



RAPPORTI ISTISAN 25|34

ISSN: 1123-3117 (cartaceo) • 2384-8936 (online)

Sistema di Fitosorveglianza in Italia: attività, risultati e prospettive future

F. Menniti-Ippolito, I. Ippoliti, S. Di Giacomo, R. Da Cas,
G. Marano, P. Ruggeri, E. Salvi, A. Annunziata, R. Gargiulo,
A.A. Pastorelli, C. Boniglia, P. Stacchini, F. Firenzuoli, P. A. Moro,
U. Moretti, G. Mazzanti



EPIDEMIOLOGIA
E SANITÀ PUBBLICA

ISTITUTO SUPERIORE DI SANITÀ

Sistema di Fitosorveglianza in Italia: attività, risultati e prospettive future

Francesca Menniti-Ippolito (a), Ilaria Ippoliti (a),
Silvia Di Giacomo (b), Roberto Da Cas (a), Giuseppe Marano (a),
Paola Ruggeri (a), Emanuela Salvi (a), Arianna Annunziata (a),
Raffaella Gargiulo (b), Augusto Alberto Pastorelli (b), Concetta Boniglia (b),
Paolo Stacchini (b), Fabio Firenzuoli (c), Paola Angela Moro (d),
Ugo Moretti (e), Gabriela Mazzanti (f)

- (a) *Centro Nazionale Ricerca e Valutazione Preclinica e Clinica del Farmaco,
Istituto Superiore di Sanità, Roma*
- (b) *Dipartimento Sicurezza Alimentare, Nutrizione e Sanità pubblica Veterinaria,
Istituto Superiore di Sanità, Roma*
- (c) *già Centro di Ricerca e Innovazione in Fitoterapia,
Azienda ospedaliero-universitaria Careggi, Firenze*
- (d) *Centro Antiveleni, Grande ospedale metropolitano Niguarda, Milano*
- (e) *Dipartimento Diagnostica e Sanità Pubblica, Università di Verona, Verona*
- (f) *già Dipartimento di Fisiologia e Farmacologia "V. Erspamer",
Sapienza Università di Roma, Roma*

ISSN: 1123-3117 (cartaceo) • 2384-8936 (online)

Rapporti ISTISAN
25/34

Istituto Superiore di Sanità

Sistema di Fitosorveglianza in Italia: attività, risultati e prospettive future.

Francesca Menniti-Ippolito, Ilaria Ippoliti, Silvia Di Giacomo, Roberto Da Cas, Giuseppe Marano, Paola Ruggeri, Emanuela Salvi, Arianna Annunziata, Raffaella Gargiulo, Augusto Alberto Pastorelli, Concetta Boniglia, Paolo Stacchini, Fabio Firenzuoli, Paola Angela Moro, Ugo Moretti, Gabriela Mazzanti
2025, 66 p. Rapporti ISTISAN 25/34

Negli ultimi decenni, a fini di benessere, molte persone hanno iniziato a consumare prodotti di origine naturale, in particolare integratori alimentari, percepiti come sicuri. Tuttavia, in alcuni casi, il loro utilizzo può essere fonte di effetti avversi. Dal 2002 presso l'Istituto Superiore di Sanità (ISS) vengono raccolte e valutate le segnalazioni spontanee di sospette reazioni avverse a prodotti di origine naturale attraverso la piattaforma VigiErbe (<https://www.vigierbe.it/>) nel rispetto della privacy secondo normativa vigente. Al 31 dicembre 2024 sono pervenute oltre 3.600 segnalazioni e gli integratori alimentari rappresentano il 70% del totale. Durante gli anni l'ISS, ha divulgato i risultati ottenuti con finalità esclusivamente di ricerca mediante pubblicazioni sia su riviste scientifiche accreditate, sia su pagine web in siti istituzionali per individuare possibili rischi emergenti dovuti al consumo di prodotti di origine naturale.

Parole chiave: Reazioni avverse; Integratori alimentari; Prodotti erboristici; Segnalazioni spontanee di reazioni avverse

Istituto Superiore di Sanità

The Phytovigilance System in Italy: activities, results and future perspectives.

Francesca Menniti-Ippolito, Ilaria Ippoliti, Silvia Di Giacomo, Roberto Da Cas, Giuseppe Marano, Paola Ruggeri, Emanuela Salvi, Arianna Annunziata, Raffaella Gargiulo, Augusto Alberto Pastorelli, Concetta Boniglia, Paolo Stacchini, Fabio Firenzuoli, Paola Angela Moro, Ugo Moretti, Gabriela Mazzanti
2025, 66 p. Rapporti ISTISAN 25/34 (in Italian)

In recent decades, for the sake of well-being, many people have started consuming natural products, particularly dietary supplements, which are perceived as safe. However, in some cases, their use can cause adverse effects. Since 2002, the Istituto Superiore di Sanità (ISS, the National Institute of Health in Italy) has been collecting and evaluating spontaneous reports of suspected adverse reactions to natural products, through the VigiErbe platform (<https://www.vigierbe.it/>), in compliance with privacy regulations. As of December 31, 2024, over 3,600 reports had been received, with dietary supplements accounting for 70% of the total. Over the years, the ISS has disclosed the results obtained for research purposes only through publications in accredited scientific journals and on institutional websites in order to identify possible emerging risks due to the consumption of natural products.

Key words: Adverse reactions; Food supplements; Herbal products; Spontaneous reports of adverse reactions

Per informazioni su questo documento scrivere a: ilaria.ippoliti@iss.it

Il rapporto è accessibile online dal sito di questo Istituto: www.iss.it.

Citare questo documento come segue:

Menniti-Ippolito F, Ippoliti I, Di Giacomo S, Da Cas R, Marano G, Ruggeri P, Salvi E, Annunziata A, Gargiulo R, Augusto Pastorelli AA, Boniglia C, Stacchini, Firenzuoli F, Moro PA, Moretti U, Mazzanti G. *Sistema di Fitosorveglianza in Italia: attività, risultati e prospettive future*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2025. (Rapporti ISTISAN 25/34).

Legale rappresentante dell'Istituto Superiore di Sanità: *Rocco Bellantone*

Registro della Stampa - Tribunale di Roma n. 114 (cartaceo) e n. 115 (online) del 16 maggio 2014

Direttore responsabile della serie: *Antonio Mistretta*

Redazione: *Sandra Salinetti*

La responsabilità dei dati scientifici e tecnici è dei singoli autori, che dichiarano di non avere conflitti di interesse.

INDICE

Introduzione	1
Quadro generale con contesto normativo sui prodotti di origine naturale	2
Medicinali.....	2
Preparati galenici magistrali e officinali	3
Prodotti alimentari	4
Dispositivi medici	6
Cosmetici	7
Problemi di sicurezza di prodotti di origine naturale	8
Tossicità intrinseca dei prodotti di origine vegetale	8
Fattori che dipendono dalla qualità del prodotto.....	9
Fattori predisponenti e uso improprio.....	11
Interazioni tra preparati vegetali e farmaci	13
Interazioni farmacocinetiche	14
Interazioni farmacodinamiche.....	15
Sistema di Fitosorveglianza	16
Analisi dei dati raccolti	21
Produzione scientifica e attività formative dal 2002 ad oggi.....	33
Conclusioni	45
Bibliografia	47
Appendice A	
Struttura della segnalazione spontanea di sospette reazioni avverse a prodotti di origine naturale sulla piattaforma online Vigierbe	57
Appendice B	
Scheda di valutazione delle segnalazioni di sospette reazioni avverse a prodotti di origine naturale	63

INTRODUZIONE

Fin dal 1948, l'Organizzazione Mondiale della Sanità (*World Health Organization*, WHO) ha definito il concetto di salute come “uno stato di completo benessere fisico, sociale e mentale, caratterizzato dall'assenza di malattia o di infermità”. Con il miglioramento delle condizioni sociali, un numero crescente di individui, soprattutto nei paesi più sviluppati, ha iniziato a rivolgere l'attenzione all'uso di prodotti di origine naturale con l'intento di migliorare il proprio stato di salute e benessere. Quando si parla di prodotti di origine naturale, si fa soprattutto riferimento all'uso di preparazioni di origine vegetale.

La WHO ha recentemente stimato che, in 170 dei 194 Stati Membri, le piante medicinali sono utilizzate come parte integrante di sistemi di cura “tradizionali” o come supporto alla medicina convenzionale (WHO, 2023). I prodotti definiti “naturali” presenti sul mercato, in particolare quelli a base di piante e loro derivati, sono numerosi. Di conseguenza, una stessa specie botanica può essere presente in prodotti con caratteristiche merceologiche differenti, seguendo differenti modalità di commercializzazione come previsto dalla legislazione vigente. Ad esempio, sarà necessario seguire le procedure autorizzative per la registrazione dei farmaci se la specie botanica è impiegata in un “medicinale di origine vegetale” (o fitoterapico) o “medicinale tradizionale di origine vegetale” (o fitoterapico tradizionale). Al contrario, sarà sufficiente la notifica dell'etichetta al Ministero della Salute, se la specie botanica è contenuta in un integratore alimentare. Oltre alle modalità di immissione in commercio, anche le motivazioni d'uso sono differenti, a seconda della categoria merceologica di appartenenza. Considerando il precedente esempio, i farmaci hanno un determinato effetto terapeutico, mentre gli integratori alimentari possono vantare esclusivamente effetti nutritivi o fisiologici (DL.vo 169/2004) (Ministero della Salute, 2004). Oltre a farmaci e integratori alimentari, altre categorie merceologiche contenenti ingredienti di origine vegetale includono i preparati erboristici. Tutti questi prodotti sono accomunati dalla presenza di ingredienti di origine naturale, che la popolazione percepisce come garanzia di sicurezza. Tuttavia, in alcuni casi, il loro utilizzo può essere fonte di effetti avversi dovuti a: scarsa qualità delle materie impiegate, uso in concomitanza di farmaci, assunzione in particolari stati fisiologici (es. gravidanza), uso improprio o abuso.

Nel 2002 è stato avviato presso l'Istituto Superiore di Sanità (ISS) un progetto pilota, successivamente istituzionalizzato, con l'obiettivo di raccogliere e valutare le segnalazioni spontanee di sospette reazioni avverse a prodotti di origine naturale, tra cui preparati erboristici, integratori alimentari e preparazioni galeniche, allo scopo di monitorare la sicurezza d'impiego di questi prodotti e identificare le possibili reazioni avverse ad essi correlate (Menniti-Ippolito *et al.*, 2005).

L'obiettivo del presente rapporto è quello di offrire un quadro complessivo delle attività di monitoraggio della sicurezza di prodotti di origine naturale, tra cui gli integratori alimentari, svolte in Italia nell'ambito del Sistema di Fitosorveglianza in un'ottica di condivisione delle conoscenze per migliorare la loro sicurezza d'impiego a tutela della salute pubblica.

I destinatari di questo rapporto sono ricercatori e ricercatrici, Operatori del Settore Alimentare (OSA), personale sanitario pubblico e privato, e tutti gli stakeholder coinvolti, a vario titolo, nella ricerca, commercializzazione, controllo e vigilanza di prodotti a base di sostanze naturali utilizzati a fini alimentari (come integratori alimentari o prodotti erboristici) o farmaceutici (come preparazioni galeniche contenenti piante medicinali) nonché i cittadini che utilizzano tali prodotti.

Il rapporto fornisce informazioni sulla struttura e sul funzionamento del Sistema di Fitosorveglianza, che raccoglie le segnalazioni spontanee di sospette reazioni avverse a prodotti di origine naturale.

QUADRO GENERALE CON CONTESTO NORMATIVO SUI PRODOTTI DI ORIGINE NATURALE

I prodotti di origine naturale, in particolare quelli vegetali, sono disponibili in commercio sotto diverse forme, tra cui:

- medicinali (compresi medicinali vegetali e omeopatici);
- preparati galenici magistrali e officinali;
- prodotti alimentari (integratori alimentari e preparati erboristici);
- dispositivi medici;
- cosmetici.

Al fine di agevolare la lettura del presente rapporto, è opportuno inquadrare il tema fornendo dapprima le definizioni dei vari prodotti e il contesto regolatorio in cui ricadono per le attività di sorveglianza *post-marketing*. Questo approccio consentirà agli operatori sanitari, ai professionisti del settore e ai comuni cittadini di riconoscere più facilmente i prodotti e di acquisire le necessarie informazioni per una corretta segnalazione di sospette reazioni avverse, qualora si verificassero, a seguito del loro utilizzo.

Medicinali

Per medicinale si intende ogni sostanza (cioè, qualsiasi materia indipendentemente dalla sua origine, ad esempio animale, vegetale, chimica, ecc.) o associazione di sostanze che è presentata come avente proprietà curative o profilattiche delle malattie umane.

Il medicinale può essere utilizzato sull'uomo (o somministrato all'uomo) allo scopo di ripristinare, correggere o modificare funzioni fisiologiche, attraverso un'azione farmacologica, immunologica o metabolica, oppure per stabilire una diagnosi medica (DL.vo 219/2006) (Italia, 2006).

Tra i medicinali “di origine naturale” vi sono quelli di origine vegetale distinti a loro volta in “medicinali di origine vegetale” o “fitoterapici” e “medicinali tradizionali di origine vegetale” o “fitoterapici tradizionali” entrambi definiti dal DL.vo 219/2006. Questi medicinali possono contenere una o più sostanze vegetali (cioè, piante o parti di esse, essiccate o fresche ma in forma non trattata), o una o più preparazioni vegetali ottenute tramite estrazione, spremitura, purificazione, ecc. della pianta o delle sue parti, o una combinazione di sostanze vegetali e preparazioni vegetali. La differenza principale tra i due tipi di medicinale consiste nelle prove di “qualità, efficacia e sicurezza” che devono essere presentate per ottenere l'Autorizzazione all'Immissione in Commercio (AIC).

Nel dettaglio, secondo la Direttiva 2001/83/CE (Europa, 2001) per il fitoterapico tali prove possono derivare da dati chimico-fisici, biologici, farmaco-tossicologici e clinici (per ottenere un'AIC “completa”) oppure, se il medicinale ha un impiego ben noto da almeno 10 anni nella Comunità Europea, è possibile richiedere una AIC semplificata presentando una bibliografia scientifica dettagliata che ne attesti un'efficacia e un livello di sicurezza accettabile, in sostituzione dei test clinici di sicurezza e di efficacia (Europa, 2001).

