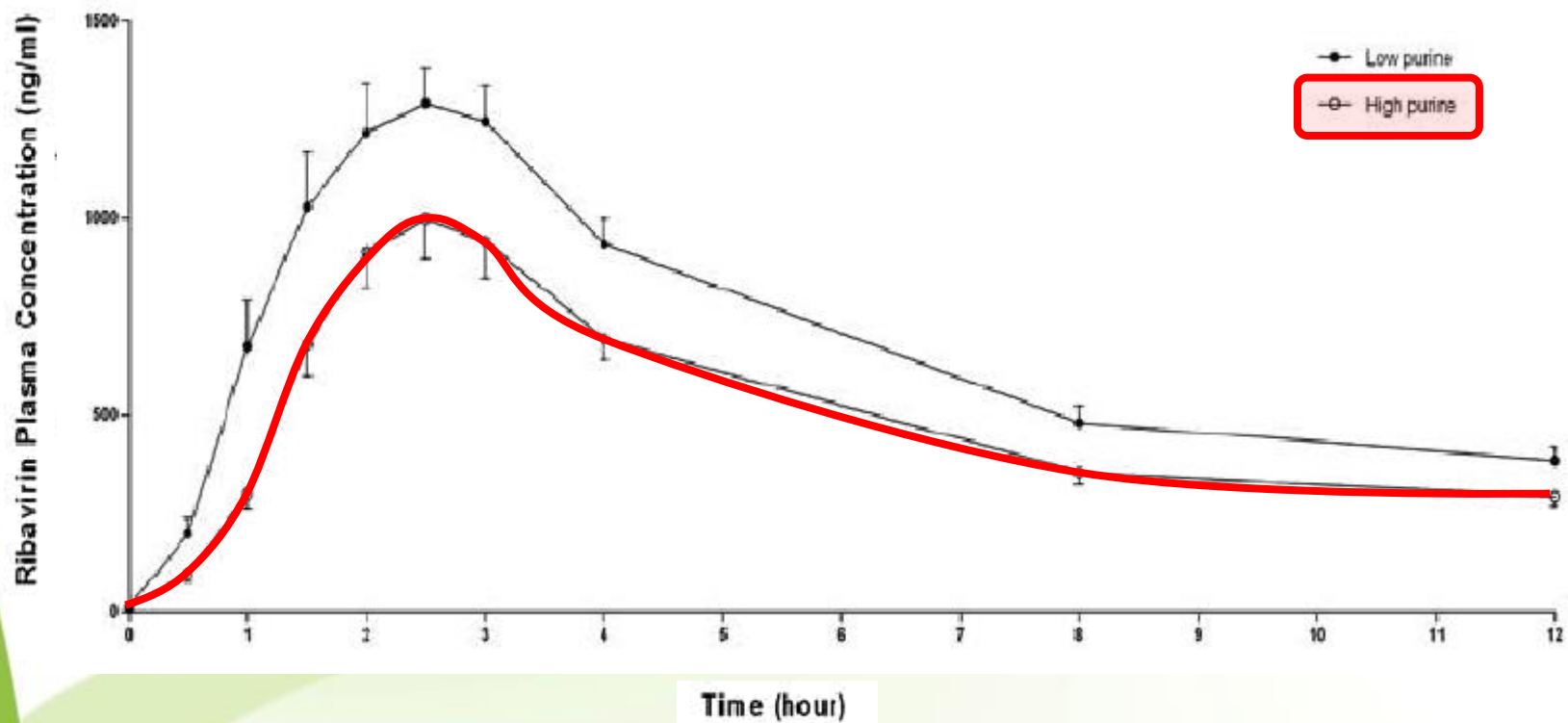
# Effect of Dietary Purines on the Pharmacokinetics of Orally Administered Ribavirin

**Table I** Components and Their Corresponding Nutrient Composition and Energy Contribution of a Low-Purine Meal and High-Purine Meal

	Quantity	kcal	Carbohydrate, g	Protein, g	Fat, g	Purine, mg
Low-purine meal						
White bread	2 slices	127	26.6	4.5	1	7.56
Margarine	2 teaspoon	74	0.1	0	8.2	
Cheddar cheese	1 slice	72	0	6.3	3	
Fried egg	1	70	0.1	5.3	5.1	
Milk	1 cup	83	16.2	8.7	4.3	
Total		426	43	24.8	21.6	7.56
High-purine meal						
Wholemeal bread	2 slices	129	25	5.5	1.7	11.4
Margarine	2 teaspoon	74	0.1	0	8.2	
Tuna	60 g	113	0	16.3	5.4	85.2
Ham	1 slice	31	0.4	3.8	1.55	27.5
Soy milk	1 cup	108	6.3	7.8	6	68
Total		455	31.8	33.4	22.85	192.1

**Table II** Plasma Ribavirin Pharmacokinetic Parameters of Single Oral Administration of 600 mg Ribavirin Under Low- and High-Purine Meals

	Low Purine (n = 20)	High Purine (n = 19)	Geometric Ratio	90% CI	P Value
$C_{max}$ , ng/mL	1473 ± 472	1101 ± 444	1.36	1.20-1.55	.0006
$AUC_{0-144}$ , ng·h/mL	27 574 ± 11 284	20 385 ± 8418	1.34	1.18-1.53	.001
$AUC_{0-\infty}$ , ng·h/mL	37 131 ± 14 960	26 969 ± 12 353	1.39	1.20-1.59	.0008
$t_{max}$ , h	2.5 (1.5-4)	2.5 (1.5-4)	ND	ND	.708
$t_{1/2}$ , h	86.3 ± 38.5	76.0 ± 30.2	ND	ND	.336





**PRINCIPIO ATTIVO****ANAGRELIDE**NOME COMMERCIALE,  
DOSAGGIO

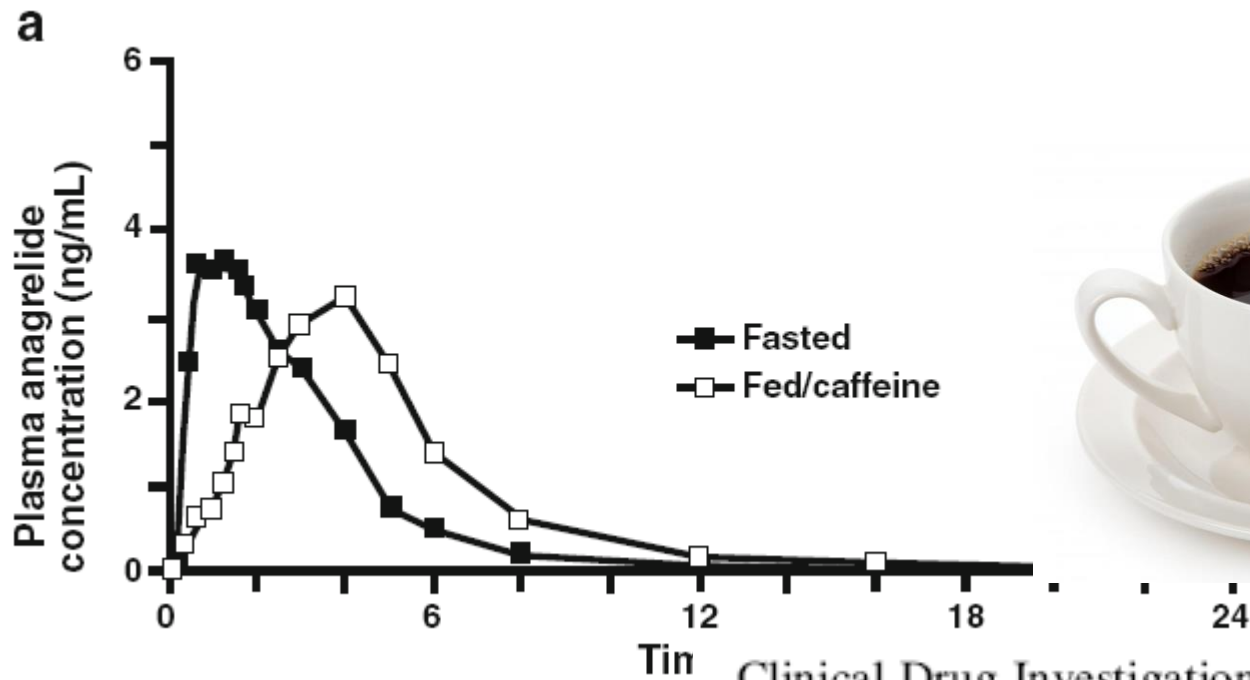
XAGRID® CAPSULE 0,5 mg

CATEGORIA  
FARMACOTERAPEUTICA

Altri agenti antineoplastici.

INTERAZIONI CON  
CIBI E BEVANDE

L'assunzione di alimenti ne ritarda l'assorbimento, ma non altera in modo significativo l'esposizione sistemica. Gli effetti del cibo sulla biodisponibilità non sono considerati clinicamente rilevanti per il suo uso.



wiseGEEK

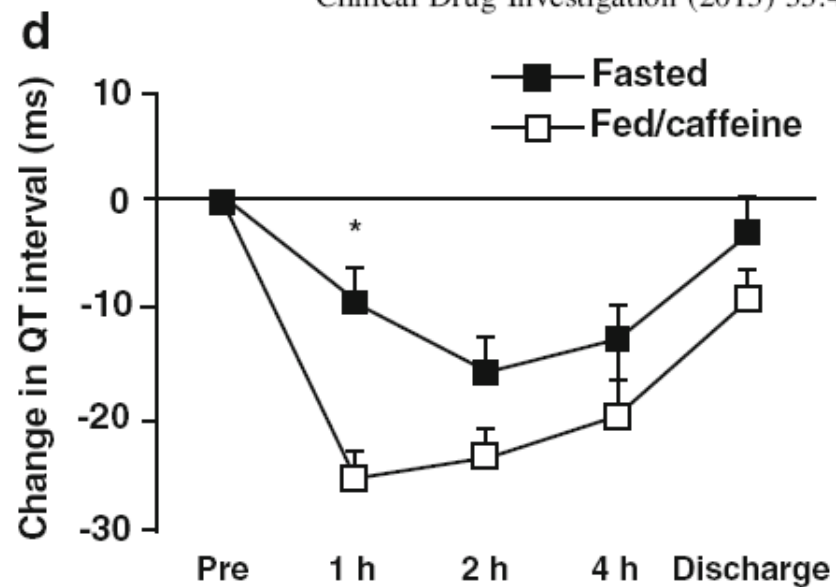
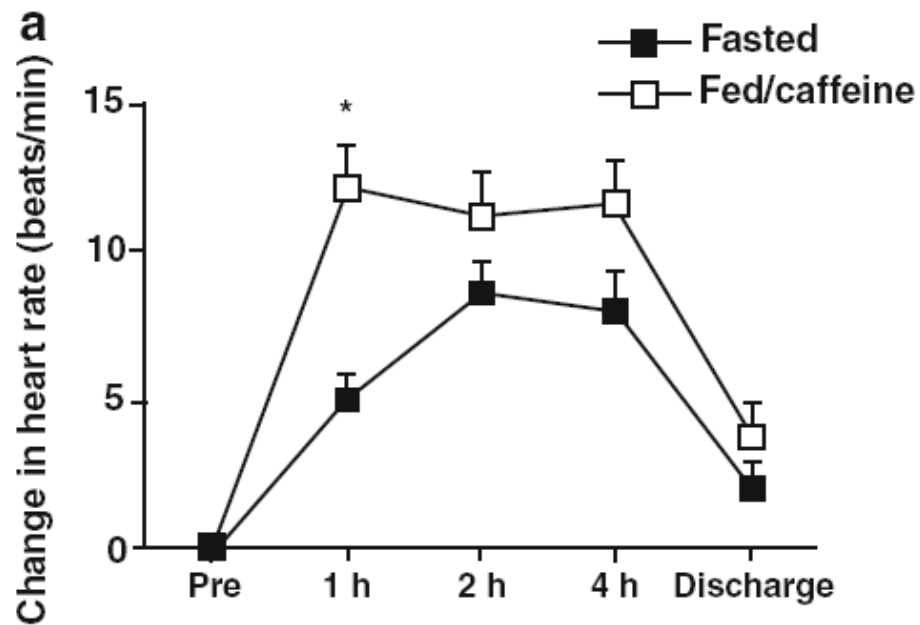
**PRINCIPIO ATTIVO****ANAGRELIDE**NOME COMMERCIALE,  
DOSAGGIO

XAGRID® CAPSULE 0,5 mg

CATEGORIA  
FARMACOTERAPEUTICA

Altri agenti antineoplastici.

ADR (Reazioni Avverse  
al Farmaco)\***Disturbi del metabolismo e della nutrizione:**  
ritenzione di liquidi.**Disturbi del sistema nervoso:** cefalea, capogiro.**Disturbi cardiocircolatori:** palpitazioni, tachicardia.**Disturbi gastrointestinali:** nausea, diarrea, dolori addominali, flatulenza, vomito.**Disturbi della cute e del tessuto sottocutaneo:**  
eruzioni cutanee.**Disturbi sistemici e condizioni relative alla sede di somministrazione:** affaticamento.



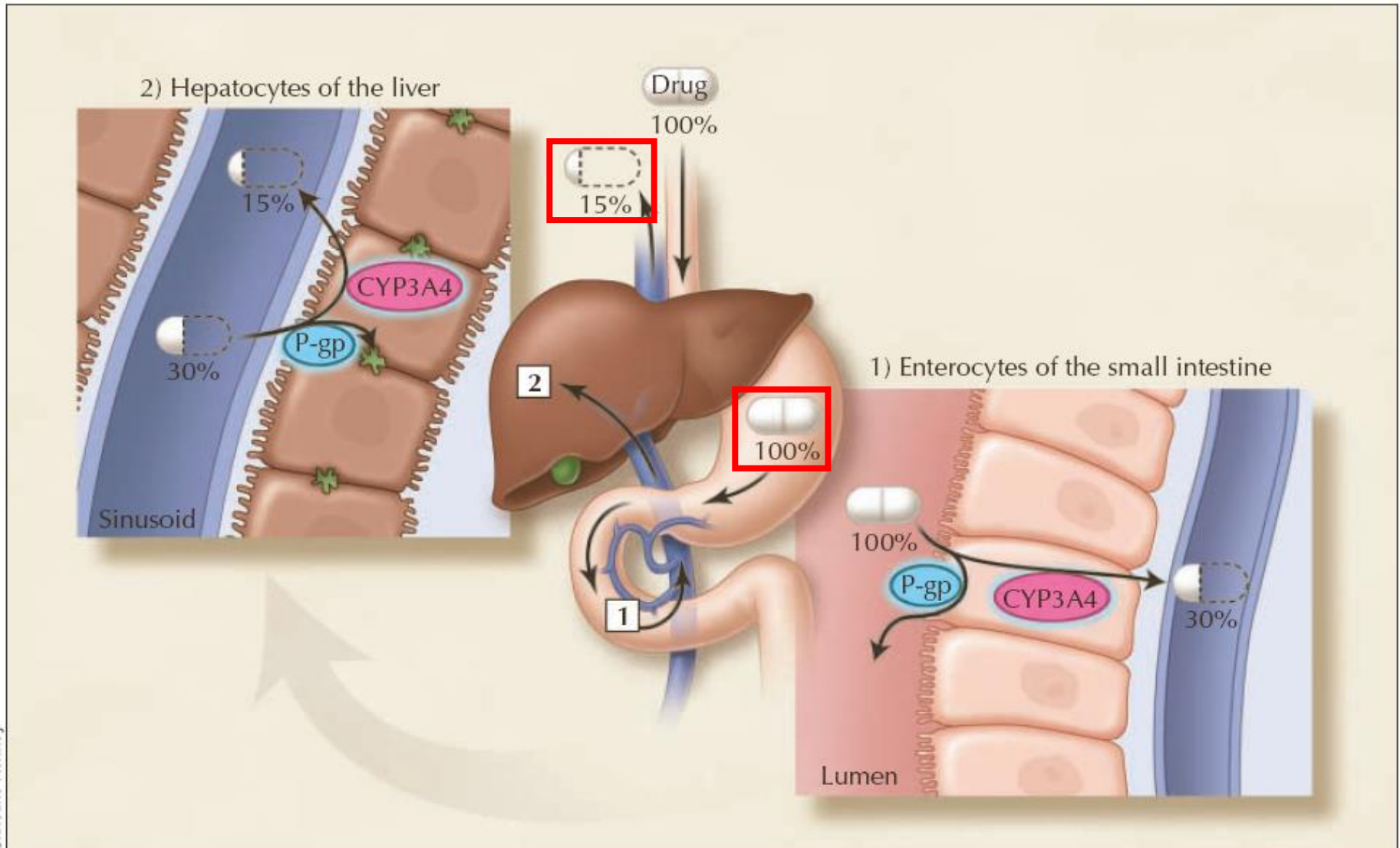
Heart rate and ECG changes were more frequent in the fed/caffeine group ... ..

...

Palpitations occurred in more individuals during the fed/ caffeine period (35 %) than during the fasted period (17%) ... ..



# Effetto del metabolismo presistemico CYP3A4 e del trasporto della Glicoproteina P sulla biodisponibilità di un farmaco

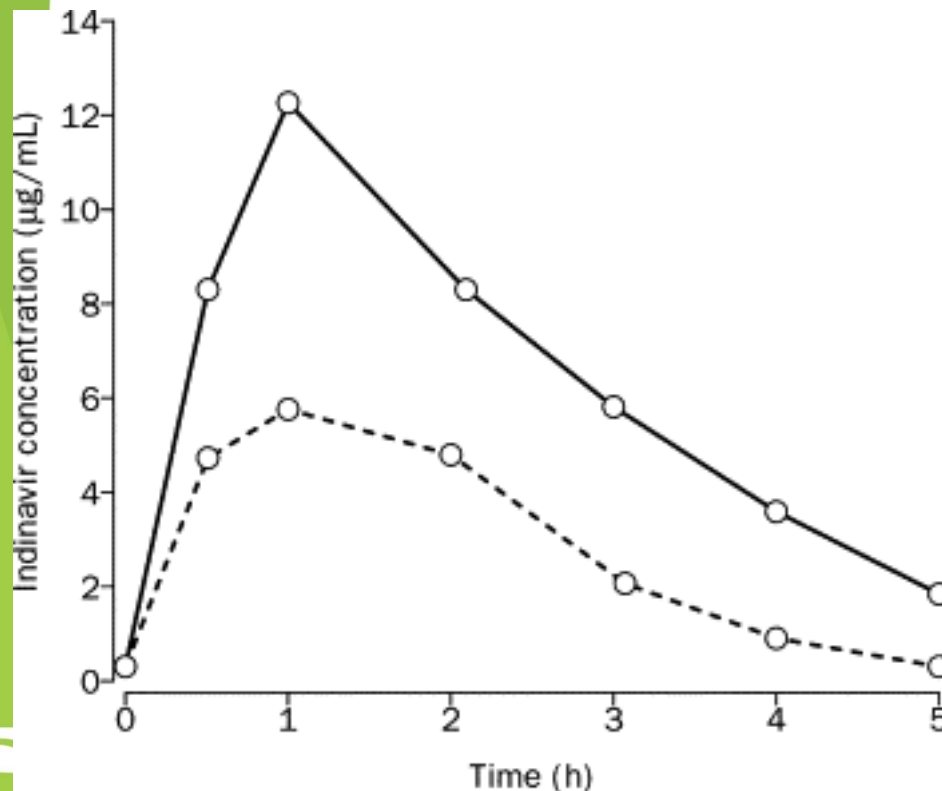


## Indinavir concentrations and St John's wort

THE LANCET • Vol 355 • February 12, 2000

Stephen C Piscitelli, Aaron H Burstein, Doreen Chaitt, Raul M Alfaro, Judith Falloon

St John's wort reduced the area under the curve of the HIV-1 protease inhibitor indinavir by a mean of 57% (SD 19) and decreased the extrapolated 8-h indinavir trough by 81% (16) in healthy volunteers. A reduction in indinavir exposure of this magnitude could lead to the development of drug resistance and treatment failure.