Per i medicinali tradizionali di origine vegetale, secondo la Direttiva 2004/24/CE, è prevista una “registrazione semplificata” che richiede la presentazione di dati farmaco-tossicologici e una rassegna bibliografica che dimostri la sicurezza del medicinale, nonché l'impiego tradizionale di almeno 30 anni, di cui almeno 15 all'interno della Comunità Europea (Europa, 2004).

I medicinali tradizionali di origine vegetale devono inoltre soddisfare i seguenti requisiti:

- commercializzati solo come SOP (senza obbligo di prescrizione, ma dietro consiglio del farmacista) o OTC (*over the counter*);
- somministrati ad un determinato dosaggio e schema posologico;
- assunti solo per via orale, esterna o inalatoria;
- non nocivi nelle condizioni d'uso indicate;
- con effetti farmacologici o loro efficacia verosimili in base all'esperienza e all'impiego di lunga data.
- con vitamine e minerali, purché questi svolgano un ruolo secondario rispetto a quella dei principi attivi vegetali per quanto riguarda le indicazioni specifiche richieste

Per completare la descrizione dei medicinali di origine naturale, è utile includere anche la definizione dei medicinali omeopatici (<https://www.aifa.gov.it/medicinali-omeopatici>). Il DL.vo 219/2006 li definisce come medicinali ottenuti a partire da sostanze denominate “materiali di partenza” per preparazioni omeopatiche o ceppi omeopatici, secondo un processo di produzione descritto dalla Farmacopea Europea o dalle Farmacopee utilizzate ufficialmente negli Stati Membri della Comunità Europea (Italia, 2006).

In generale tutti i medicinali, ad eccezione di alcune particolari categorie (come gli emocomponenti), devono seguire specifici iter autorizzativi per l'immissione in commercio, attraverso i quali viene rilasciato un codice AIC. Inoltre, per tali prodotti, il DL.vo 219/2006 ha stabilito il monitoraggio della sicurezza dopo l'autorizzazione tramite studi *post-marketing*. Una delle attività principali per il monitoraggio è la cosiddetta farmacovigilanza che fa capo all'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA). Lo scopo di questa attività è di raccogliere e valutare informazioni utili per la sorveglianza dei medicinali, con particolare attenzione alle reazioni avverse, all'uso improprio e all'abuso, tenendo conto anche dei dati relativi ai consumi degli stessi medicinali. Tali informazioni vengono ottenute su tutto il territorio nazionale tramite la raccolta delle segnalazioni spontanee delle sospette reazioni avverse. Attualmente è possibile segnalare le reazioni avverse a seguito dell'uso di un medicinale tramite la rete nazionale di farmacovigilanza (<https://www.aifa.gov.it/rete-nazionale-di-farmacovigilanza>).

Preparati galenici magistrali e officinali

A livello europeo, e in particolare in Italia, vi sono dei medicinali che non hanno ricevuto una specifica autorizzazione da parte dell'autorità nazionale competente (AIFA) e non hanno pertanto un codice AIC. Tali prodotti sono allestiti direttamente da un farmacista in farmacia, e si distinguono in preparati galenici magistrali e officinali. Secondo il DM del 18 novembre 2003 il preparato magistrale è un medicinale allestito in farmacia in base ad una prescrizione medica destinata ad uno specifico paziente (Ministero della Salute, 2004). La prescrizione medica deve rispettare quanto previsto dall'articolo 5 della Legge Di Bella (Italia, 1998), che stabilisce l'obbligo del consenso informato del paziente, l'uso di un codice alfa numerico per garantire la privacy e l'indicazione delle specifiche esigenze che hanno reso necessario il trattamento. Il preparato officinale o formula officinale è invece un medicinale allestito in farmacia seguendo le indicazioni di una Farmacopea dell'Unione Europea e destinato ad essere fornito direttamente ai pazienti che si servono in tale farmacia; quindi, non necessita di una ricetta medica.

Per tali prodotti non esiste una normativa specifica che definisca le modalità di monitoraggio della sicurezza d'impiego, e la rete nazionale di farmacovigilanza non raccoglie le segnalazioni di sospette reazioni avverse ad essi.

Gli unici due casi in cui l'attività di sorveglianza della sicurezza d'impiego è regolamentata da un Decreto Ministeriale riguardano i preparati magistrali a base di cannabis ad uso medico (DM 30 novembre 2015) (Ministero della Salute, 2015) e i preparati magistrali a scopo dimagrante (DM 31 marzo 2017) (Ministero della Salute, 2017). In entrambi i casi, il monitoraggio è demandato all'ISS nell'ambito delle attività del Sistema di Fitosorveglianza.

Prodotti alimentari

Il Regolamento (CE) 178/2002 (Europa, 2002) con il termine alimento intende:

“qualsiasi sostanza o prodotto trasformato, parzialmente trasformato o non trasformato, destinato ad essere ingerito, o di cui si prevede ragionevolmente che possa essere ingerito, da esseri umani. Sono comprese le bevande, le gomme da masticare e qualsiasi sostanza, compresa l'acqua, intenzionalmente incorporata negli alimenti nel corso della loro produzione, preparazione o trattamento”.

Pertanto, rientrano in tale definizione, oltre agli alimenti propriamente detti, anche gli integratori alimentari e i preparati erboristici.

Gli integratori alimentari sono definiti dalla normativa di settore (Direttiva 2002/46/CE, attuata in Italia con il DL.vo 169/2004) (Italia, 2004) come:

“prodotti alimentari destinati ad integrare la comune dieta e che costituiscono una fonte concentrata di sostanze nutritive, quali le vitamine e i minerali, o di altre sostanze aventi un effetto nutritivo o fisiologico, in particolare, ma non in via esclusiva, aminoacidi, acidi grassi essenziali, fibre ed estratti di origine vegetale, sia monocomposti che pluricomposti, in forme predosate”.

Essi sono commercializzati in piccole unità di consumo come capsule, compresse, bustine, flaconcini e simili e il loro utilizzo è finalizzato a supportare il normale funzionamento dell'organismo e ottimizzare lo stato nutrizionale grazie all'apporto di nutrienti o di altre sostanze con effetto nutritivo o fisiologico. Pertanto, gli integratori alimentari non possono vantare proprietà terapeutiche né capacità di prevenzione e cura di malattie (etichettatura, presentazione e pubblicità).

Tra le varie sostanze o ingredienti che possono essere presenti negli integratori alimentari si trovano vitamine e minerali, probiotici e prebiotici e preparati vegetali detti *botanicals*. A livello europeo non vi è uniformità sulle condizioni d'impiego per tutti gli ingredienti e in alcuni casi come in Italia sono state messe a disposizione delle linee guida da parte del Ministero della Salute (Ministero della Salute, 2024a).

Per le vitamine, i minerali e le relative fonti attualmente impiegabili negli integratori alimentari, vi sono degli elenchi armonizzati a livello europeo dal Regolamento (CE) 1170/2009 (riportati rispettivamente negli allegati 1 e 2 dello stesso) (Europa, 2009a). Per quanto riguarda i livelli massimi ammessi di tali sostanze, in attesa di un'armonizzazione a livello comunitario, il Ministero della Salute ha redatto delle linee guida recanti gli “Apporti massimi giornalieri di vitamine e minerali ammessi negli integratori alimentari” (Ministero della Salute, 2021). Tali linee guida stabiliscono anche che i dosaggi minimi di vitamine e minerali negli integratori alimentari non deve essere inferiore al 15% dei Valori Nutritivi di Riferimento (VNR), riportati nell'allegato XIII, parte A, punto 1 del Regolamento (UE) 1169/2011 (Europa, 2011).

Linee guida specifiche sono state redatte anche per ingredienti quali “probiotici/prebiotici” e “altre sostanze ad effetto nutritivo e fisiologico”, utilizzati nella produzione degli integratori

alimentari e per i quali non sono previste al momento delle norme comunitarie (Ministero della Salute, 2018b; Ministero della Salute, 2024b). In particolare, per i probiotici/prebiotici vengono riportati nella linea guida i requisiti necessari per il loro impiego negli integratori alimentari. Per quanto riguarda le altre sostanze ad effetto nutritivo o fisiologico, le linee guida riportano, invece, un elenco di sostanze che possono essere impiegate con i limiti di apporto ammessi per la dose giornaliera e le avvertenze supplementari, quando stabiliti.

Per quanto concerne i preparati vegetali (*botanicals*), non è attualmente prevista una loro armonizzazione a livello comunitario. Tuttavia, accordi di reciproco riconoscimento tra alcuni Stati Membri, hanno prodotto in passato una lista, redatta secondo l'accordo congiunto di Belgio, Francia e Italia (Lista BELFRIT), introdotta con decreto del 27 marzo 2014. In Italia la presenza in commercio degli integratori alimentari a base di *botanicals* è regolata dal DM 10 agosto 2018 (Ministero della Salute, 2018a) recante nell'allegato 1 l'elenco di piante e loro parti ammesse come ingredienti, e, per alcune piante, le "Linee guida ministeriali di riferimento per gli effetti fisiologici". Inoltre, ove stabiliti, vengono indicati anche i limiti di apporto ammessi per la dose giornaliera e le avvertenze supplementari.

L'immissione in commercio degli integratori è subordinata alla procedura di notifica dell'etichetta del prodotto al Ministero della Salute e non prevede prove di efficacia o di sicurezza d'impiego (Ministero della Salute, 2018c).

Affinché una sostanza possa essere impiegata a scopo alimentare, e quindi anche negli integratori alimentari, deve aver fatto registrare in ambito UE un pregresso consumo significativo. Se non ricorre tale condizione, la sostanza si configura come un nuovo ingrediente o un nuovo prodotto alimentare (*novel food*) ai sensi del Regolamento (UE) 2015/2283 e, pertanto, un eventuale impiego richiede una preventiva autorizzazione a livello europeo (Europa, 2015).

Con il termine "preparati erboristici" si fa riferimento a preparazioni estemporanee a base di piante, conformi alla normativa alimentare, destinate al singolo cliente e vendute sfuse, senza preconfezionamento (Ministero della Salute, 2019). Tali preparazioni possono essere allestite e vendute non solo dai farmacisti, ma anche da coloro che hanno conseguito il titolo di erborista in conformità alla normativa vigente. Poiché rientrano nell'ambito alimentare, sono consentite esclusivamente preparazioni estemporanee a base di piante e relative parti ammesse all'uso negli integratori alimentari, in conformità al DM 10 agosto 2018 e successive modifiche. Tali piante devono avere una consolidata tradizione di consumo che ne supporti la sicurezza d'impiego. In assenza di questi requisiti, le preparazioni estemporanee non sono consentite, poiché, secondo la legislazione alimentare, rientrerebbero nella categoria dei *novel food*. Come per gli altri prodotti alimentari, le preparazioni erboristiche realizzate devono essere impiegate esclusivamente per ottimizzare lo stato fisiologico e non a scopo terapeutico. Inoltre, non devono in alcun modo essere assimilabili a medicinali né ad integratori alimentari. Le preparazioni devono essere inoltre allestite in laboratori registrati presso l'Azienda Sanitaria Locale (ASL) competente per la manipolazione degli alimenti, nel rispetto delle normative vigenti, al fine di garantirne la sicurezza (Ministero della Salute, 2019).

In quanto alimenti, sia gli integratori alimentari che i prodotti erboristici sono soggetti alle norme in materia di sicurezza alimentare. In particolare, questa è verificata attraverso il controllo ufficiale degli alimenti in accordo al Regolamento (UE) 2017/625, coordinato in Italia dal Ministero della Salute (Europa, 2017a; Ministero della Salute, 2024c). Questo controllo viene effettuato lungo l'intera filiera produttiva, dalla produzione fino alla somministrazione e al consumo, mediante ispezioni, campionamenti e analisi di laboratorio. Inoltre, prevede sopralluoghi nell'ambito dell'ambiente di produzione, verifiche sul personale addetto, e controlli sull'applicazione dei programmi di HACCP (*Hazard Analysis and Critical Control Points*) (Ministero della Salute, 2018d). Il controllo si applica tanto ai prodotti di origine italiana quanto a quelli di altra provenienza, destinati alla commercializzazione sul territorio nazionale. Inoltre,

riguarda anche i prodotti destinati all'esportazione verso altri Stati dell'Unione Europea o verso Paesi terzi. In seguito all'accertamento, e talvolta anche al sospetto, di una non conformità, le autorità competenti attivano il sistema di allerta rapido per alimenti e mangimi (*Rapid Alert System for Food and Feed*, RASFF). Ideato per la prima volta nel 1979 su proposta del Consiglio europeo, il sistema RASFF è stato istituito ufficialmente con il Regolamento (CE) 178/2002 che stabilisce i principi e i requisiti generali della legislazione alimentare, istituisce l'Autorità europea per la sicurezza alimentare e fissa procedure nel campo della sicurezza alimentare (Europa, 2002). Il sistema RASFF, sotto forma di rete, attivo 24 ore su 24, assicura un rapido scambio di informazioni tra i Paesi Membri, in caso di rischi diretti e indiretti per la salute umana, animale o per l'ambiente dovuto ad alimenti o mangimi. Le informazioni vengono comunicate e condivise tra i membri della rete in tempo reale attraverso la piattaforma online iRASFF (<https://webgate.ec.europa.eu/irasff/welcome>), alla quale accedono tutti i punti di contatto¹, che possono sia attivare che leggere le notifiche caricate nel sistema da altri Paesi. Grazie a tale rapido scambio di informazioni molteplici rischi vengono gestiti in modo da ritirare/ricchiama dal commercio i prodotti pericolosi.

Questi sistemi di controllo e allerta consentono, quindi, di individuare problemi o difetti di qualità nei prodotti alimentari che potrebbero rappresentare un rischio per i consumatori. Tuttavia, ad oggi, non sono previsti dalla normativa europea sistemi di raccolta di informazioni che tengano conto di eventuali reazioni avverse che possono manifestarsi a seguito dell'assunzione di tali prodotti. In questo contesto, il Sistema di Fitosorveglianza rappresenta pertanto uno strumento essenziale per la raccolta di segnalazioni spontanee relative a sospette reazioni avverse ad integratori alimentari e preparati erboristici. Lo scopo è quello di aumentare le conoscenze relative alla sicurezza di questi prodotti, anche in sottogruppi di popolazione, per supportare, qualora se ne ravvisi la necessità, eventuali interventi da parte del Ministero della Salute.

Dispositivi medici

Il Regolamento (UE) 2017/745 definisce il dispositivo medico come qualunque strumento, apparecchio, apparecchiatura, software, impianto, reagente, materiale o altro articolo, che non esercita nel o sul corpo umano l'azione principale cui è destinato mediante mezzi farmacologici, immunologici o metabolici, ma la cui funzione può essere coadiuvata da tali mezzi (Europa, 2017b).

Il dispositivo deve essere destinato dal fabbricante a essere impiegato sull'uomo, da solo o in combinazione, per una o più delle seguenti destinazioni d'uso mediche specifiche:

- diagnosi, prevenzione, monitoraggio, previsione, prognosi, trattamento o attenuazione di malattie;
- diagnosi, monitoraggio, trattamento, attenuazione o compensazione di una lesione o di una disabilità;
- studio, sostituzione o modifica dell'anatomia oppure di un processo o stato fisiologico o patologico;
- informazioni attraverso l'esame in vitro di campioni provenienti dal corpo umano, inclusi sangue e tessuti donati.

¹ I membri della rete, denominati punti di contatto, sono: la Commissione europea (membro e gestore del sistema), gli Stati membri dell'Unione europea, la *European Food Safety Authority* (EFSA), la *European Free Trade Association* (EFTA), associazione in cui Islanda, Liechtenstein, Norvegia e Svizzera operano in parallelo all'UE.

Alcuni di questi prodotti possono contenere in base a tali disposizioni sostanze di origine naturale. Il monitoraggio di tali prodotti, sotto il profilo della qualità che della sicurezza, rientra nelle competenze del Ministero della Salute, attraverso il sistema di vigilanza e di segnalazione dei dispositivi medici accessibile sul sito web del Ministero al seguente indirizzo: <https://www.salute.gov.it/new/it/tema/dispositivi-medici/sistema-di-segnalazione-i-dispositivi-medici/>.

Cosmetici

I cosmetici rappresentano una categoria estremamente eterogenea di prodotti di largo consumo. La notevole varietà di tipologie di cosmetici e la loro ampia diffusione ha reso questi prodotti di uso quotidiano. Si definisce come cosmetico qualsiasi sostanza o miscela destinata ad essere applicata sulle superfici esterne del corpo umano (epidermide, sistema pilifero e capelli, unghie, labbra e organi genitali esterni) oppure sui denti e sulle mucose della bocca allo scopo esclusivamente o prevalentemente di pulirli, profumarli, modificarne l'aspetto, proteggerli, mantenerli in buono stato o correggere gli odori corporei (articolo 2 del Regolamento (CE) 1223/2009) (Europa, 2009b). Una sostanza o miscela destinata a essere ingerita, inalata, iniettata o impiantata nel corpo umano non è pertanto considerata un prodotto cosmetico (Ministero della Salute, 2023).

A livello nazionale, la cosmetovigilanza, intesa come l'insieme delle attività per la raccolta e la gestione delle segnalazioni di effetti indesiderabili attribuibili all'uso di un cosmetico, ha lo scopo di facilitare la sorveglianza post-marketing e garantire la tutela della salute dei cittadini. Attualmente, essa è gestita dal Ministero della Salute. Le segnalazioni di effetti indesiderabili potenzialmente attribuibili all'utilizzo di un prodotto cosmetico possono essere effettuate da aziende, distributori, utilizzatori finali (comuni cittadini, estetisti, parrucchieri, ecc.) e professionisti del settore sanitario (medici, dermatologi, farmacisti ospedalieri, ecc.) (Ministero della Salute, 2025).

PROBLEMI DI SICUREZZA DI PRODOTTI DI ORIGINE NATURALE

Negli ultimi anni, l'interesse della popolazione nei confronti dei prodotti di origine vegetale è notevolmente aumentato sulla base della convinzione che essi possano rappresentare un valido aiuto, ma al contempo essere scervri da effetti avversi, in virtù della loro origine naturale. Tuttavia, è ormai noto come anche i prodotti di origine vegetale (detti *botanicals*), sebbene caratterizzati da un impiego tradizionale di lunga durata, possono determinare l'insorgenza di reazioni avverse legate a:

- 1) tossicità intrinseca di alcuni componenti delle piante;
- 2) problemi di qualità dei prodotti, ad esempio legati a contaminazione, allo scambio di piante o adulterazioni volontarie;
- 3) interazioni tra diverse specie vegetali o tra specie vegetali e farmaci;
- 4) fattori che dipendono dal soggetto che assume il preparato.

Nei paragrafi successivi, i diversi fattori responsabili delle reazioni avverse a prodotti di origine vegetale saranno brevemente trattati al fine di chiarire il ruolo di ciascuno di essi.

Tossicità intrinseca dei prodotti di origine vegetale

Sebbene impiegati per le loro proprietà salutistiche o di supporto alle funzioni fisiologiche dell'organismo, i prodotti di origine vegetale possono contenere anche composti potenzialmente dannosi o tossici.

Ad esempio, le furanocumarine, presenti nelle piante appartenenti alle famiglie Apiaceae (es. angelica, levistico) o Rutaceae (*Citrus* spp.) possono causare fotosensibilizzazione se associate all'esposizione a radiazioni UVA ($\lambda = 315-400$ nm). Questo può provocare effetti fototossici, come dermatite, nonché fenomeni di mutagenesi e cancerogenesi. Le furanocumarine a struttura lineare, come psoralene, bergaptene e xantotossina, sono considerate le più tossiche poiché formano legami crociati covalenti tra le due catene del DNA. Inoltre, possono interagire con altre strutture cellulari, quali RNA, proteine e lipidi di membrana, compromettendone la funzionalità. La *European Medicines Agency* (EMA) ha stabilito che un'assunzione giornaliera di 1,5 mg di furanocumarine attraverso i preparati vegetali non costituisce un rischio (EMA, 2006). Tuttavia, tali preparati dovrebbero essere controindicati in gruppi sensibili della popolazione, come bambini e donne in gravidanza. Inoltre, l'etichetta dovrebbe riportare un'avvertenza sui possibili cofattori di rischio, quali l'esposizione alla luce solare e il fototipo di pelle.

Altre sostanze naturali potenzialmente tossiche sono gli alcaloidi pirrolizidinici, come lasiocarpina e senecionina, presenti in numerose piante, tra cui l'eliotropio (*Heliotropium* spp.), la tossilagine (*Tussilago farfara* L.), il farfaraccio (*Petasites hybridus* L.) e il senecione (*Senecio vulgaris* L.). Tali composti subiscono un processo di attivazione metabolica, a livello del doppio legame presente in posizione 1-2, mediata dagli enzimi del citocromo P450 (CYP450) formando intermedi pirrolici reattivi. Se questi non vengono detossificati mediante coniugazione con il glutatione, possono formare addotti con proteine e DNA, con potenziali effetti tossici. I sinusoidi epatici rappresentano il principale bersaglio della tossicità acuta degli alcaloidi pirrolizidinici a causa del loro basso contenuto in glutatione. L'esposizione a dosi elevate, di circa 1 mg/kg di peso corporeo, determina infatti un danno noto come "sindrome veno-occlusiva". Inoltre, un'esposizione prolungata o cronica a questi composti può indurre effetti genotossici ed

epatocancerogeni. Per questo motivo, in Italia, le specie vegetali contenenti alcaloidi pirrolizidinici non sono ammesse negli integratori alimentari. Tuttavia, tali composti possono talvolta essere presenti come contaminanti in altre specie vegetali. A questo proposito, il Regolamento (UE) 2023/915 (Europa, 2023) stabilisce i tenori massimi di alcaloidi pirrolizidinici negli alimenti, inclusi gli integratori alimentari contenenti preparazioni botaniche, come gli estratti. In particolare, per gli integratori alimentari, il tenore massimo consentito è di 400 µg/kg sul prodotto finito. Per i tè e le infusioni di erbe, invece, i limiti variano da 1 a 400 µg/kg, a seconda della popolazione di riferimento, della tipologia di preparato (liquido o essiccato) e della specifica pianta utilizzata. Per quanto riguarda invece i medicinali vegetali, l'EMA ha stabilito che il valore di 1 µg come limite massimo di assunzione orale giornaliera di alcaloidi pirrolizidinici in un individuo adulto, può essere ritenuto accettabile poiché inferiore alla soglia di rischio tossicologico per i prodotti medicinali (EMA, 2016).

Infine, alcune molecole possono scatenare reazioni allergiche, tra cui dermatite, rinite, asma e orticaria. Tra le principali responsabili vi sono i lattoni sesquiterpenici dell'arnica (Fam. Asteraceae), come l'elenalina, i composti solforati dell'aglio (Fam. Amaryllidaceae), come il diallil disolfuro, e i derivati dell'acido caffeico presenti nella propoli, tra cui benzil caffeato, feniletil caffeato e geranilcaffeato. In rari casi, questi composti possono provocare reazioni anafilattiche, sia per contatto con il materiale contenente l'allergene, sia a seguito della sua ingestione.

È importante sottolineare che le reazioni avverse dovute alla presenza di composti potenzialmente dannosi o tossici possono essere prevenute attraverso un corretto impiego dei prodotti; ad esempio, un soggetto tendenzialmente allergico deve usare con prudenza la propoli. Inoltre, quando gli effetti tossici di una sostanza sono ben documentati, l'uso di prodotti vegetali che la contengono è generalmente regolamentato nel senso che può essere vietato, come nel caso delle specie vegetali contenenti alcaloidi pirrolizidinici negli integratori alimentari, oppure ne è ammessa la presenza entro limiti ben definiti, come nel caso delle furanocumarine. È evidente, pertanto, la necessità di utilizzare prodotti conformi ai requisiti di legge.

Fattori che dipendono dalla qualità del prodotto

La qualità di un preparato vegetale, che può essere presente in un integratore alimentare, è strettamente correlata alla sua sicurezza di impiego. Pertanto, qualora i requisiti di qualità non vengano rispettati, intenzionalmente o meno, possono verificarsi reazioni avverse.

Tra gli step fondamentali per assicurare la qualità di un prodotto, il primo è sicuramente rappresentato da una corretta identificazione della specie vegetale al fine di evitare la sua sostituzione o contaminazione con una specie simile ma tossica. Un esempio emblematico è quello dell'anice stellato cinese (*Illicium verum* Hook.f., sin. *Illicium anisatum* L.) che può essere sostituito o contaminato con l'anice stellato giapponese (*Illicium religiosum* Sieb. et Zucc., sin. *Illicium japonicum* Sieb.). Questa sostituzione rappresenta un rischio per la salute del consumatore, poiché l'anice stellato giapponese contiene sostanze neurotossiche, quali anisatina, neoanisatina e pseudoanisatina, in grado di indurre convulsioni attraverso un'azione antagonista sui recettori GABA (Donner & Ruest, 2021).

La scarsa qualità di un preparato vegetale può essere anche dovuta alla possibile contaminazione con metalli pesanti, inquinanti organici, pesticidi, micotossine e microrganismi. In particolare, la presenza di metalli pesanti è principalmente legata all'inquinamento naturale (geologico) e ambientale, derivante da attività industriali, civili e agricole. Tra le fonti più comuni vi sono i fertilizzanti, i fungicidi, gli insetticidi e i reflui generati da queste attività. Un'eccezione è rappresentata da prodotti provenienti da medicine tradizionali, come quella ayurvedica o quella

cinese, che impiegano i metalli pesanti e i loro sali per aumentare l'efficacia di altri principi attivi e favorirne la distribuzione nel sito d'azione. Questi preparati possono contenere metalli pesanti in concentrazioni significativamente superiori ai limiti massimi consentiti dalla legislazione vigente (Regolamento (UE) 2023/915) (Europa, 2023), raggiungendo livelli tali da causare un'intossicazione con potenziali effetti tossici a carico di diversi organi e sistemi dell'organismo. In alcuni preparati possono inoltre essere riscontrati contaminanti ambientali di origine antropica, tra cui diossine, furani, policlorobifenili (PCB) diossina-simili e idrocarburi policiclici aromatici (IPA). Questi inquinanti organici persistenti sono in grado di accumularsi nell'ambiente in modo ubiquitario, dando luogo a fenomeni di biomagnificazione e bioaccumulo, e rappresentano quindi un serio rischio per la salute umana (Mazzanti *et al.*, 2020). Il Regolamento (UE) 2023/915 stabilisce i tenori massimi di Idrocarburi Policiclici Aromatici (IPA) nelle erbe essiccate, spezie essiccate e integratori alimentari, fissando un limite di 10 µg/kg per il benzo(a)pirene e di 50 µg/kg per la somma di benzo(a)pirene, benzo(a)antracene, benzo(b)fluorantene e crisene. Infine, anche la possibile presenza di residui di pesticidi (insetticidi, fungicidi ed erbicidi), ossido di etilene (non consentito nella legislazione alimentare dell'UE) e fumiganti (es. fosfina o bromuro di metile), derivanti dai trattamenti agricoli durante la coltivazione e lo stoccaggio, deve essere presa in considerazione. Pertanto, al fine di tutelare la salute del consumatore, sono previsti limiti di legge per i contaminanti sopra citati (Europa, 2005; Europa, 2022; Restani, 2018; Europa, 2023).

Anche la presenza di patogeni microbici rilevanti per la sicurezza umana (es. *Escherichia coli*, *Salmonella*, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*) può costituire un grave rischio, in particolare in situazioni in cui i rifiuti animali (feci) vengono utilizzati come fertilizzanti durante la coltivazione o dove l'acqua di superficie è utilizzata per l'irrigazione. La contaminazione può verificarsi anche durante il periodo di raccolta, post-raccolta, essiccazione e successive fasi di lavorazione. Inoltre, alcuni contaminanti fungini, quali le muffe del genere *Aspergillus* (*Aspergillus flavus*, *A. parasiticus*, *A. nomius*), producono tossine (es. aflatossine e ocratossine A) considerate potenti mutageni e cancerogeni resistenti alla sterilizzazione (EFSA, 2020a; EFSA, 2020b; Europa, 2023).