... .. *L'erba di San Giovanni induce l'isoforma CYP3A4 ... ..*

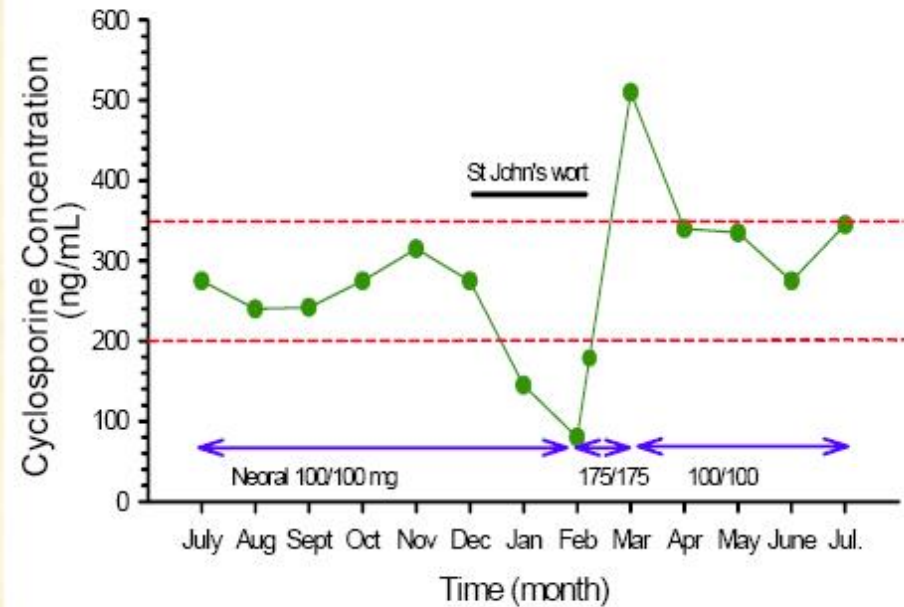
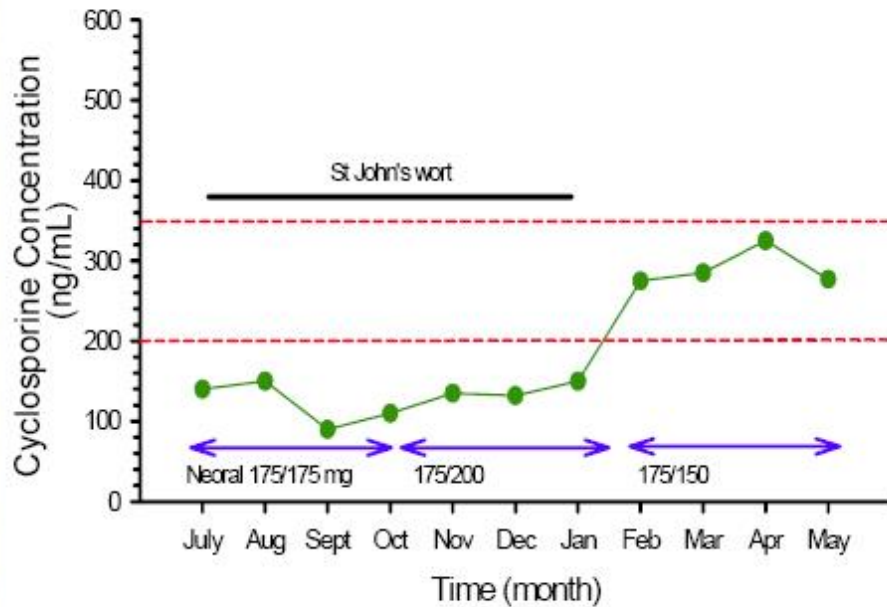
*Gli inibitori della proteasi HIV-1 sono substrato del CYP3A4*

*L'induzione di CYP3A4 da parte dell'iperico potrebbe avere serie implicazioni cliniche!!!*

Mean concentration-time of **indinavir alone** (solid line) and **with concomitant St John's wort** (dotted line)

## INDUZIONE METABOLICA

### Effetto dell'iperico sulle concentrazioni plasmatiche di ciclosporina in due pazienti con trapianto renale



Adapted from Barone et al. *Transplantation* 71:239-241, 2001

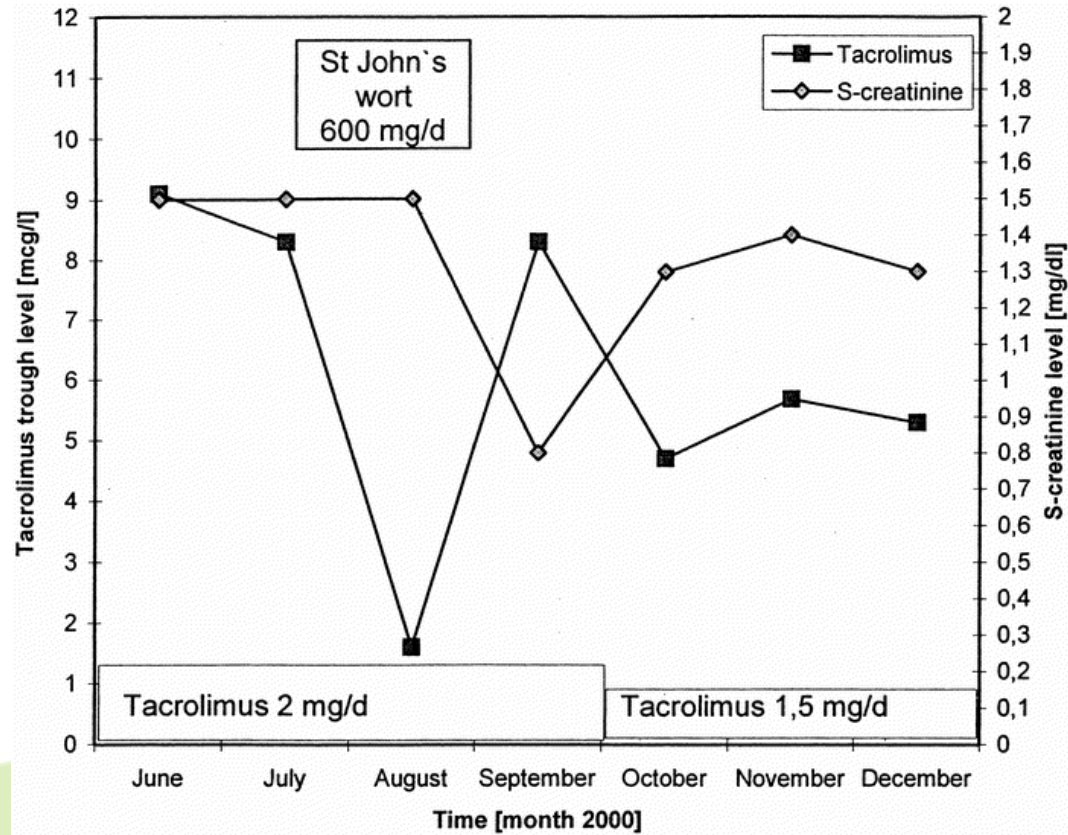




# INDUZIONE METABOLICA

Transplantation, 2002

## Tacrolimus-induced nephrotoxicity unmasked by induction of the CYP3A4 system with ST JOHN'S wort



Tacrolimus whole blood trough levels, serum creatinine levels, and daily tacrolimus dosage in relation to St John's wort intake.



## Unwanted pregnancy on self-medication with St John's wort despite hormonal contraception

*Una donna di 36 anni con depressione e ipercolesterolemia si presenta al suo ginecologo con una gravidanza indesiderata, confermata da ecografia.*

*La ricostruzione storica degli eventi evidenzia che la donna faceva costantemente uso di un contraccettivo orale (Valette®, **ethinyl oestradiol/dienogesterol**).*

*La donna assumeva inoltre fluvastatina e un antidepressivo triciclico.*

*La paziente aveva iniziato un'automedicazione con estratto di iperico (Helarium®425 con dosi giornaliere fino a 1700 mg)*

*4 altri casi di contraccezione inefficace coincidente con assunzione di estratti di iperico sono state riportate dall'autorità sanitaria tedesca.*

*A causa delle potenziali interazioni farmacocinetiche, metodi alternativi di contraccezione sono fortemente raccomandati in caos di concomitante assunzione di iperico.*

***Accurate informazioni riguardo a potenziali interazioni e fallimenti di copertura contraccettiva dovrebbero essere forniti ai consumatori di iperico!!!***





# The interaction between St John's wort and an oral contraceptive

CLINICAL PHARMACOLOGY & THERAPEUTICS  
DECEMBER 2003

The oxidative **metabolism** of **ethinyl estradiol** and **norethindrone** are catalyzed by **CYP3A**