Un altro potenziale fattore di rischio per la comparsa di reazioni avverse a preparati di origine vegetale è rappresentato dai processi di lavorazione, che possono alterare la loro composizione quali-quantitativa durante la trasformazione dal materiale di partenza al prodotto finito. A seconda del metodo di preparazione utilizzato, la composizione del prodotto può variare significativamente, influenzando sia il profilo dei principi bioattivi che la presenza di eventuali composti indesiderati. Inoltre, oggi si tende a utilizzare procedimenti estrattivi volti a ottenere preparati arricchiti in specifici costituenti considerati responsabili delle proprietà biologiche. Ad esempio, sono presenti in commercio prodotti a base di tè verde o di curcuma contenenti fino al 95% di catechine e curcuminoidi rispettivamente. Se da un lato tali prodotti forniscono un estratto con maggiori potenzialità biologiche, possono presentare criticità dal punto di vista della sicurezza. In passato, infatti, casi simili si sono verificati con l'iperico (*Hypericum perforatum*) e la kava (*Piper methysticum*). Per quanto riguarda l'iperico, l'impiego di metodi estrattivi che consentissero di aumentare il contenuto in iperforina negli estratti, al fine di potenziarne l'attività antidepressiva, ha determinato l'insorgenza di numerose interazioni farmacocinetiche con conseguente perdita dell'efficacia terapeutica di farmaci somministrati in concomitanza. Successivamente, si è scoperto che queste interazioni sono dovute all'induzione da parte dell'iperforina degli enzimi microsomiali epatici (CYP) e della glicoproteina P (PgP). Questo meccanismo accelera il metabolismo e l'efflusso di numerosi farmaci, determinando una significativa riduzione dei loro livelli ematici e, di conseguenza, una diminuzione dell'efficacia terapeutica. Tra i farmaci più coinvolti vi sono immunosoppressori, digitalici e anticoagulanti. Tali effetti non erano stati osservati in precedenza quando non si utilizzavano estratti con elevato

contenuto di iperforina, poiché si riteneva che l'ipericina fosse il componente principale responsabile dell'azione antidepressiva. Molto noto è anche il caso della kava (*Piper methysticum* Forst). Sebbene sia stata impiegata in modo sicuro dalle popolazioni indigene, il suo utilizzo in Occidente, come ansiolitico e sedativo, è stato presto associato a diversi casi di epatite che ne hanno determinato il divieto di utilizzo negli integratori alimentari. Anche in questo caso, il metodo estrattivo è ritenuto una possibile causa delle reazioni avverse riscontrate. Infatti, tradizionalmente, la polvere di radice era impiegata come bevanda dopo essere stata mescolata con acqua o latte di cocco. Tale metodologia estrattiva consentiva di estrarre soltanto una piccola quantità dei composti ritenuti biologicamente attivi, ossia i kavapironi, ma al contempo anche il glutatione presente. Di contro, l'estratto utilizzato nei paesi occidentali è ottenuto impiegando come solvente etanolo ad alta concentrazione o acetone che permettono di estrarre un quantitativo maggiore di kavapironi a discapito, però, del glutatione. Questo potrebbe spiegare perché l'epatotossicità si è manifestata solo presso le popolazioni occidentali (Mazzanti *et al.*, 2020).

Infine, anche l'adulterazione dei prodotti vegetali con farmaci può rappresentare una causa di reazioni avverse. Tra i prodotti più frequentemente soggetti a questa pratica rientrano quelli destinati al controllo del peso corporeo e al miglioramento delle prestazioni sessuali, spesso venduti online. Per quanto riguarda l'adulterazione di preparati a scopo dimagrante, sono spesso impiegati farmaci anoressizzanti, tra cui anche sostanze ritirate dal commercio per motivi di sicurezza, come fenfluramina, dietilpropione e rimonabant. Oltre agli anoressizzanti, possono essere aggiunti anche ansiolitici, antidepressivi, diuretici e lassativi, talvolta in combinazione tra loro. Un recente studio ha evidenziato che, tra il 1988 e il 2019, sono state registrate all'interno del sistema di allerta rapido per alimenti e mangimi in ambito europeo (RASFF) 2.559 allerte di integratori alimentari con problemi di qualità. Di queste, 319 (12,5%) riguardavano prodotti commercializzati per la perdita di peso. In particolare, in 202 casi, i prodotti contenevano farmaci vietati a causa dei loro effetti avversi, tra cui 2,4-dinitrofenolo (n. 113), sibutramina (n. 69) e fenolftaleina (n. 20) (Koncz *et al.*, 2021). Per quanto riguarda l'adulterazione dei prodotti destinati al miglioramento delle prestazioni sessuali, i farmaci più comunemente impiegati sono gli inibitori della fosfodiesterasi di tipo 5 (PDE5), tra cui sildenafil, tadalafil, vardenafil e i loro analoghi strutturali. Ad oggi, sono stati identificati oltre 90 analoghi illeciti degli inibitori delle PDE5 (Lee *et al.*, 2021). Uno studio condotto nel 2021 ha evidenziato la presenza di uno o più inibitori delle PDE5, o di composti correlati, nel 48% degli integratori alimentari analizzati. Inoltre, alcuni campioni presentavano concentrazioni estremamente elevate di questi principi attivi, con livelli di sildenafil fino a 370,0 mg/g e tadalafil fino a 239,0 mg/g. Tali quantità superano le dosi approvate nei farmaci in commercio, aumentando significativamente il rischio di effetti avversi (Lee *et al.*, 2021).

Fattori predisponenti e uso improprio

Tra le principali cause di reazioni avverse legate all'assunzione di un prodotto naturale, l'uso improprio rappresenta una delle più frequenti. Un esempio è rappresentato dai lassativi a base di specie vegetali contenenti antrachinoni, spesso assunti senza rispettare le indicazioni d'uso. Tali preparati, infatti, hanno come indicazione d'uso il "trattamento di breve durata della stipsi occasionale" per il loro effetto lassativo molto intenso che determina un'eliminazione massiva del contenuto intestinale. Di fatto, però, essi sono spesso impiegati nella stipsi cronica, come prodotti di automedicazione. Tale uso scorretto dei lassativi antrachinonici è, quindi, responsabile di effetti avversi quali perdita di elettroliti, atonia intestinale, colon da catartici e *Pseudomelanosis coli*.

Anche lo stato fisiologico dell'individuo può rappresentare un fattore di rischio nell'uso dei prodotti contenenti *botanicals*. È noto che i farmaci vanno usati con estrema cautela in gravidanza per i possibili effetti dannosi soprattutto sul feto e l'episodio della talidomide ne è l'esempio. Per tale ragione, molte donne in gravidanza si rivolgono ai preparati vegetali con la convinzione che siano più sicuri perché di origine naturale. In realtà le conoscenze sulla sicurezza d'impiego dei prodotti naturali in gravidanza sono piuttosto limitate e gli studi clinici sono rarissimi, tranne in pochi casi come lo zenzero (*Zingiber officinale* Roscoe - Zingiberaceae). La maggior parte dei dati disponibili sull'argomento derivano da studi *in vivo* o addirittura *in vitro*, i cui risultati sono difficilmente estrapolabili e trasferibili alla specie umana. In mancanza di studi appropriati diventa dunque imperativo un atteggiamento prudentiale. Sulla base dei dati disponibili sono ad esempio considerate controindicate in gravidanza tutte le specie vegetali che mostrano attività emmenagoga e/o stimolante uterina, quali ad esempio *Caulophyllum thalictroides*, *Cimicifuga racemosa* (cimicifuga), *Capsella bursa-pastoris* (borsa del pastore) (Kennedy *et al.*, 2016). Un ulteriore fattore di rischio è poi rappresentato dall'età. Le persone anziane sono più suscettibili allo sviluppo di reazioni avverse ai preparati vegetali, a causa dell'alterato metabolismo e della politerapia, necessaria per gestire le numerose patologie di cui spesso soffrono. Inoltre, fattori come una dieta squilibrata e la sedentarietà contribuiscono a rallentare la funzione intestinale, aumentando la propensione all'uso improprio di lassativi antrachinonici. L'assunzione prolungata di questi prodotti può portare a squilibri elettrolitici, in particolare a una carenza di potassio, che diventa particolarmente rischiosa in caso di concomitante utilizzo di farmaci digitalici o diuretici, per il potenziale aumento del rischio di aritmie cardiache. Anche i bambini, a causa di processi metabolici non pienamente sviluppati, rappresentano una categoria vulnerabile; pertanto, l'uso di preparati vegetali deve avvenire con estrema cautela, considerando le scarse conoscenze sui loro effetti in questa fascia d'età. Inoltre, la risposta al preparato vegetale può essere influenzata anche dalla presenza di patologie. Ad esempio, le malattie del rene possono diminuirne l'escrezione e quelle epatiche il metabolismo, determinando in entrambi i casi un incremento dei livelli ematici che possono esporre il soggetto ad effetti tossici. Un ulteriore fattore di rischio è rappresentato dal regime dietetico seguito dall'individuo. Un esempio significativo è quello del camedrio (*Teucrium chamaedrys* L.), una pianta tradizionalmente utilizzata in modo sicuro per le sue proprietà amaro-toniche e digestive. Tuttavia, il suo impiego in prodotti per il controllo del peso corporeo è stato associato a numerosi casi di epatite, evidenziando come il contesto d'uso di un preparato vegetale possa influenzarne significativamente la sicurezza. Si ipotizza che la carenza di glutatione, che può verificarsi in caso di dieta dimagrante, sia un fattore chiave nell'insorgenza di queste reazioni avverse. I diterpeni neo-clordanici presenti nel camedrio, come teucrina e teucamedrina, vengono metabolizzati dagli enzimi del citocromo P450, dando origine a epossidi reattivi. In condizioni fisiologiche, questi metaboliti vengono inattivati dal glutatione, prevenendo effetti tossici. Tuttavia, in caso di carenza di glutatione, tali composti possono accumularsi e manifestare la loro epatotossicità, contribuendo all'insorgenza di danni epatici (Gori *et al.*, 2011).

Anche le differenze genetiche giocano un ruolo importante nell'insorgenza di reazioni avverse a preparati vegetali, soprattutto quando le alterazioni si verificano a carico di enzimi metabolici. Un esempio è rappresentato dai casi di epatite verificatesi a seguito di assunzione di *Polygonum multiflorum* Thunb. (Fam. *Polygonaceae*), una specie vegetale tradizionalmente impiegata per contrastare i segni dell'invecchiamento, per migliorare la memoria e come supporto per gli stati di ansia, stress, insonnia e nervosismo. Ad oggi, il meccanismo alla base della sua tossicità e i composti responsabili non sono noti; tuttavia, è stata rilevata un'associazione tra la presenza della mutazione CYP1A2*1C, che determina una ridotta attività degli enzimi del CYP1A2, e l'insorgenza di epatite. Tale polimorfismo genetico, infatti, potrebbe determinare una riduzione del metabolismo di sostanze potenzialmente tossiche presenti nella pianta e, pertanto, rendere gli individui portatori più suscettibili al danno epatico (Li *et al.*, 2017). Un altro polimorfismo

implicato nei casi di epatotossicità da *P. multiflorum* è quello a carico dell'allele HLA-B*35:01. Infatti, i portatori di tale mutazione hanno un rischio otto volte superiore di sviluppare un aumento degli enzimi epatici a seguito di assunzione di *P. multiflorum* rispetto ai non portatori (Rao *et al.*, 2021). La presenza di questo polimorfismo è stata associata anche a casi di epatotossicità legati al consumo di prodotti contenenti altre specie vegetali, quali garcinia, curcuma e tè verde (Vuppalanchi *et al.*, 2022; Haleboua-DeMarzio *et al.*, 2023; Hoofnagle *et al.*, 2021).

Infine, l'assunzione di preparati vegetali in associazione con farmaci rappresenta un'ulteriore possibile causa di reazione avversa che dipende dal soggetto che li assume. Ciò accade in quanto i prodotti naturali sono per lo più assunti per automedicazione e sono percepiti come sicuri dal paziente, che pertanto non ritiene opportuno informare il proprio medico. Tale pratica comune espone però i pazienti al rischio di interazioni farmacologiche, talvolta anche molto pericolose. Considerata la complessità del problema, esso verrà trattato separatamente nel paragrafo successivo.

Interazioni tra preparati vegetali e farmaci

Il termine “interazione” definisce quel fenomeno per il quale la risposta ad un farmaco risulta alterata a causa della somministrazione concomitante di altri farmaci e/o prodotti naturali. La necessità di indagare le possibili interazioni tra preparati vegetali e farmaci è emersa con particolare rilevanza diversi anni fa, in seguito al “caso iperico”. A partire dagli anni 2000, sono stati segnalati in letteratura casi di ridotta efficacia terapeutica di alcuni farmaci, tra cui anti-HIV (*Human immunodeficiency virus*), immunosoppressori, digitalici e ormoni sessuali, a seguito della loro assunzione concomitante con prodotti a base di iperico (Barone *et al.*, 2000; Andelić *et al.*, 2003; Schwetz, 2001; Murphy, 2002). Da allora, lo studio delle possibili interazioni tra preparati vegetali e farmaci è diventato una priorità, poiché una maggiore conoscenza in questo ambito può contribuire a prevenire possibili reazioni avverse, tra cui ridotta efficacia terapeutica ed effetti tossici. Il “caso iperico” ha inoltre fatto emergere un altro aspetto importante, ossia la complessità del prodotto naturale. A differenza dei farmaci, che nella maggior parte dei casi contengono un unico principio attivo, i preparati vegetali sono costituiti da un insieme di fitocostituenti, che nel loro insieme formano il fitocomplesso. All'interno di questo, alcuni fitocostituenti possiedono proprietà biologiche, mentre altri ne sono privi ma modulano l'attività dei primi. Inoltre, ogni componente del fitocomplesso può interagire con il farmaco determinandone l'effetto finale. È quindi intuitivo comprendere che la probabilità di interazioni è significativamente più alta quando un farmaco viene assunto in associazione con un preparato vegetale, rispetto alla sua combinazione con un altro farmaco.

Analogamente a quanto accade per i farmaci, le interazioni tra preparati vegetali e farmaci possono essere suddivise in:

- farmacocinetiche, quando si verificano a livello di assorbimento, distribuzione, metabolismo ed escrezione;
- farmacodinamiche, quando modificano la responsività dei tessuti ad altri farmaci mediante effetti additivi, sinergici o antagonisti.