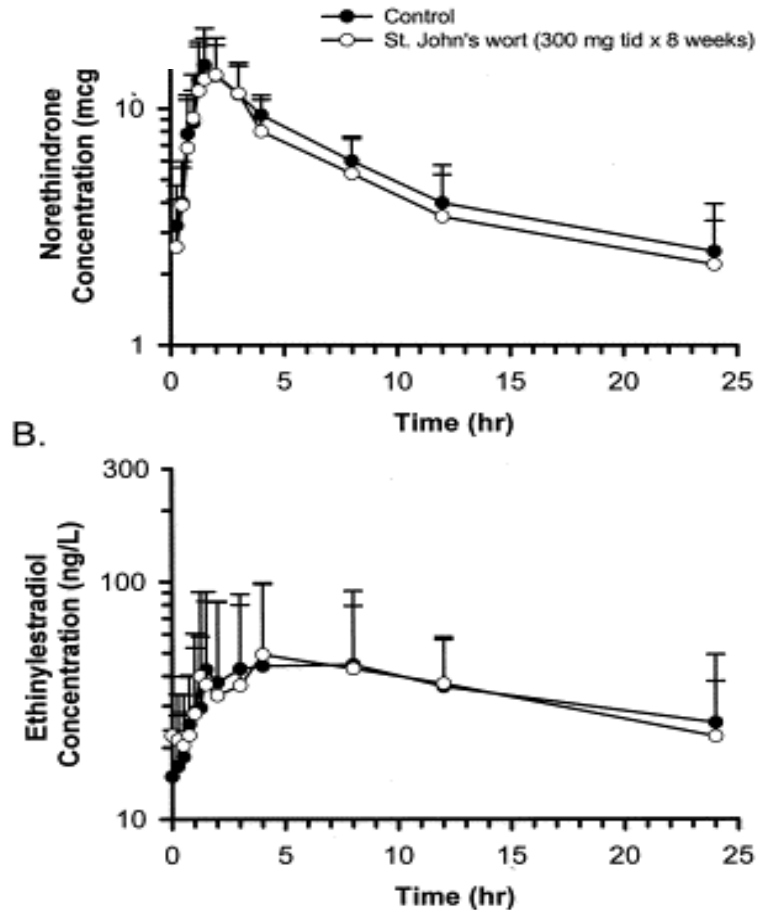
.....

**Hyperforin** appears to be the constituent of St John's wort that **induces CYP3A** through the steroid X receptor pathway

## Conclusion

St John's wort causes an induction of ethinyl estradiol–norethindrone metabolism consistent with increased CYP3A activity.

**Women taking oral contraceptive pills** should be counseled to expect breakthrough bleeding and **should consider adding a barrier method of contraception when consuming St Johns wort.**



Effect of St John's wort (300 mg 3 times daily for 8 weeks) on disposition of **norethindrone** (A) and **ethinyl estradiol** (B) on study day 7 during cycles 1 and 3.

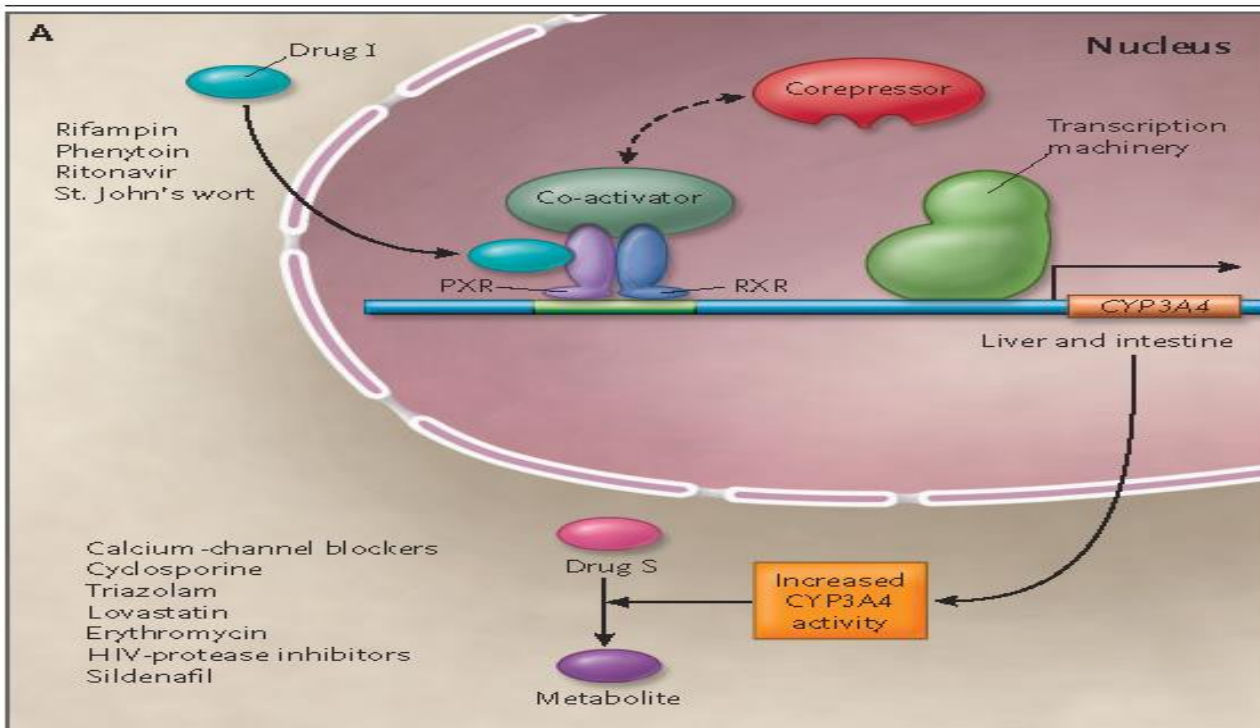


## **Contraccezione ormonale di emergenza a base di levonorgestrel: nuove raccomandazioni per le utilizzatrici di farmaci induttori degli enzimi epatici**

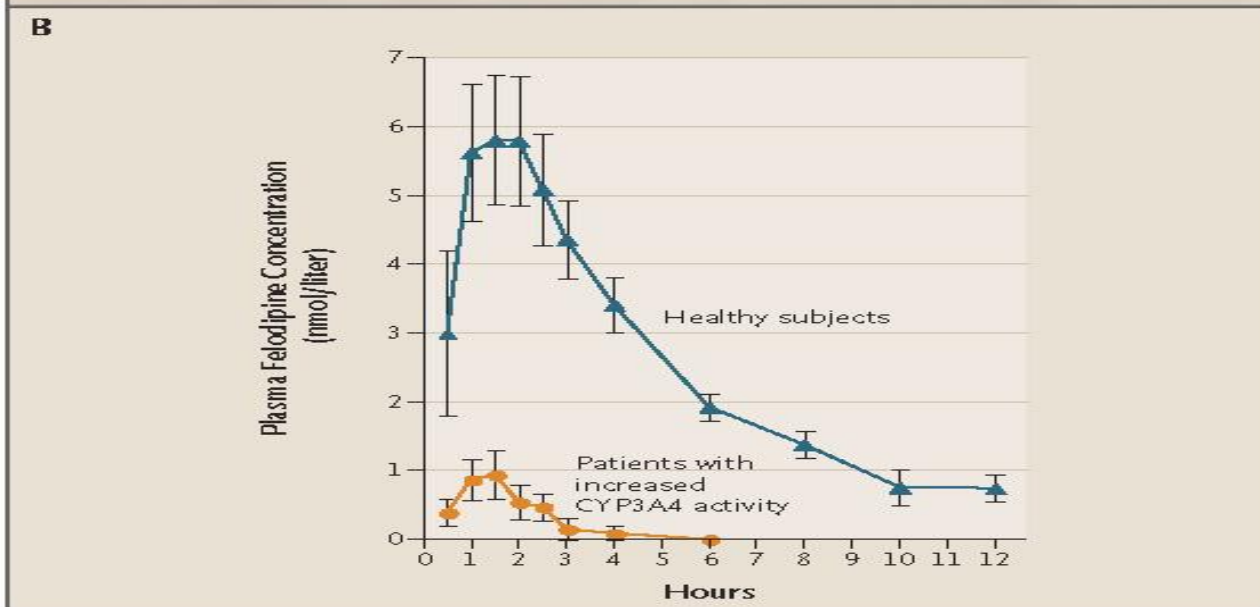
**E' necessario un periodo di 4 settimane affinché gli enzimi del CYP3A4 ritornino a livelli normali** dopo la cessazione del medicinale che causa induzione enzimatica.

### ***Medicinali che influenzano i livelli di levonorgestrel***

- Alcuni medicinali per il trattamento dell'epilessia (ad es. barbiturici, primidone, fenitoina o carbamazepina)
- Alcuni medicinali per il trattamento della tubercolosi (ad es. rifampicina, rifabutina)
- Alcuni medicinali per il trattamento dell'HIV (ad es. ritonavir, efavirenz)
- Alcuni medicinali per il trattamento delle infezioni fungine (ad es. griseofulvina)
- Medicinali a base di erbe contenenti **Erba di San Giovanni (Hypericum perforatum)**



**Mechanism of Induction of CYP3A4-Mediated Metabolism of Drug Substrates (Panel A)**



**and the Resulting Reduced Plasma Drug Concentration (Panel B).**

## **Contraccezione ormonale di emergenza a base di levonorgestrel: nuove raccomandazioni per le utilizzatrici di farmaci induttori degli enzimi epatici**

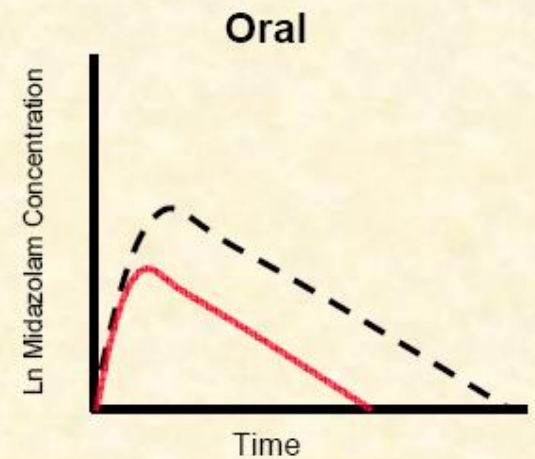
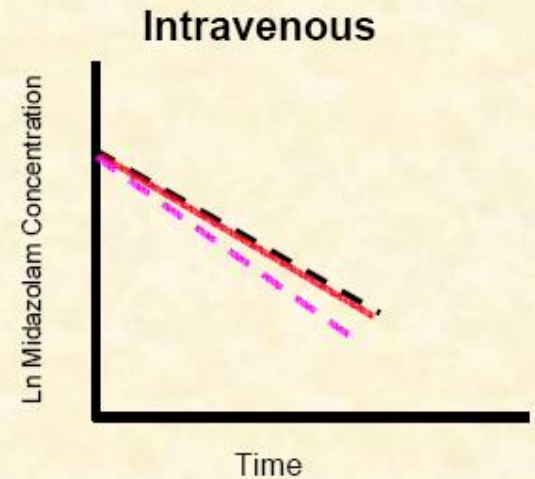
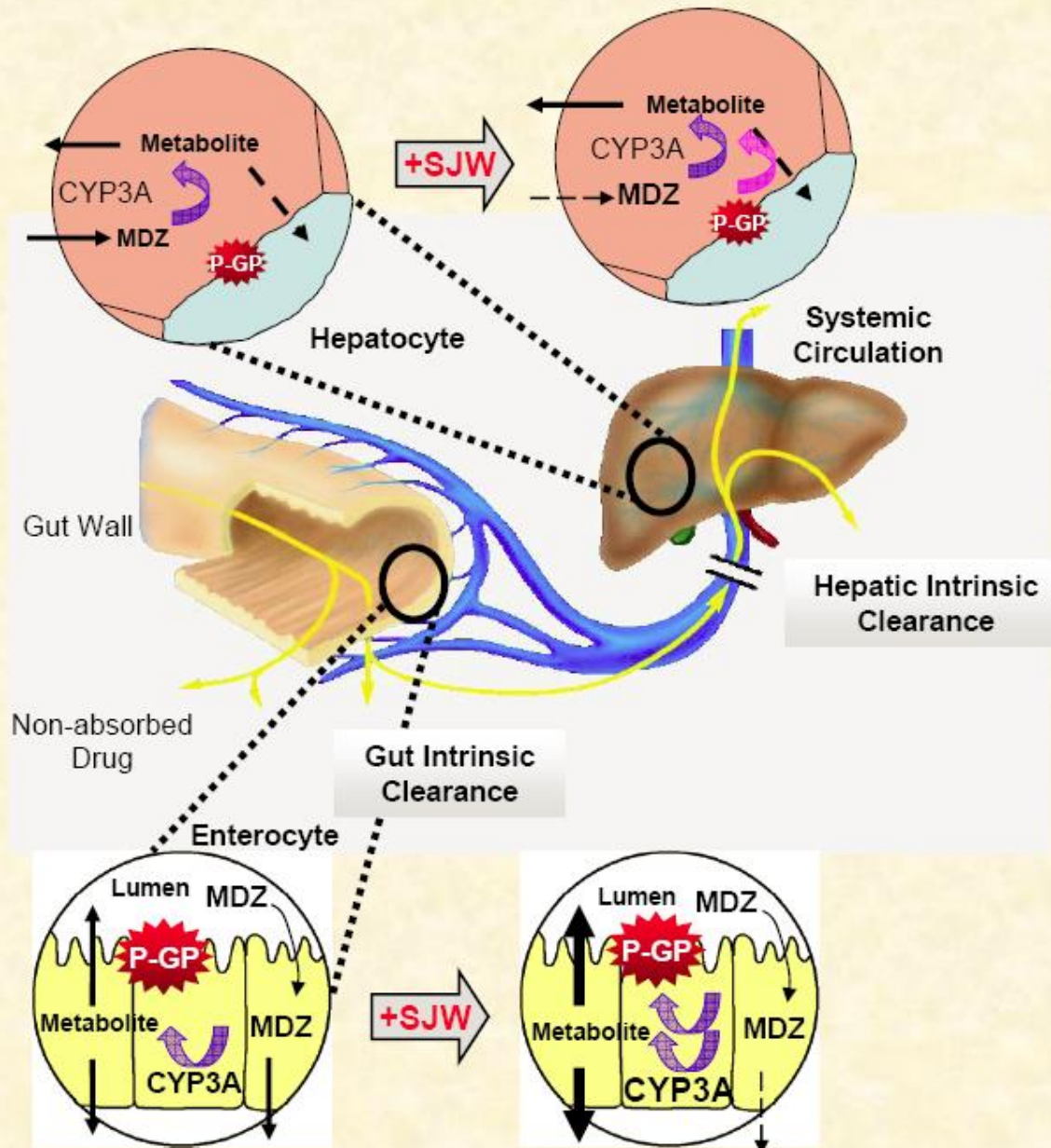
Si raccomanda alle donne che desiderano ricorrere alla contraccezione di emergenza e che hanno usato un medicinale che induce gli enzimi epatici nelle ultime 4 settimane

l'uso di un contraccettivo di emergenza non ormonale, ad es. un dispositivo intrauterino in rame (Cu-IUD). Se questa non rappresenta un'opzione possibile, si deve consigliare loro di raddoppiare la dose abituale di levonorgestrel da 1,5 mg a 3 mg per compensare la riduzione dei livelli plasmatici di levonorgestrel

*Si ricorda agli operatori sanitari che **levonorgestrel può inibire il metabolismo della ciclosporina** e aumentare il rischio di effetti indesiderati indotti dalla ciclosporina, pertanto è necessaria una particolare considerazione per le donne che assumono sia la ciclosporina sia medicinali induttori enzimatici.*