Di seguito vengono descritti i meccanismi d'interazione più comuni con alcuni esempi di rilevanza clinica.

Interazioni farmacocinetiche

Allo stato attuale, molte delle interazioni farmacocinetiche che si verificano tra preparati vegetali e farmaci sono da ricondurre alla modulazione degli isoenzimi del CYP450 e della glicoproteina P. La maggior parte dei farmaci impiegati in ambito terapeutico sono, infatti, metabolizzati dal CYP450, che ne determina la detossificazione o l'attivazione (nel caso si tratti di profarmaci), e trasportati dalla glicoproteina P, che ne limita l'assorbimento e ne favorisce l'eliminazione. Pertanto, alterazioni dell'espressione e/o dell'attività degli isoenzimi del CYP450 e della glicoproteina P possono determinare una riduzione dell'efficacia terapeutica o un aumento della tossicità dei farmaci. Inoltre, anche la presenza di polimorfismi a carico di tali geni può influenzare le interazioni che sono mediate da questi percorsi.

In fase di assorbimento, le interazioni possono avvenire per la formazione di complessi insolubili non assorbibili o per adsorbimento del farmaco su sostanze vegetali non assorbibili (Romano & Capasso, 2020). Un classico esempio è rappresentato dalle fibre vegetali, come la crusca e l'ispagula, in grado di intrappolare il farmaco assunto in concomitanza e di precluderne, quindi, l'assorbimento. La riduzione dei livelli plasmatici di digossina e lovastatina quando assunte in concomitanza con la crusca è da ascrivere proprio a tale meccanismo (Izzo *et al.*, 2005). Anche le alterazioni a carico della motilità gastrointestinale possono modificare la biodisponibilità di un farmaco. Infatti, sia le fibre solubili che insolubili (es. psillio, semi di lino, altea, gel di aloe, crusca) possono ridurre l'assorbimento di farmaci mediante accelerazione del transito intestinale. A tal proposito, è noto che lo psillio determina una riduzione dell'assorbimento di litio a causa del suo elevato contenuto di mucillagini (Toutoungi *et al.*, 1990).

Le interazioni farmacocinetiche che si verificano a livello del metabolismo sono sicuramente le più comuni e le più indagate, e avvengono prevalentemente per induzione o inibizione degli isoenzimi del CYP450. Nel caso dell'induzione enzimatica, il preparato vegetale è in grado di aumentare l'attività dell'enzima, riducendo in tal modo l'efficacia del farmaco co-somministrato o aumentandone la tossicità nel caso di profarmaci. Tale processo non si instaura rapidamente ma sono necessari dai 7 ai 10 giorni; pertanto, anche la sua scomparsa richiederà un tempo analogo. Diversi prodotti vegetali hanno dimostrato la capacità di indurre gli isoenzimi del CYP450. L'iperico (parti aeree di *Hypericum perforatum* L.) è sicuramente il preparato vegetale più studiato, anche dal punto di vista clinico, e per il quale è stato individuato il composto responsabile dell'interazione, ossia l'iperforina (Steenkamp *et al.*, 2023); un altro esempio è poi rappresentato dall'aglio (*Allium sativum* L.) (Cheng *et al.*, 2023).

Per quanto riguarda invece l'inibizione enzimatica, questa comporta la riduzione dell'efficacia, in caso di somministrazione di profarmaci, o l'accumulo del farmaco, con conseguente tossicità, se si tratta di molecole dotate di attività intrinseca. A differenza dell'induzione, l'inibizione del metabolismo si instaura rapidamente ma altrettanto velocemente può essere rimossa. Esempi di prodotti vegetali in grado di inibire il metabolismo dei farmaci sono rappresentati dal succo di pompelmo, in particolare dal suo contenuto in flavonoidi (naringenina) e furanocumarine, l'olio di enagra (*Oenothera biennis* L.), la kava (*Piper methysticum* Foster), il ginkgo (*Ginkgo biloba* L.) e l'echinacea (*Echinacea purpurea* Moench) (Siwek *et al.*, 2024; Huntley, 2004; Le *et al.*, 2022).

Le interazioni "preparato vegetale-farmaco" possono verificarsi anche in fase di distribuzione e di eliminazione. Ad esempio, alcuni studi hanno evidenziato che i salicilati contenuti in *Salix nigra* (Fam. *Salicaceae*) o in *Filipendula ulmaria* (Fam. *Rosaceae*) sono in grado di spiazzare la warfarina e la carbamazepina dal loro legame con le proteine plasmatiche aumentando, quindi, i loro effetti collaterali/tossici (Dasgupta & Thompson, 1995; Suliburska & Colik, 2023). Inoltre, le specie vegetali contenenti caffeina, quali caffè, tè, cola, matè e guaranà, aumentando la diuresi

favorirebbero l'escrezione di farmaci eventualmente co-somministrati (Ruiz-Moreno *et al.*, 2020). Infine, è stato ipotizzato che il mirtillo rosso americano (*Vaccinium macrocarpon* Ait.) e l'uva ursina (*Arctostaphylos uva ursi* L. Spreng) favorirebbero invece l'eliminazione dei farmaci mediante modificazione del pH urinario (EMA, 2018; EMA, 2022). Nonostante tali meccanismi di interazioni siano teoricamente possibili, la loro rilevanza clinica non è stata ancora dimostrata.

Interazioni farmacodinamiche

A differenza delle farmacocinetiche, nelle interazioni farmacodinamiche, le concentrazioni plasmatiche del farmaco o del preparato vegetale non risultano alterate; tuttavia, quest'ultimo è in grado di alterare il meccanismo d'azione del farmaco determinando così l'insorgenza di reazioni avverse. Le interazioni farmacodinamiche possono essere di tipo diretto o indiretto. Nelle interazioni di tipo diretto, i fitocostituenti del prodotto vegetale e il farmaco agiscono sullo stesso recettore o enzima, producendo un effetto che può essere: additivo, ossia pari alla somma degli effetti farmacologici; sinergico, ovvero un potenziamento degli effetti farmacologici, o antagonista, che porta ad una riduzione o addirittura ad un annullamento dell'intensità e della durata dell'effetto farmacologico. Ancora una volta, un esempio classico è rappresentato dall'interazione tra iperico (*Hypericum perforatum*) e inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina, quali paroxetina, sertralina e nefazodone. Questa combinazione può portare all'insorgenza della sindrome serotoninergica, una condizione caratterizzata da un complesso di sintomi che in alcuni casi può risultare fatale e che sembra il risultato di un effetto additivo sulla ricaptazione della serotonina a livello centrale (Greeson *et al.*, 2001). Un esempio di effetto sinergico è l'interazione tra valeriana (*Valeriana officinalis* L.) e diazepam, che porta a un potenziamento dell'effetto ipnotico (Ugalde *et al.*, 2005). Infine, un esempio di effetto antagonista è l'interazione tra prodotti vegetali ad alto contenuto di caffeina, come il guaranà (*Paullinia cupana* Kunth.), e farmaci con azione sedativo-ipnotica (Roache & Griffiths, 1987). Di contro, le interazioni farmacodinamiche di tipo indiretto si verificano quando un farmaco (o un preparato vegetale) altera l'effetto di un altro farmaco non attraverso un'azione diretta sul suo sito recettoriale, ma agendo su processi fisiologici, biochimici o altri meccanismi che influenzano la risposta al farmaco. Un esempio è rappresentato dall'interazione tra piante ad attività anti-aggregante piastrinica, quali *Allium sativum* L. e *Ginkgo biloba* L., e farmaci anticoagulanti (es. warfarina), che porta ad un aumento del rischio di sanguinamento (Fan *et al.*, 2017).

Infine, le interazioni farmacodinamiche possono verificarsi anche a livello di organi e sistemi, determinando delle alterazioni nei processi metabolici che portano a sintomi clinici, talvolta molto gravi. Ad esempio, la deplezione di potassio indotta da prodotti naturali ad azione lassativa, quali la senna (*Cassia angustifolia* Vahl.), può determinare un aumento della tossicità del farmaco cardioattivo digossina (Wang *et al.*, 2014).

SISTEMA DI FITOSORVEGLIANZA

Molti prodotti di origine naturale, in particolare quelli di origine vegetale, rientrano spesso in categorie merceologiche con caratteristiche sovrapponibili in termini di ingredienti, composizione e dosaggi, ma seguono distinti iter regolatori per l'immissione in commercio. Di conseguenza, questi prodotti possono essere soggetti a diverse attività di sorveglianza post-marketing, che variano a seconda della categoria di appartenenza. Un aspetto distintivo dei prodotti di origine naturale non classificati come medicinali è che la loro sicurezza viene dedotta dall'uso tradizionale e la qualità, prerequisito essenziale della sicurezza, è garantita attraverso il controllo ufficiale degli alimenti che ha l'obiettivo di verificare, tramite controlli a campione, che i prodotti in commercio rispettino gli standard stabiliti dalla normativa vigente. Tuttavia, come evidenziato nei capitoli precedenti, le reazioni avverse possono manifestarsi in specifici sottogruppi di popolazione, anche quando il prodotto è conforme ai requisiti di qualità. Per questo motivo, risulta fondamentale un monitoraggio continuo dell'insorgenza di reazioni avverse a seguito dell'assunzione di tali prodotti anche in considerazione della loro complessità intrinseca. Infatti, sebbene esistano studi volti a valutare le proprietà farmaco-tossicologiche dei prodotti vegetali, spesso la loro interpretazione risulta più complessa rispetto a quella dei farmaci di sintesi, a causa della variabilità nella composizione del fitocomplesso, che influenza la risposta biologica nonché il confronto tra studi diversi.

L'ampio uso di prodotti naturali e il numero limitato di *case report* disponibili in letteratura portano talvolta anche gli operatori sanitari, come i medici, a ritenere che l'utilizzo di questi prodotti sia sicuro, anche in virtù della loro origine naturale. Anche i cittadini assumono tali prodotti senza avere una corretta informazione e senza avere la consapevolezza che il loro uso può portare alla insorgenza di reazioni avverse, così come l'uso improprio e l'acquisto attraverso canali alternativi, quali internet, possono rappresentare dei rischi per il consumatore. In particolare, l'acquisto online costituisce una criticità importante in quanto non viene effettuato senza il consiglio del medico o del farmacista. In aggiunta, anche l'acquisto tramite i normali canali distributivi (es. farmacie, Grande Distribuzione Organizzata), non garantisce un uso corretto dei prodotti, poiché non sempre i consumatori ritengono utile e necessario informare i propri medici o farmacisti del concomitante utilizzo di farmaci. Tali problematiche si accentuano per categorie di prodotti ampiamente consumate, come gli integratori alimentari. Infatti, negli ultimi anni un numero sempre più esteso di persone utilizzano integratori alimentari per migliorare o per mantenere la loro condizione di salute sia da un punto di vista fisico che mentale. Una delle ultime indagini Ipsos, effettuata a livello europeo nel 2022 e realizzata su un campione di oltre 13 mila soggetti, ha evidenziato che l'88% dei consumatori ha assunto un integratore alimentare almeno una volta nella vita e il 93% almeno una volta negli ultimi dodici mesi – prevalentemente multivitaminici e/o ricchi di sali minerali (Ipsos, 2022).

Questi prodotti essendo degli alimenti dovrebbero essere del tutto privi di rischi. Tuttavia, l'aumento del loro impiego ha determinato un incremento delle segnalazioni di sospette reazioni avverse.

Sin dai tempi di Paracelso, è noto che ogni sostanza, a determinate dosi, può essere tossica per l'organismo e può comportare danni di entità variabile. L'errata convinzione che "naturale" sia sinonimo di innocuo è spesso responsabile dell'insorgenza di reazioni avverse, a causa di un uso improprio o di un abuso. Pertanto, è fondamentale attuare un monitoraggio accurato che coinvolga tutte le fasce della popolazione, al fine di individuare eventuali effetti inattesi o reazioni avverse e prevenire o ridurre tali rischi.

Da qui è nata la necessità di istituire un sistema di monitoraggio della sicurezza dei prodotti di origine naturale, che non rientravano all'interno delle attività di sorveglianza *post marketing* della Rete Nazionale di Farmacovigilanza (RNF), al fine di garantire la salute pubblica. Infatti, la RNF ha il compito di raccogliere esclusivamente le segnalazioni di reazioni avverse a farmaci, sia pure da banco; pertanto, non considera i prodotti commercializzati sotto altre forme. In generale, il termine "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).

Nella Direttiva 84/2010/UE la reazione avversa a un farmaco viene definita come "un effetto nocivo e non voluto conseguente all'uso di un medicinale" (Menniti-Ippolito, 2020). L'attuale sistema italiano di "sorveglianza passiva" delle reazioni avverse ai farmaci opera con la RNF, attiva dal 2001, che 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'AIFA in merito alla sicurezza dei farmaci. Dal 2006, le attività di Farmacovigilanza sono state potenziate attraverso il collegamento della RNF ad Eudravigilance, database europeo coordinato dall'EMA, che raccoglie tutte le segnalazioni di sospette ADR provenienti da ogni singolo Stato Membro. Nel caso dei farmaci convenzionali, le segnalazioni spontanee sono utili a generare segnali di rischio non evidenziati 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. La RNF consente la registrazione delle segnalazioni di sospette reazioni avverse a prodotti registrati come medicinali; quindi, i prodotti di origine vegetale vi possono rientrare solo se sono "fitoterapici" o "fitoterapici tradizionali". Di conseguenza, la RNF non è esaustiva per monitorare le reazioni avverse da prodotti naturali presenti in preparati quali le preparazioni galeniche o gli integratori alimentari.