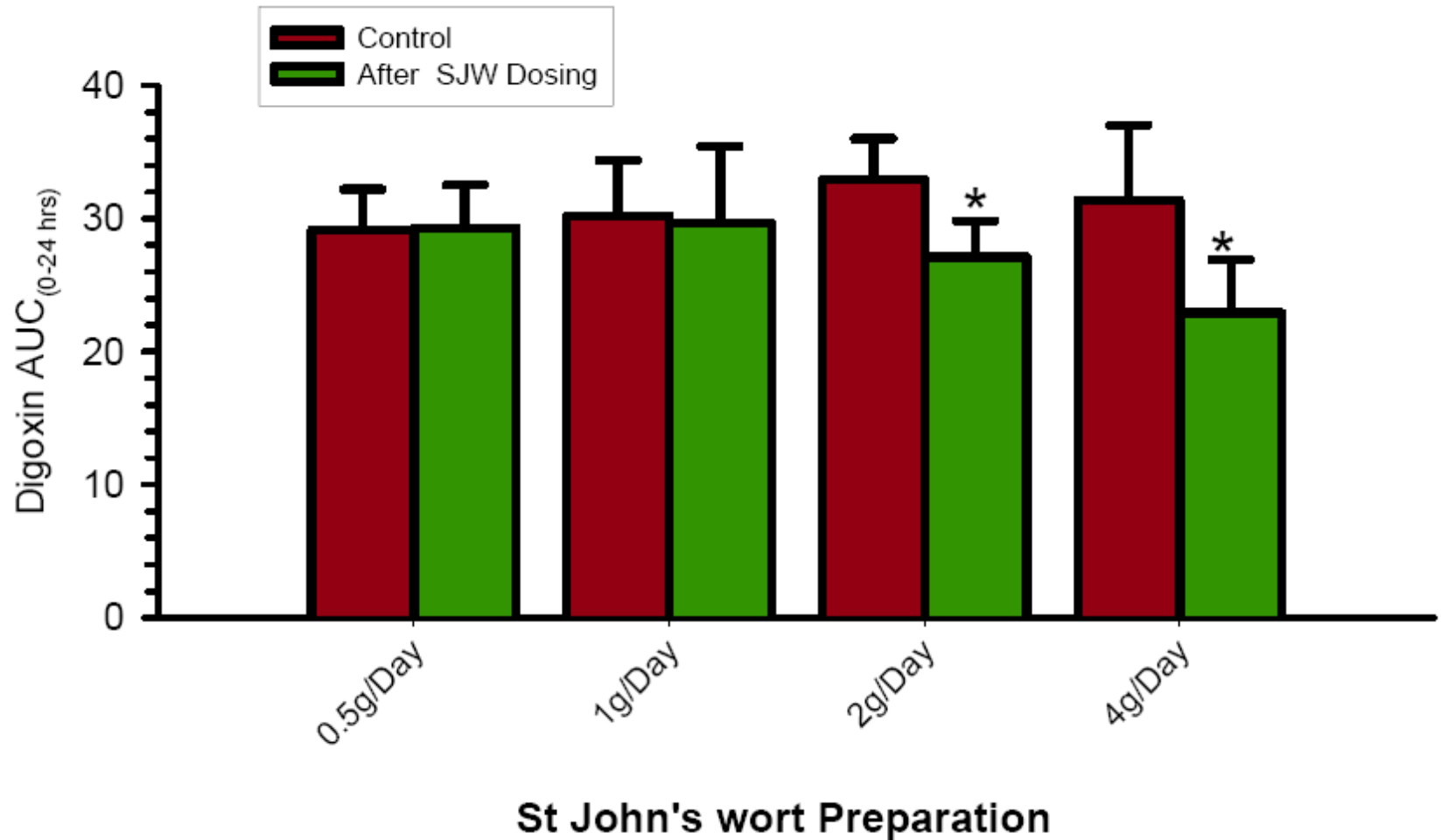
# INDUZIONE METABOLICA

## Schematic of the interaction between SJW and CYP3A

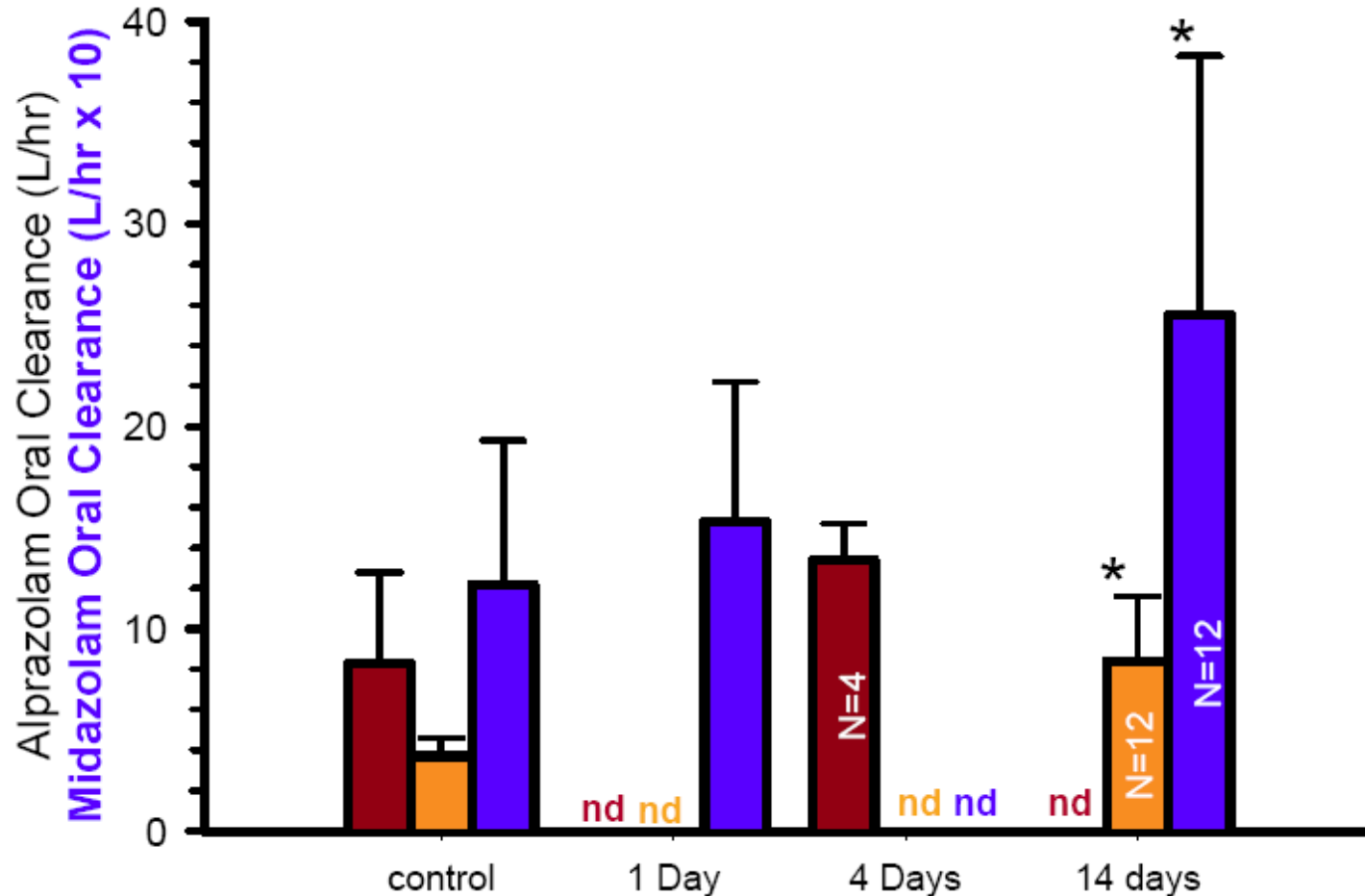




# Iperico: effetto della dose sull'entità dell'induzione enzimatica



# Iperico: effetto della durata di esposizione sull'entità dell'induzione enzimatica

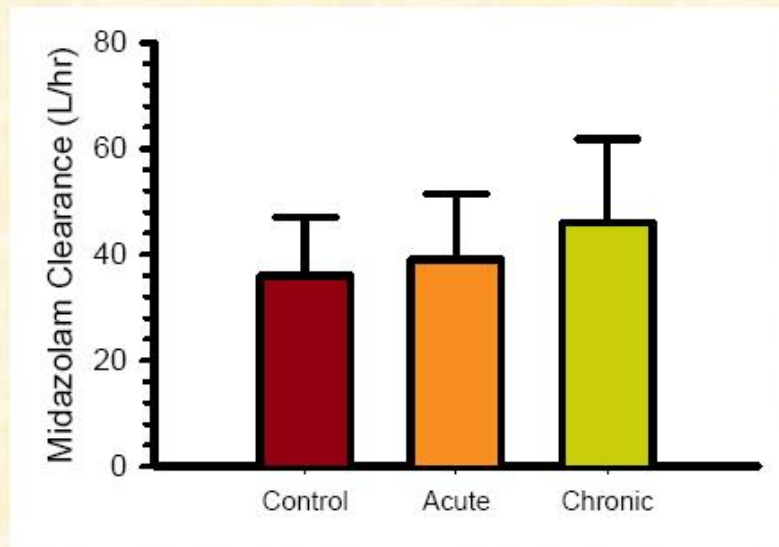


St John's wort administered as 900 mg per day

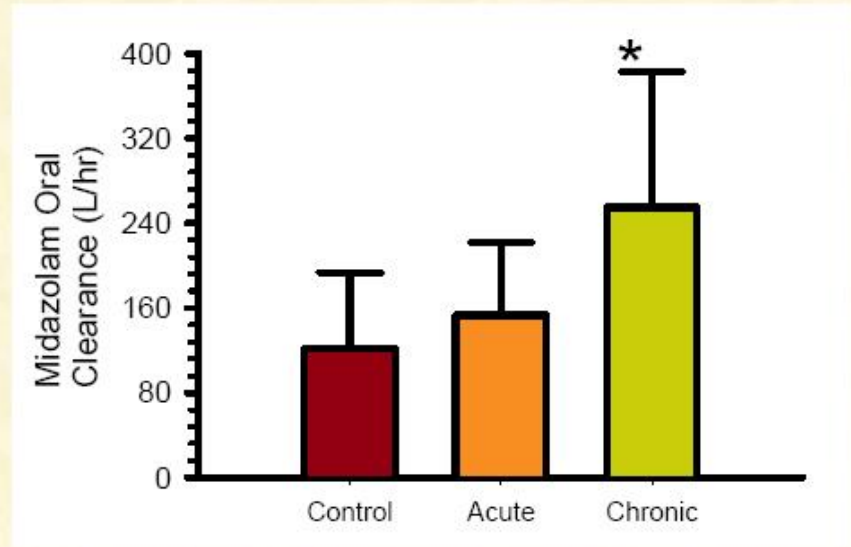
Wang et al CPT 2001  
Markowitz et al JAMA 2003  
Markowitz et al Pharmacol Letters  
2000

# The effect of acute (900 mg) and chronic (300 mg tid x 14 days) St John's wort administration on the systemic and oral clearance of midazolam in 12 healthy volunteers

Intravenous Dosing



Oral Dosing



Acute = 900 mg SJW

Chronic = 300 mg SJW TID x 14 days

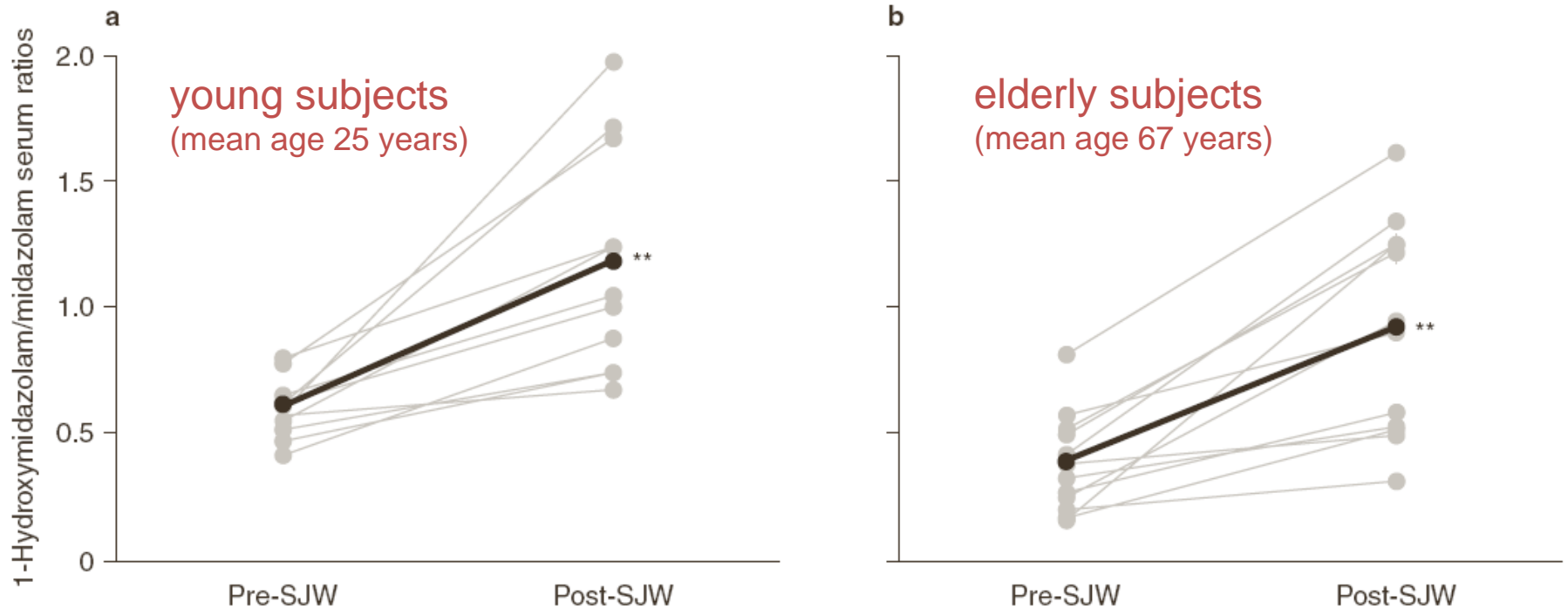
\* $P \leq 0.05$



# Effetto dell'età sulle interazioni tra iperico e CYP3A4

Midazolam is a short acting benzodiazepine metabolized by CYP3A4 to o-hydroxymidazolam

Drugs Aging 2005; 22 (6)



It is interesting to note the similarity in magnitude of the effect (98% in the young vs 141% in the elderly) despite a 2.5-fold difference in daily administered hyperforin dose (12.2mg in young volunteers young vs 4.8mg in elderly)

# Succo di pompelmo

- L'interazione succo di pompelmo/felodipina si verifica con **un singolo bicchiere** di succo di pompelmo o con un frutto fresco.
- La durata dell'inibizione intestinale del CYP3A4 dura **fino a 24 ore** dopo l'assunzione del succo. Così anche se si ritarda di diverse ore la somministrazione del farmaco l'interazione è ugualmente significativa.
- Questa lunga durata d'azione deriva da un'inattivazione intestinale del CYP3A4 di **tipo "suicida"**, intendendo con questo termine che il ripristino dell'attività del CYP3A4 dipende dalla sintesi di nuovo enzima.
- La rilevanza dell'interazione è estremamente variabile tra gli individui; in alcuni casi le concentrazioni plasmatiche di felodipina rimangono inalterate e in altri si arriva a livelli 8 volte superiori rispetto ai controlli (felodipina + acqua). Ciò dipende dal contenuto intestinale di CYP3A4: gli individui con i livelli più elevati sono quelli con i maggiori incrementi nelle concentrazioni plasmatiche di felodipina

# Succo di pompelmo

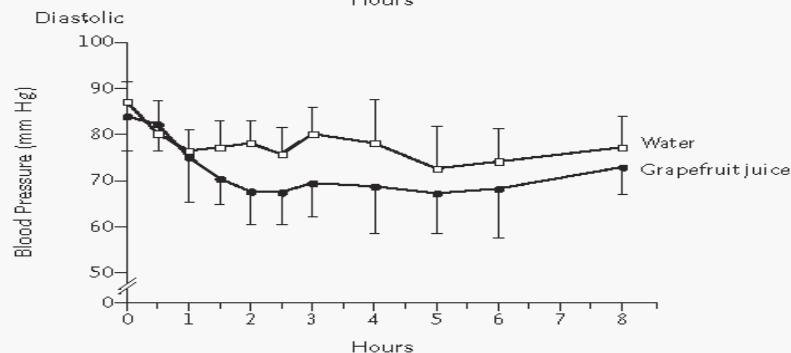
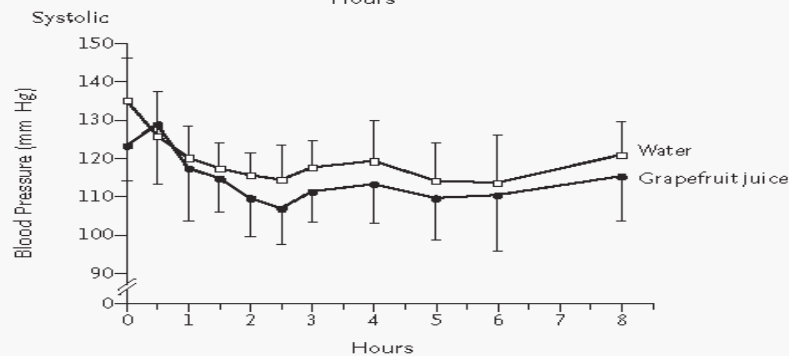
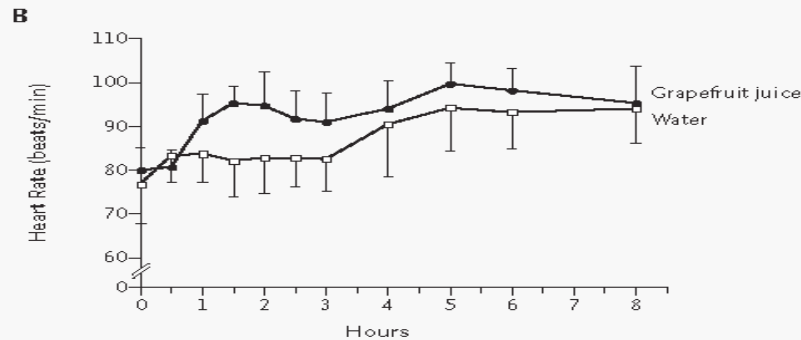
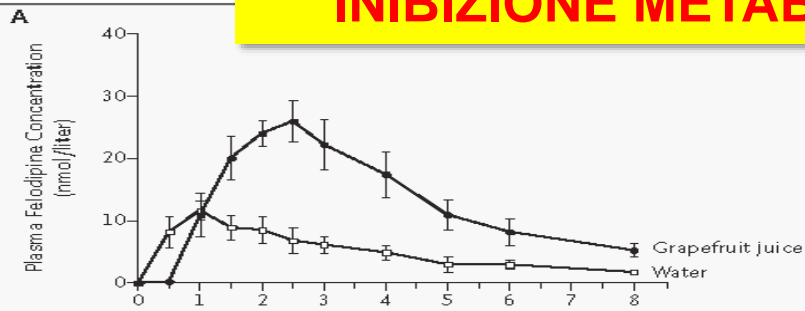
Nel caso della felodipina, che normalmente ha una biodisponibilità del 15% dopo metabolismo di primo passaggio, il succo di pompelmo produce concentrazioni di farmaco circa 3 volte più elevate della norma.

Le conseguenze nei pazienti ipertesi borderline sono **un'aumentata riduzione della pressione arteriosa ed un incremento della frequenza cardiaca.**

Le reazioni avverse correlate alla vasodilatazione (es. cefalea) sono di conseguenza più frequenti.

L'interazione tra felodipina e succo di pompelmo chiarisce due importanti concetti: l'importanza dell'**intestino** come sede di farmacometabolismo e che l'interazione dipende dalla **via di somministrazione del farmaco.** (Il succo di pompelmo non interagisce con farmaci somministrati per via endovenosa).

# INIBIZIONE METABOLICA



L'aumento di concentrazione plasmatica di felodipina porta ad incremento degli effetti cardiovascolari del farmaco



## INIBIZIONE METABOLICA

Keio J Med 2004; 53 (3): 137-150

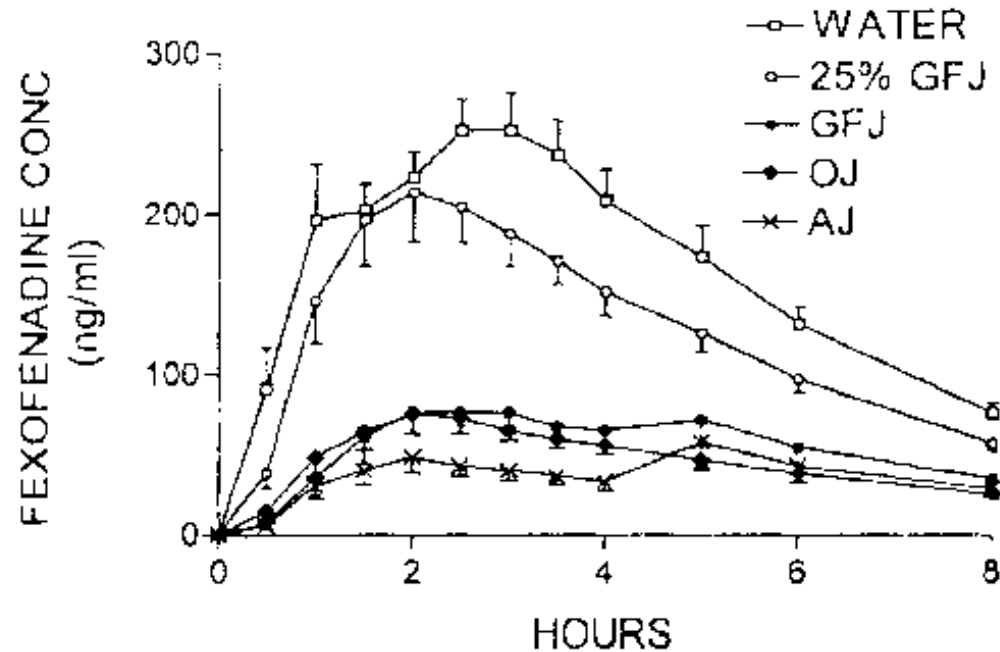


Fig. 7 Mean plasma fexofenadine concentration-time profiles for persons (n = 10) orally administered fexofenadine (120 mg) with 300 ml water, grapefruit juice at 25% of regular strength (25% GFJ), grapefruit juice (GFJ), orange juice (OJ), or apple juice (AJ) followed

Un **singolo bicchiere** di succo di pompelmo (250ml) può causare **inibizione di CYP3A** per un periodo compreso tra **24 e 48 ore**. Così anche se si ritarda di diverse ore la somministrazione del farmaco l'interazione è ugualmente significativa.

Per questo motivo l'assunzione di succo di pompelmo è controindicata in pazienti che assumono farmaci metabolizzati principalmente dal CYP3A, specialmente se si tratta di farmaci con **ristretta finestra terapeutica**.

# INIBIZIONE METABOLICA

PRINCIPIO ATTIVO	* <b>IMATINIB</b> *
NOME COMMERCIALE, DOSAGGIO	GLIVEC® CAPSULE 100 mg
CATEGORIA FARMACOTERAPEUTICA INTERAZIONI CON ALTRI MEDICINALI E ALTRE FORME DI INTERAZIONE  ↑ aumento ↓ diminuzione	Inibitore della protein-tirosin chinasi.  IMATINIB con:  <b>Ketoconazolo, itraconazolo, eritromicina, claritromicina:</b> ↑ dell'esposizione sistemica all'IMATINIB.  <b>Desametasone, fenitoina, carbamazepina, rifampicina, fenobarbitale, fosfenitoina, primidone</b> o <i>Hypericum perforatum</i> (anche noto come erba di San Giovanni): ↓ dell'esposizione sistemica all'IMATINIB.