Al fine quindi di raccogliere maggiori informazioni sulla sicurezza dei prodotti di origine naturale che non rientrassero tra le attività di sorveglianza *post marketing* della farmacovigilanza, nell'aprile 2002, è nato un progetto pilota, successivamente istituzionalizzato, coordinato dall'ISS, che si occupa della raccolta delle segnalazioni spontanee di reazioni avverse dovute in maniera specifica ai prodotti naturali non registrati come farmaci. Questo studio nasce nell'ambito del progetto nazionale sulle "Terapie non convenzionali" coordinato dall'ISS, in collaborazione con l'Ufficio di Farmacovigilanza dell'AIFA (Menniti-Ippolito *et al.*, 2005). Il sistema di sorveglianza delle sospette reazioni avverse da prodotti di origine naturale (Fitosorveglianza) svolge le sue azioni basandosi sugli stessi principi e concetti della RNF gestita dall'AIFA. Esso, quindi gestisce la raccolta e la valutazione di segnalazioni spontanee di sospette reazioni avverse insorte dopo l'assunzione o la somministrazione di prodotti di origine naturale a base di vitamine, minerali, altre sostanze ad effetto nutritivo e fisiologico, *botanicals*, e preparati di origine naturale non vegetale come propoli, estratti di lumaca, ecc. In generale per legittimare la segnalazione non è necessario che il segnalatore sia assolutamente certo della correlazione causale tra esposizione al prodotto e insorgenza dell'evento avverso ma basta appunto "un sospetto" poiché in fitosorveglianza, come anche in farmacovigilanza, si lavora nell'incertezza di un rischio sulla base delle maggiori conoscenze possibili.

Il Sistema di Fitosorveglianza raccoglie le segnalazioni spontanee effettuate da chiunque (operatori sanitari, cittadini e ditte produttrici) osservi una reazione avversa che sospetti associata all'assunzione di tali prodotti. L'attività di fitosorveglianza è coordinata dal Centro Nazionale per

la Ricerca e la Valutazione preclinica e clinica dei Farmaci e dal Dipartimento di Sicurezza Alimentare, Nutrizione e sanità pubblica Veterinaria dell'ISS.

Fin dalla istituzione del Sistema di Fitosorveglianza sono stati definiti gli obiettivi del progetto che sono: contribuire alla conoscenza dei potenziali rischi associati all'uso dei prodotti "naturali", definire le reali dimensioni del problema associato anche alla crescente diffusione dell'utilizzo di questi prodotti e identificare le possibili strategie di prevenzione e intervento per limitare quanto più possibile i rischi per la salute pubblica. Con un mercato in continua espansione, infatti, è fondamentale incrementare le conoscenze sul profilo del rapporto beneficio-rischio di tali prodotti.




Pertanto, il sistema rappresenta un valido strumento per il monitoraggio finalizzato all'identificazione di potenziali rischi, con l'obiettivo di evidenziare eventuali segnali di allarme, nonché di supportare gli enti regolatori, come il Ministero della Salute e l'AIFA.

Il Sistema di Fitosorveglianza, oltre a raccogliere segnalazioni spontanee di reazioni avverse a prodotti naturali non classificati come farmaci, rientra all'interno delle attività di monitoraggio dell'uso e della sicurezza delle prescrizioni di preparazioni magistrali di cannabis a uso medico (Ministero della Salute, 2015a) e di preparazioni magistrali a scopo dimagrante (Ministero della Salute, 2017). I risultati di tali monitoraggi vengono rendicontati periodicamente secondo le disposizioni normative; pertanto, non sono oggetto di ulteriori approfondimenti nel presente rapporto.

Fino al 2018 le segnalazioni venivano effettuate da chiunque osservasse una reazione avversa compilando e inviando via fax all'ISS una scheda appositamente messa a punto in formato PDF e disponibile sul sito www.epicentro.iss.it (Figura 1). Tutte le informazioni venivano scritte a mano e quando pervenivano in ISS gli operatori addetti provvedevano a registrarne il contenuto anche in formato digitale per facilitare le analisi a livello computazionale. Tutto ciò naturalmente richiedeva un notevole dispendio di tempo con il rischio che non tutte le informazioni sulle schede fossero facilmente recuperabili.

Da dicembre 2018, le segnalazioni spontanee delle sospette reazioni avverse a prodotti naturali vengono effettuate attraverso la piattaforma online VigiErbe (<https://www.vigierbe.it/>), sviluppata dall'Università di Verona, che garantisce l'anonimato del soggetto. In particolare, la piattaforma raccoglie informazioni relative a dati demografici, descrizione della reazione avversa, data di insorgenza, gravità, esito della reazione, prodotto sospetto, data di inizio e fine assunzione, eventuali condizioni predisponenti, assunzione concomitante di farmaci e/o altri prodotti, *dechallenge*, *rechallenge* e informazioni sul segnalatore (Appendice A), nel rispetto della privacy secondo quanto previsto dalla normativa vigente. Le informazioni raccolte si riferiscono alle reazioni avverse nell'uomo, derivanti dall'utilizzo dei prodotti di origine naturale, sia in conformità con le condizioni di impiego che in caso di utilizzo improprio, abuso, assunzione accidentale, ecc. Alla piattaforma VigiErbe hanno accesso il personale autorizzato dell'ISS e del Ministero della Salute. Il personale dell'ISS incaricato può visualizzare e modificare (correzione di dati, aggiunta di informazioni, follow-up, dati clinici) tutte le segnalazioni presenti nel sistema. Il personale autorizzato dell'ISS si occupa inoltre della codifica dettagliata delle reazioni avverse utilizzando il dizionario medico standardizzato MedDRA (*Medical Dictionary for Regulatory Activities*), verifica la composizione del prodotto segnalato e controlla la corrispondenza della categoria merceologica, incluso il nome commerciale, che, ove possibile, viene ricondotto univocamente a un produttore.

La composizione dei prodotti e la denominazione del produttore vengono ottenuti mediante l'accesso al registro degli "alimenti soggetti a notifica" del Ministero della Salute. Nel caso in cui un prodotto segnalato non risulti "notificato" o nel caso in cui la ditta non risulti "notificante", viene fatta una specifica comunicazione al Ministero della Salute da parte dell'ISS.

 Ministero della Salute		 Istituto Superiore di Sanità		 AGENZIA ITALIANA DEL FARMACO	
SCHEDA DI SEGNALAZIONE DI SOSPETTA REAZIONE AVVERSA A PRODOTTI A BASE DI PIANTE OFFICINALI E A INTEGRATORI ALIMENTARI					
INFORMAZIONI SUL PAZIENTE					
1. INIZIALI	2. ETÀ'	3. SESSO	4. PESO CORPOREO	5. ORIGINE ETNICA	
6. EVENTUALE STATO DI GRAVIDANZA ALLATTAMENTO			7. DATA INSORGENZA REAZIONE		
<input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> SI _____ settimana <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> SI			<input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> SI		
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"/> PROBABILE <input type="checkbox"/> POSSIBILE <input type="checkbox"/> DUBBIA <input type="checkbox"/> SCOSCIUTA					
INFORMAZIONI SUL PRODOTTO					
15. PRODOTTO SOSPETTO <i>(indicare la denominazione e la composizione come descritte in etichetta)</i>					
15-a QUALIFICA DEL PRODOTTO			15-b PRODUTTORE		
<input type="checkbox"/> GALENICO <input type="checkbox"/> PRODOTTO ERBORISTICO <input type="checkbox"/> INTEGRATORE <input type="checkbox"/> ALIMENTO <input type="checkbox"/> ALTRO: _____					
16. DOSAGGIO / DIE		17. VIA DI SOMMINISTRAZIONE		18. DURATA DELL'USO	19. RIPRESA DELL'USO
				DAL _____ AL _____	<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO RICOMPARSA DEI SINTOMI
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		

Inviare la scheda compilata al fax n. 06 49904248

Figura 1. Scheda cartacea per segnalazioni spontanee di sospette reazioni avverse a prodotti di origine naturale utilizzata nel Sistema di Fitosorveglianza fino al 2018

Il segnalatore (operatore sanitario, OSA, cittadino) non può consultare il sistema di raccolta delle segnalazioni ma riceve una mail automatica di corretta trasmissione della segnalazione. L'ISS provvede alla gestione del database di fitosorveglianza, all'analisi periodica dei segnali eventualmente evidenziati e alla pronta comunicazione di eventuali segnali di allarme al Ministero della Salute per l'attuazione di azioni regolatorie.

Come già accennato, la segnalazione spontanea di reazioni avverse avviene su base volontaria, quando si ha il sospetto di una possibile correlazione tra l'assunzione del prodotto e la comparsa della reazione stessa intesa come un "effetto nocivo e non voluto conseguente all'uso di un prodotto". Una reazione avversa è considerata grave quando:

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

In caso di reazioni avverse gravi può essere richiesto al segnalatore un follow-up del soggetto con, se disponibile, una relazione clinica con dati di laboratorio. Il personale dell'ISS controlla l'eventuale presenza di segnalazioni simili relative allo stesso prodotto in VigiErbe, effettua la valutazione del nesso di causalità tra assunzione di integratori e reazioni avverse gravi, e riferisce l'esito dello stesso al Ministero della Salute. Il personale ISS aggiorna, poi, la segnalazione presente in VigiErbe con l'esito del nesso di causalità, per la cui valutazione viene utilizzata la scheda della WHO opportunamente riadattata (Appendice B). Questo, così come altri metodi alternativi utilizzati per valutare l'imputabilità, tiene conto dei seguenti elementi:

- associazione temporale plausibile tra somministrazione del prodotto ed evento;
- esito di *dechallenge* (miglioramento dei sintomi all'interruzione del trattamento) e *rechallenge* (ricomparsa dei sintomi alla risomministrazione del trattamento);
- elementi farmacologici noti (compresa la 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.

È importante sottolineare il fatto che una segnalazione è un utile strumento solo se compilata in modo corretto: ad esempio descrivendo correttamente la composizione del prodotto sospetto, indicando la durata del trattamento e riportando parametri importanti come l'eventuale miglioramento della condizione del paziente al momento della sospensione dell'assunzione del prodotto (*dechallenge*) e la ricomparsa o meno dei sintomi in caso di eventuale ripresa della somministrazione (*rechallenge*). In alcuni casi, quindi, l'incompletezza della scheda di segnalazione non permette una corretta valutazione del nesso di causalità tra l'assunzione del prodotto sospetto e l'insorgenza della reazione avversa. In caso di assenza delle informazioni necessarie per l'applicazione dei suddetti criteri viene fatta richiesta ai segnalatori di completamento della scheda e/o dell'invio del materiale informativo necessario.

Oltre alla valutazione qualitativa caso per caso, è possibile effettuare un'analisi quantitativa delle segnalazioni raccolte tramite l'utilizzo di misure di disproporzionalità tra cui il *Proportional Reporting Ratio* (PRR) o il *Reporting Odds Ratio* (ROR) al fine di evidenziare eventuali segnali di allarme. L'ISS può effettuare approfondimenti qualora siano presenti segnali di potenziali

rischi come ad esempio: i) più segnalazioni relative alla stessa preparazione o prodotto, ii) reazioni avverse relative a prodotti contenenti sostanze simili, iii) più reazioni simili osservate in gruppi di popolazione vulnerabili (bambini, anziani, donne in gravidanza o allattamento).

Dopo attente valutazioni, qualora se ne ravvisi la necessità, il Ministero può richiedere l'acquisizione del prodotto segnalato per effettuare le opportune analisi presso i laboratori dell'ISS o della rete dei Laboratori del Controllo Ufficiale.

L'ISS divulga i risultati ottenuti con finalità esclusivamente di ricerca nel rispetto della tutela della privacy, mediante pubblicazioni sia su riviste scientifiche accreditate, nazionali e internazionali, sia su pagine web dedicate in siti istituzionali (www.epicentro.iss.it).

Analisi dei dati raccolti

Dall'inizio delle attività del Sistema di Fitosorveglianza (anno 2002) al 31 dicembre 2024 sono pervenute poco più di 3.600 segnalazioni spontanee di sospette reazioni avverse (Tabella 1) relative a prodotti di origine naturale, inclusi integratori alimentari, preparazioni erboristiche e preparazioni galeniche magistrali, principalmente a base di cannabis ad uso medico, secondo quanto stabilito dal Ministero della Salute (Ministero della Salute, 2015).

**Tabella 1. Segnalazioni spontanee di sospette reazioni avverse per anno.
Sistema di Fitosorveglianza, Italia 2002-2024**

Anno	N. segnalazioni	%
2002	61	1,7
2003	32	0,9
2004	21	0,6
2005	47	1,3
2006	69	1,9
2007	62	1,7
2008	70	1,9
2009	75	2,1
2010	117	3,2
2011	103	2,9
2012	122	3,4
2013	141	3,9
2014	149	4,1
2015	140	3,9
2016	141	3,9
2017	189	5,2
2018	178	4,9
2019	357	9,9
2020	288	8,0
2021	295	8,2
2022	292	8,1
2023	371	10,3
2024	291	8,1
Totale	3.611	100,0

Dall'andamento delle segnalazioni negli anni, si nota come il numero aumenti progressivamente fino a registrare un picco nel 2019, anno in cui è stata introdotta la piattaforma per la segnalazione online VigiErbe (dicembre 2018). Dal 2020, si è registrata invece una

riduzione del numero delle segnalazioni probabilmente dovuta agli effetti della pandemia da COVID-19; per poi tornare ai valori pre-pandemia a partire dal 2023 (Figura 1 e vedi Tabella 1).

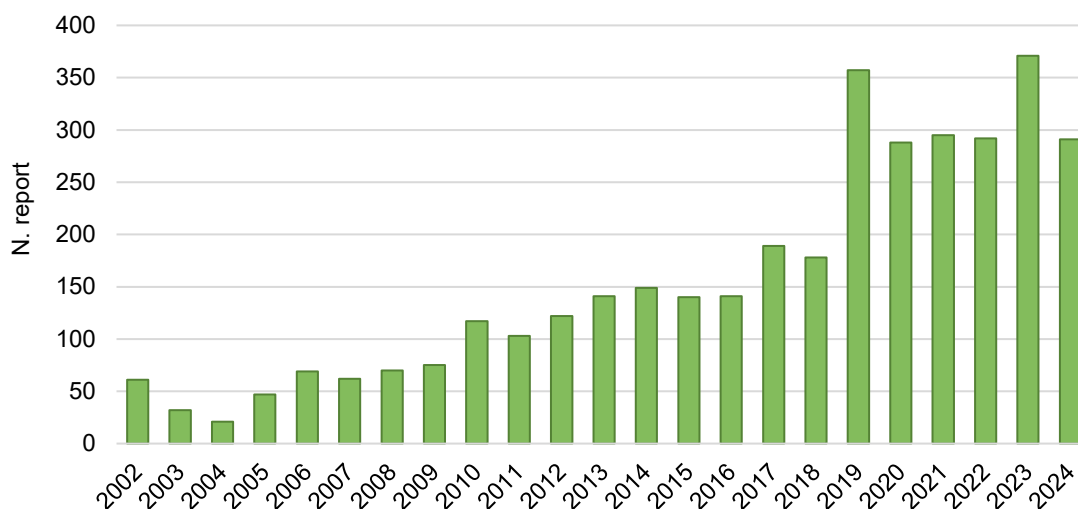


Figura 1. Segnalazioni spontanee di sospette reazioni avverse per anno. Sistema di Fitosorveglianza, Italia 2002-2024

Analizzando la distribuzione delle segnalazioni per sesso si nota come il 61,3% delle segnalazioni riguardava femmine, mentre il 33,5% maschi (nel 5,2% dei casi l'informazione non era disponibile) (Figura 2).

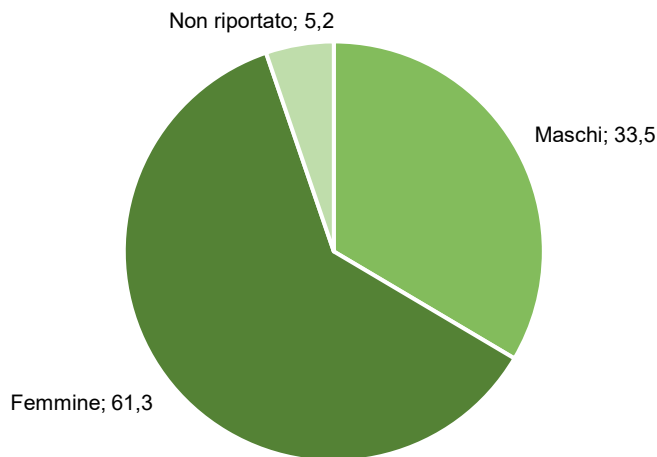


Figura 2. Segnalazioni spontanee di sospette reazioni avverse per sesso. Sistema di Fitosorveglianza, Italia 2002-2024

In generale i prodotti maggiormente indicati nelle segnalazioni sono perlopiù integratori alimentari (57% del totale dei prodotti segnalati), seguiti da farmaci (19% del totale), da prodotti erboristici e altri tipi di prodotti (Figura 3).

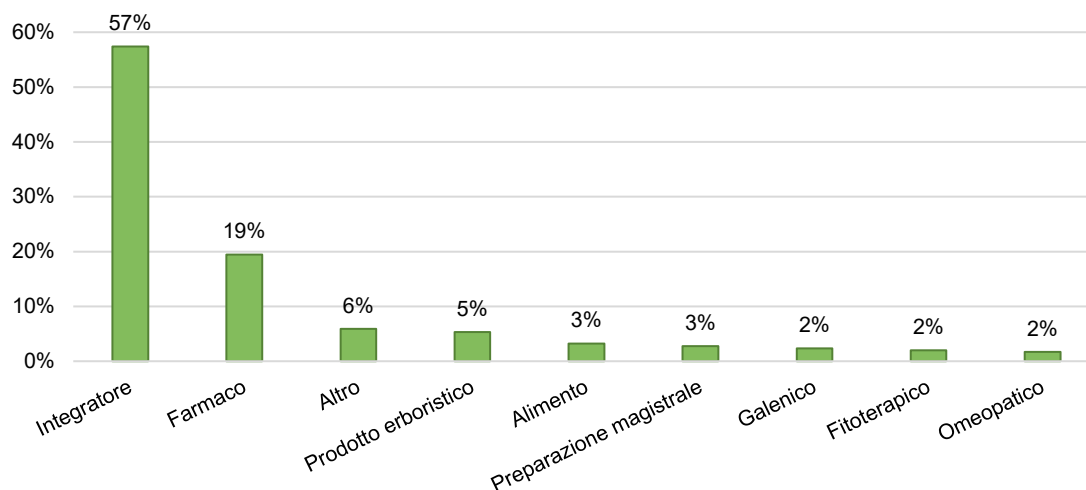


Figura 3. Categoria merceologica di prodotti nelle segnalazioni spontanee di sospette reazioni avverse. Sistema di Fitosorveglianza, Italia 2002-2024

Focalizzando l'attenzione sulle segnalazioni che riportavano almeno un integratore alimentare come prodotto sospetto, si osserva che, nello stesso periodo di osservazione, le segnalazioni siano 2.540, pari cioè al 70% del totale (Tabella 3 e Figura 4); per tale motivo, gli approfondimenti successivi riguarderanno esclusivamente le segnalazioni spontanee di sospette reazioni avverse relative a tali prodotti.

Tabella 3. Segnalazioni spontanee di sospette reazioni avverse a Integratori Alimentari (IA) per anno. Sistema di Fitosorveglianza, Italia 2002-2024

Anno	N. segnalazioni	% (rispetto alle segnalazioni totali per anno)
2002	22	36
2003	9	28
2004	6	29
2005	20	43
2006	34	49
2007	29	47
2008	38	54
2009	55	73
2010	88	75
2011	84	82
2012	81	66
2013	108	77
2014	114	77
2015	102	73
2016	89	63
2017	124	66
2018	113	63
2019	221	62
2020	214	74
2021	230	78
2022	230	79
2023	303	82
2024	226	78
Totale con almeno 1 IA sospetto	2.540	
Totale	3.611	

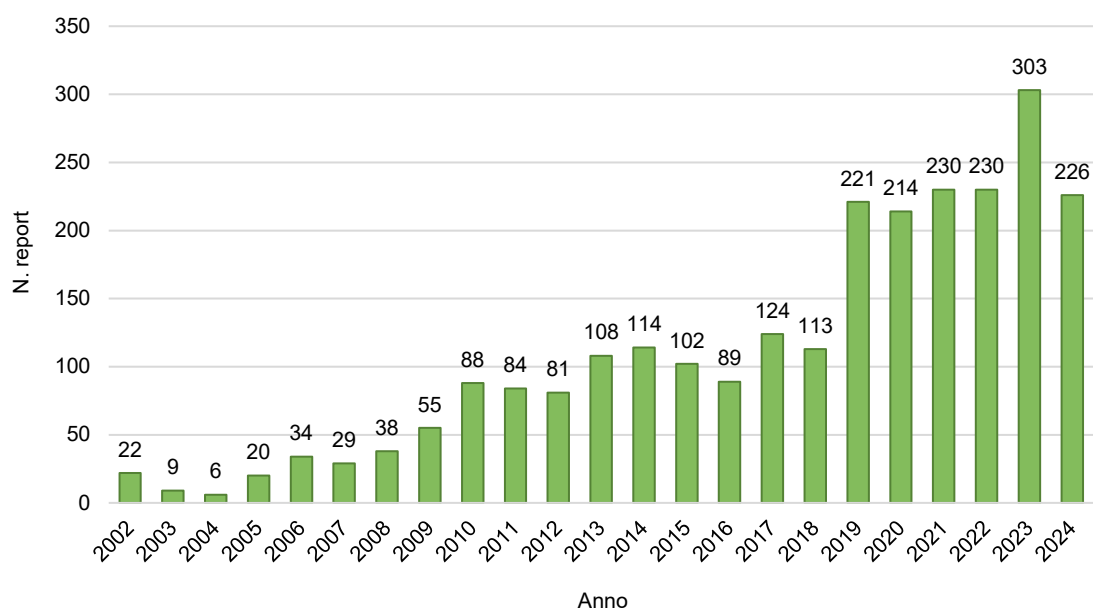


Figura 4. Segnalazioni spontanee di sospette reazioni avverse relative a integratori alimentari per anno. Sistema di Fitosorveglianza, Italia 2002-2024

Nel dettaglio, dalla Tabella 3 si può notare come la percentuale di segnalazioni relative ad integratori alimentari aumenti progressivamente negli anni passando dal 36% nel 2002 all'78% nel 2024 (CAGR, Tasso di crescita annuo composto pari al +26%).

L'età mediana dei soggetti coinvolti nelle segnalazioni di reazioni avverse era di 49 anni (range interquartile 33-65 anni). Le fasce di età maggiormente rappresentate nelle segnalazioni erano gli adulti, in particolare la fascia tra 18 e 64 anni (46,6%) e gli anziani (19,3%); in un quarto delle segnalazioni, tuttavia, non era riportata alcuna informazione sull'età (Tabella 4).

Tabella 4. Segnalazioni spontanee di sospette reazioni avverse relative a integratori alimentari per fascia d'età. Sistema di Fitosorveglianza, Italia 2002-2024

Fascia d'età	N.	%
Neonato (0-30 gg)	8	0,3
Infante (1 mese-2 aa)	64	2,5
Bambino (2-12)	122	4,8
Adolescente 12-17 anni	38	1,5
Adulto 18-64	1.184	46,6
Anziano 65+	491	19,3
Non riportato	633	24,9
Totale	2.540	100,0

Poiché le segnalazioni relative ad integratori alimentari costituiscono la maggior parte di quelle presenti nel sistema di fitosorveglianza, la distribuzione per sesso delle segnalazioni risulta simile a quella precedentemente descritta, con una prevalenza di segnalazioni da parte delle donne, che rappresentano oltre il 60%, mentre gli uomini rappresentano il 33% (Figura 5).

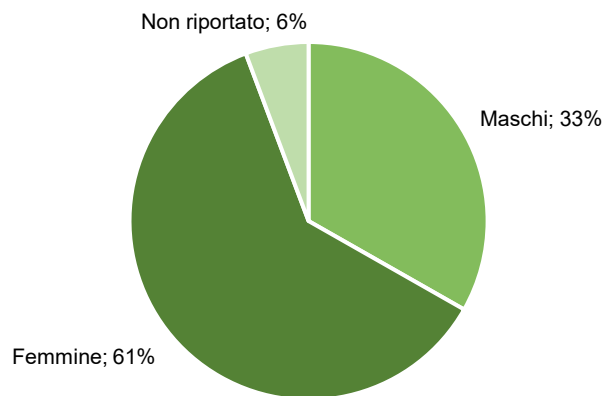
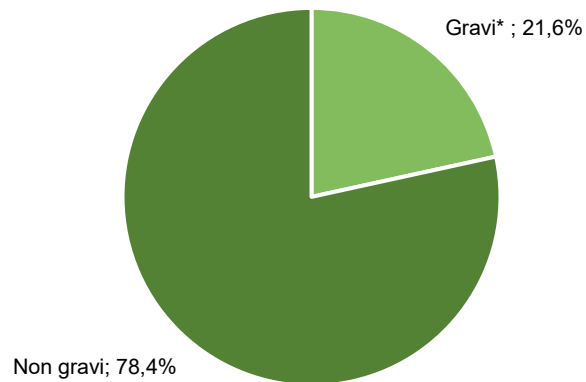


Figura 5. Segnalazioni spontanee di sospette reazioni avverse relative a integratori alimentari per sesso. Sistema di Fitosorveglianza, Italia 2002-2024

Oltre il 78% delle segnalazioni relative ad integratori alimentari riportava reazioni avverse non gravi, mentre circa il 22% riportava reazioni avverse gravi, in particolare riguardanti ospedalizzazioni (Figura 6).



*Segnalazioni con almeno una Reazione Avversa grave

Figura 6. Sospette reazioni avverse relative a integratori alimentari per gravità. Sistema di Fitosorveglianza, Italia 2002-2024

Analizzando la frequenza delle reazioni avverse gravi per sesso, non si osservano differenze significative tra maschi e femmine; tuttavia, emerge come nel primo gruppo esse siano lievemente più frequenti (25% e 21% rispettivamente) (Figura 7).

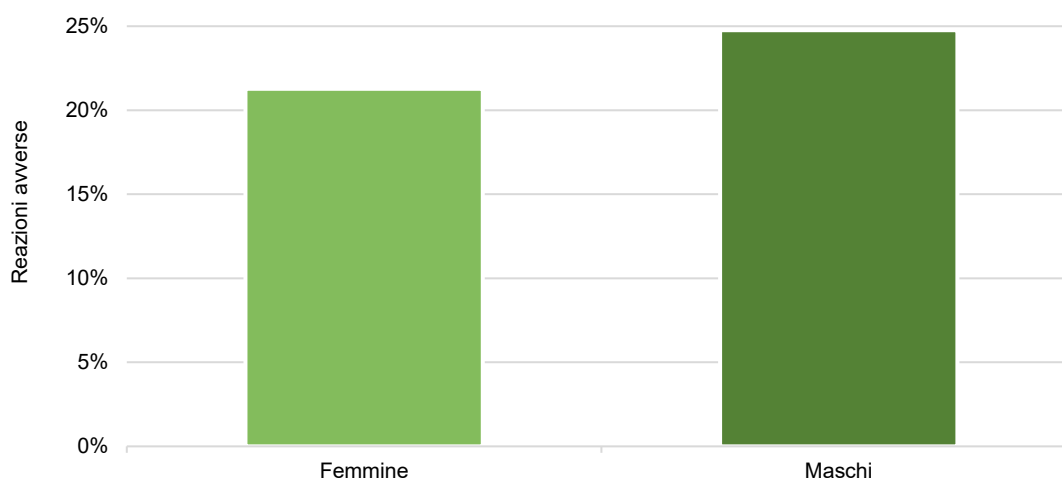


Figura 7. Sospette reazioni avverse gravi relative a integratori alimentari per sesso. Sistema di Fitosorveglianza, Italia 2002-2024

In base alla codifica MedDRA, attribuita ad ogni reazione avversa segnalata, è stato possibile classificare le reazioni in *System Organ Class* (SOC). Dalla Figura 8 emerge come le patologie gastrointestinali siano quelle più frequentemente riportate (26,8%) seguite poi da patologie della cute e del tessuto sottocutaneo (15,3%). Nella maggior parte dei casi, le patologie segnalate risultano meno frequenti nei maschi tutte rispetto alle femmine, ad eccezione dei disturbi psichiatrici (5,7% vs. 3,9%), delle patologie epatobiliari (5,0% vs. 3,6%) e delle patologie renali e urinarie (3,9% vs. 1,3%) e, in misura minore, esami diagnostici e patologie cardiache (Figura 9).