## Imatinib and *Panax ginseng*: A Potential Interaction Resulting in Liver Toxicity

26-year-old man with CML who had taken imatinib 400 mg daily for 7 years with no complications presented with right upper quadrant pain.

Laboratory test results included alanine aminotransferase 1069 U/L, aspartate aminotransferase 481 U/L, alkaline phosphatase 124 IU/L ... . Liver biopsy showed acute lobular hepatitis favoring a drug-induced etiology, and a diagnosis of **imatinib-induced hepatotoxicity** was made.

The patient's **only** lifestyle modification prior to the diagnosis of hepatotoxicity was **daily ingestion of *Panax ginseng* via energy drinks for the past 3 months.**

Both imatinib and ginseng were discontinued, and the patient was treated with a short course of corticosteroids. Imatinib was later restarted at the same dose with no recurrent elevations in his liver enzyme levels.



## **The value meal: how to save \$ 1700 per month or more on Lapatinib**

In questo studio è stato dimostrato che l'assunzione dell'antitumorale a stomaco pieno (1.250 mg suddivisi in 5 dosi) ne aumentava l'efficacia di oltre il 160%. I livelli serici del farmaco in presenza di una dieta ricca di grassi aumentavano di oltre il 300%.

Gli autori affermano che operando un **calibro del regime alimentare** è possibile stimare una **riduzione dei costi** tra 40% e 60%.

La contemporanea assunzione di una singola compressa di 250 mg di farmaco insieme a cibi ricchi di grasso e a un bicchiere di succo di pompelmo potrebbe produrre una concentrazione ematica di lapatinib pari a 5 compresse del medesimo farmaco assunto a stomaco vuoto!





ReA

REAZIONI

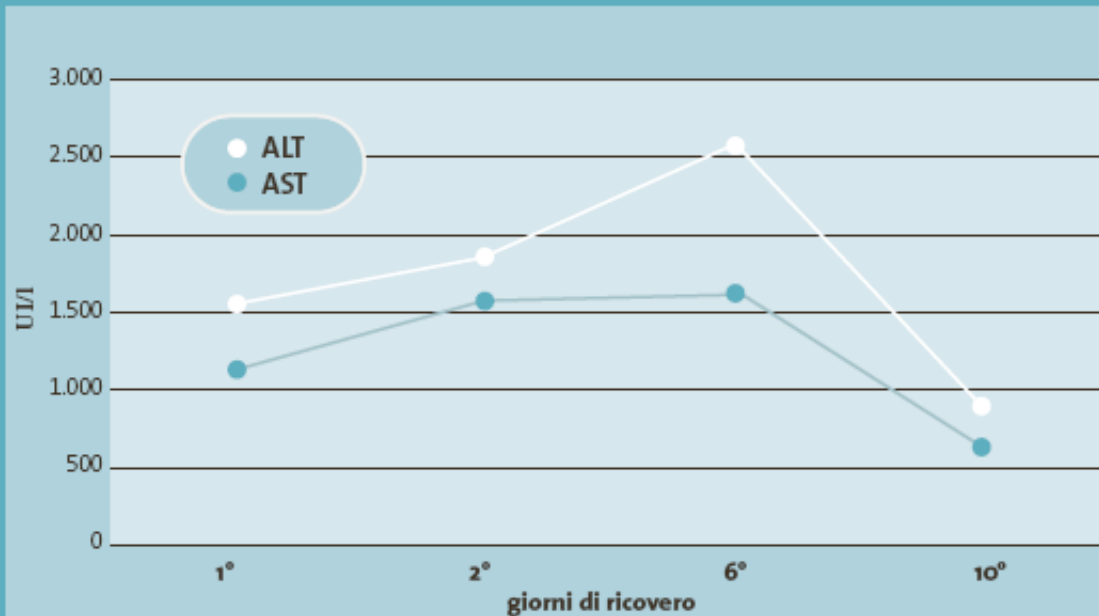
bollettino di farmacovigilanza dell'AIFA

## Una preoccupante insufficienza epatica

### La storia

Maria, 41 anni, in sovrappeso, senza storia di abuso di alcol o fumo, asmatica nota, in terapia da cinque anni con montelukast cominciò ad avere un fastidioso malessere caratterizzato da epigastralgie e modica diarrea. Pensando a un episodio simil influenzale si mise a letto per qualche giorno finché un mattino notò la comparsa di ittero. Il medico di famiglia sospettò l'insorgenza di un'epatite virale e consigliò il ricovero ospedaliero, per cui la donna andò al Pronto soccorso e venne ricoverata.





L'andamento delle transaminasi nel corso del ricovero.

All'ingresso in ospedale i valori di transaminasi (AST 1.132 UI/l ALT 1.543 UI/l), di bilirubina e di fosfatasi alcalina erano in effetti elevati, ma tutti i marcatori virali per l'epatite A, B e C erano negativi. Durante il ricovero gli indicatori della funzionalità epatica peggiorarono notevolmente; comparve inoltre un'insufficienza renale. Allo stesso tempo si ebbero i segni di una rapida insufficienza epatica



Il quesito che si pose ai curanti, una volta risolta la fase critica era:

**che cosa ha causato l'epatopatia acuta della donna che aveva determinato un'evoluzione verso la sindrome epato-renale?**

La negatività dei marcatori virali e dell'anamnesi rendevano assai improbabile un'eziologia infettiva: d'altra parte sembrava inusuale che l'inibitore dei leucotrieni potesse aver determinato l'epatopatia a così lunga distanza di tempo dall'inizio della terapia.

La paziente aveva affermato, all'ingresso in reparto, di non aver assunto altri farmaci, nemmeno occasionalmente: interrogata nuovamente, confermò quanto detto in precedenza ma aggiunse, **con una certa riluttanza**, che da qualche tempo per calare di peso aveva assunto per una settimana, fino a sette giorni prima del ricovero, **due integratori, Kalo Rapido Notte® e Top Line®**. Questi due prodotti sono composti da vari fitofarmaci, aminoacidi e metalli pesanti.



## INTEGRATORI USATI DALLA DONNA

I componenti dei due integratori sono i seguenti:

**Top Line®:** Garcinia cambogia, Gymnema silvestris, baccello di fagiolo, Citrus aurantium, cromo e aminoacidi;

**Kalo Rapido Notte®:** Betulla alba, Magnolia, Citrus aurantium, Bambù, acido ialuronico e aminoacidi.

### MAGNOLIA

Magnolia officinalis in base alla più recente bibliografia non contiene sostanze tossiche o che possono interferire con i farmaci. Tuttavia si usa il termine generico Magnolia cinese per definire anche Schizandra chinensis che sperimentalmente ha dimostrato una qualche attività epatoprotettiva, ma il cui frutto contiene un'alta concentrazione di **gomisine**. Queste ultime, che appartengono al gruppo dei lignani, sono capaci di **inibire in modo significativo il citocromo CYP3A4**, l'enzima che catalizza la sulfossidazione e la 21-idrossilazione del montelukast, tra l'altro metabolizzato prevalentemente a livello epatico.



## CITRUS AURANTIUM

I componenti più attivi dell'estratto ottenuto dal frutto di *Citrus aurantium* sono la sinefrina e l'octopamina, inoltre la buccia contiene limonene, esperidina, naringina, tangeretina, nobiletina e furanocumarine. La sinefrina ha ben noti effetti simpaticomimetici sull'apparato vascolare (anche dopo l'assunzione di una sola dose) e neurovascolare. La stretta correlazione chimica con l'efedrina, che è causa di numerose reazioni avverse anche di tipo epatotossico, induce a considerare la sinefrina una sostanza ad alto rischio per possibili lesioni epatiche. *Citrus aurantium* come il pompelmo (*Citrus paradisi*) e il pomelo (*Citrus maximi*, un ibrido del bergamotto) contiene diversi flavonoidi in grado di alterare il metabolismo dei farmaci. In particolare il 6'-7' diidrossibergamottino e il bergaptene (una **furanocumarina**) sono **inibitori del citocromo CYP3A4 e della p-glicoproteina**.

## GARCINIA CAMBOGIA

L'estratto di *Garcinia cambogia* come risulta da diverse pubblicazioni sulla valutazione della sicurezza e tossicità della sostanza è considerato sicuro per il consumo umano. Gli unici eventi avversi si riferiscono a 2 casi di epatite acuta in pazienti che assumevano il preparato Hydroxycut® che contiene 12 principi diversi, tanto che – come gli autori stessi confermano nel proprio report – non è stato possibile individuare la sostanza che ha causato la reazione epatotossica. In realtà, anche se non è citato nell'articolo in questione, il preparato contiene **crotono** che è invece una sostanza epatotossica nota.

# MONTELUKAST

Dalla letteratura medico-scientifica è noto che i farmaci che inibiscono la produzione di leucotrieni (zileuton, zafirlukast, montelukast e pranlukast) possono provocare lesioni epatiche.

Gli studi *premarketing* condotti su questo gruppo di farmaci hanno dimostrato il possibile incremento dei valori dei test di funzionalità epatica fino a 2-3 volte il normale.

Per il montelukast sono stati riportati in studi *postmarketing* incrementi degli enzimi epatici non statisticamente significativi rispetto al placebo.

Sono stati invece riportati 8 casi di reazioni epatotossiche da zafirlukast e addirittura un'insufficienza epatica grave che ha richiesto il trapianto di fegato.



Dall'esame del caso clinico e della letteratura scientifica si possono avanzare due ipotesi per spiegare l'episodio di insufficienza epatica grave sofferto dalla paziente:

- **tossicità diretta della sinefrina** (estratto di *Citrus aurantium*) assunta in dose eccessiva perché presente in entrambi gli integratori, per analogia con l'efedrina la cui epatotossicità diretta è ben descritta in letteratura.
- **interferenza** dei componenti di *Citrus aurantium* (presenti in entrambi gli integratori) o della Magnolia nel **metabolismo del montelukast** per inibizione del citocromo CYP3A4 e CYP3A2 con conseguente aumento della epatotossicità del farmaco stesso