Considerando la suddivisione per gravità delle singole reazioni raggruppate per SOC, le patologie gastrointestinali in quasi la metà dei casi risultano essere non gravi (30,4 vs. 16,1%) (Figura 10). Al contrario, le patologie epatobiliari, renali, respiratorie, e cardiache, sebbene meno frequenti, sono prevalentemente più gravi.

Tra gli *outcome* più frequentemente descritti vi sono “guarito” (43%) o “in guarigione” (12%); tuttavia, nel 35% delle segnalazioni l’informazione non era riportata e in 5 casi era riportato come esito il decesso (Tabella 5). Tutti i casi di decesso sono stati opportunamente analizzati e segnalati al Ministero della Salute.

Per quanto riguarda il tipo di segnalatore oltre il 50% erano professionisti sanitari, il 35% delle segnalazioni provenivano invece da OSA o aziende produttrici e il 13% da comuni cittadini (Tabella 6). Analizzando nel dettaglio la regione di provenienza delle segnalazioni effettuate da professionisti sanitari, è emerso che Lombardia e Toscana rappresentavano rispettivamente il 35% e il 19% delle segnalazioni (Tabella 7), essendo le regioni con una maggior tradizione e sensibilità alla segnalazione di prodotti di origine naturale, seguite da Emilia-Romagna e Veneto (10% e 8% rispettivamente).

Solo nel 34% dei casi erano riportate informazioni circa patologie concomitanti o condizioni predisponenti (Tabella 8); tra le condizioni più frequenti vi erano allergie (25%) e ipertensione (18%) (Figura 11) ma anche difetti alla tiroide, diabete e danni epatici. Nel complesso sono stati riportati 1862 prodotti concomitanti perlopiù farmaci (79% dei prodotti) (Tabella 9).

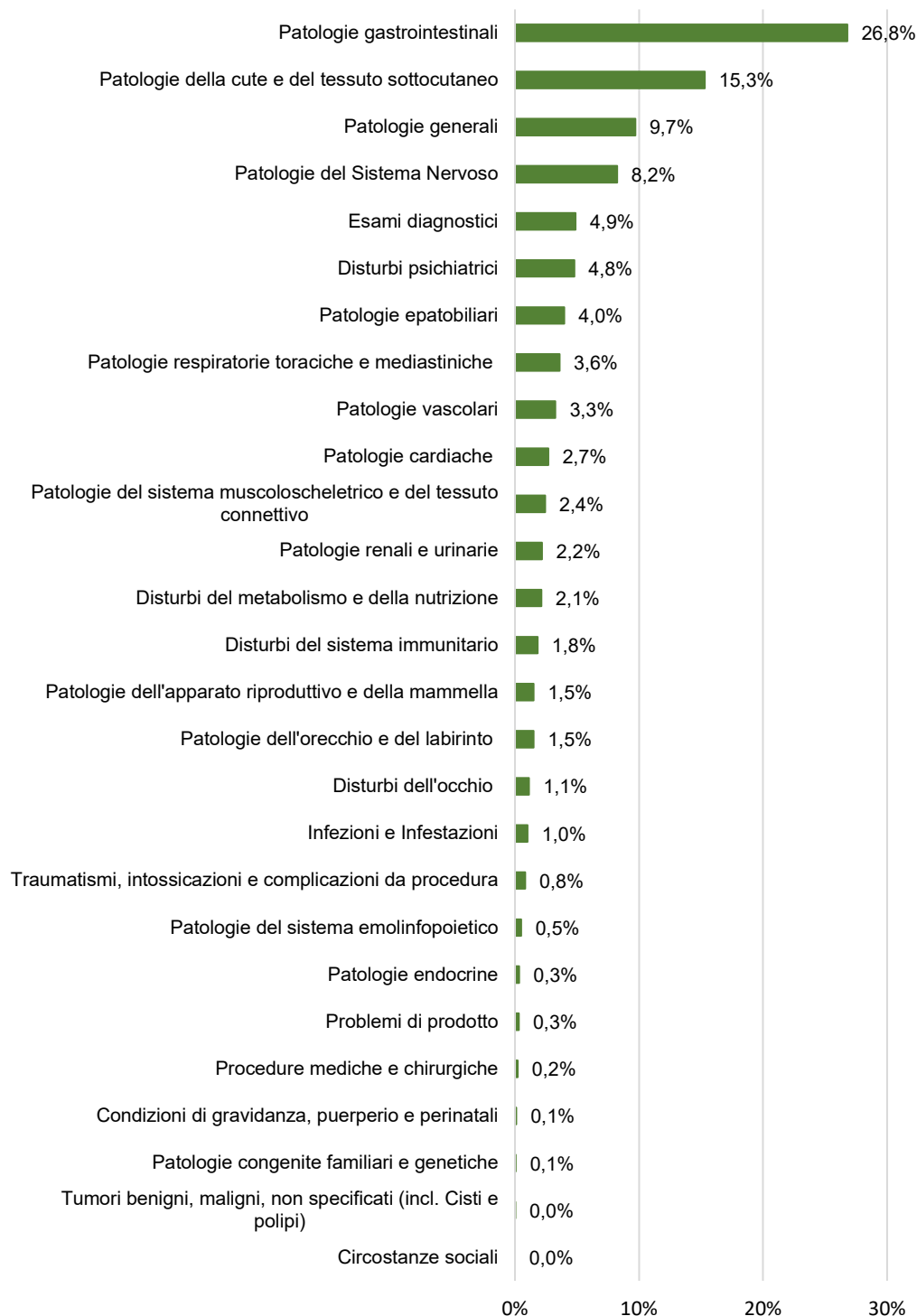


Figura 8. Sospette reazioni avverse ad integratori alimentari per SOC (System Organ Class). Sistema di Fitosorveglianza, Italia 2002-2024

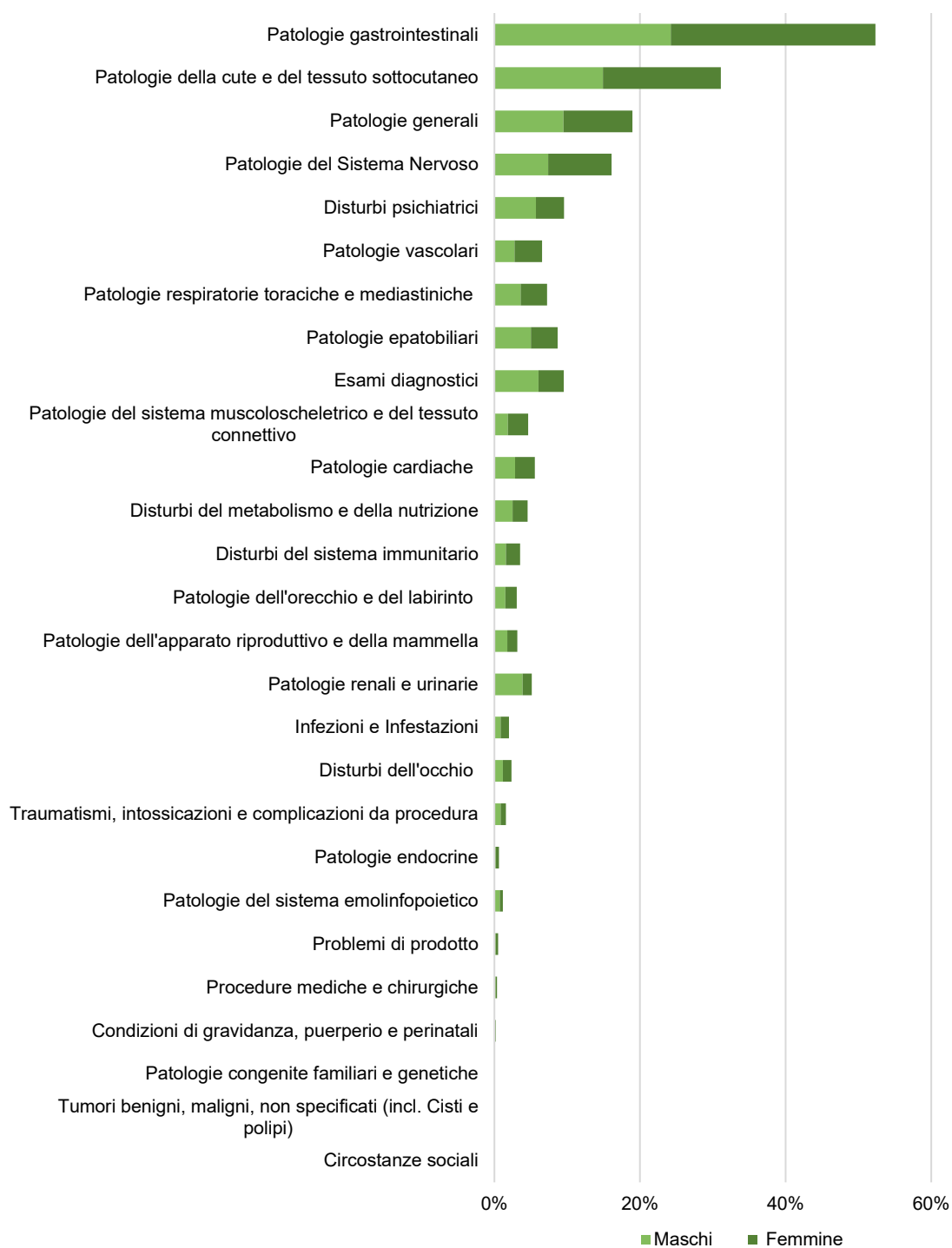


Figura 9. Sospette reazioni avverse ad integratori alimentari per SOC (System Organ Class) e per sesso. Sistema di Fitosorveglianza, Italia 2002-2024

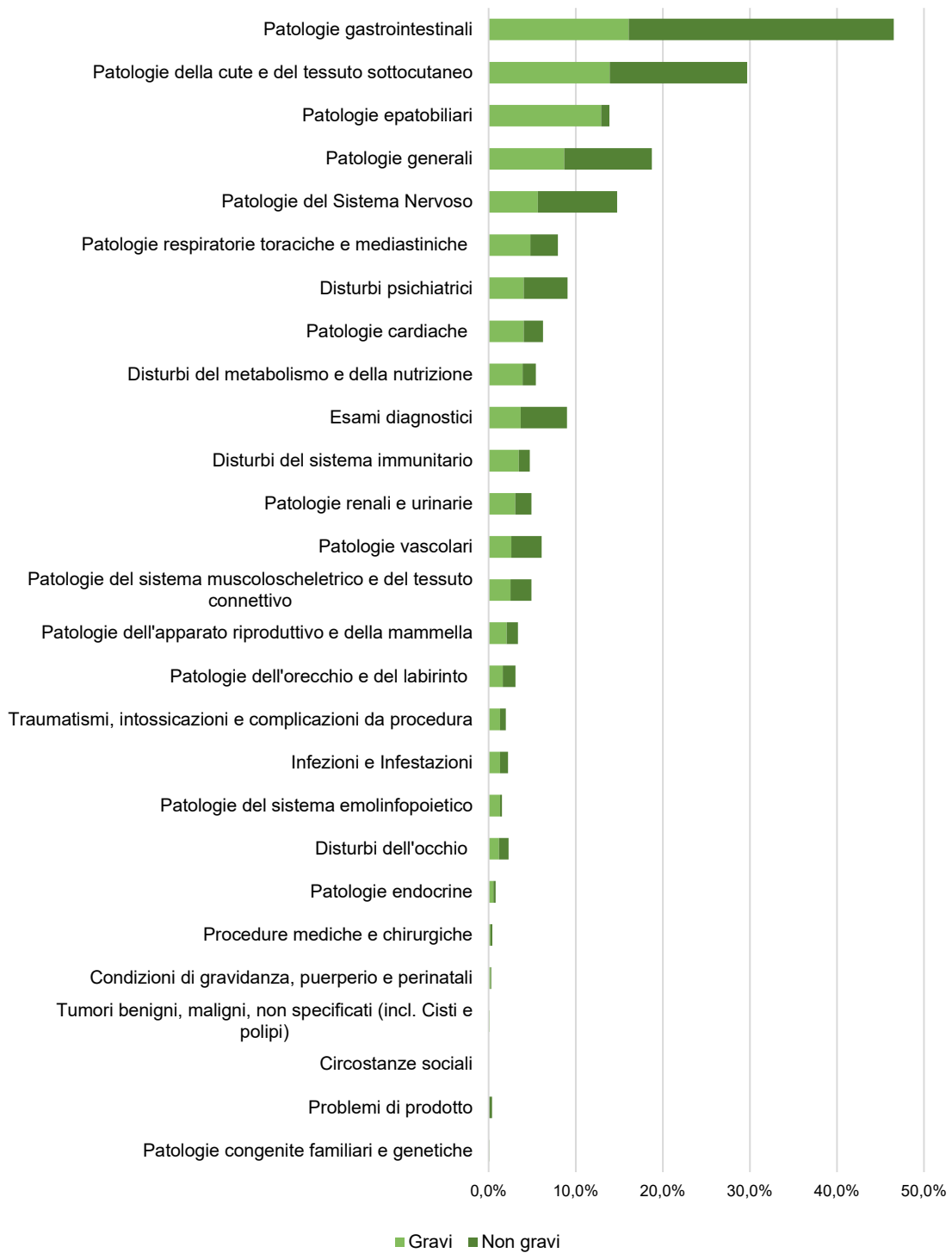


Figura 10. Sospette reazioni avverse ad integratori alimentari per SOC (System Organ Class) e per gravità. Sistema di Fitosorveglianza, Italia 2002-2024

Tabella 5. Esito nelle segnalazioni spontanee di sospette reazioni avverse ad integratori alimentari. Sistema di Fitosorveglianza, Italia 2002-2024

Outcome*	n.	%
Guarito	1.087	43
In guarigione	300	12
Non guarito	199	8
Guarito con complicazioni	64	3
Decesso	5	0
Non noto	906	35
Totale	2.556	100

*per ogni AR, è possibile che una segnalazione abbia più outcome diversi.

Tabella 6. Tipo di segnalatore nelle segnalazioni spontanee di sospette reazioni avverse ad integratori alimentari. Sistema di Fitosorveglianza, Italia 2002-2024

Segnalatore	N.	%
Professionista sanitario	1321	52
OSA/azienda	888	35
Cittadino	331	13
Totale	2.540	100

Tabella 7. Professionisti sanitari per Regione di provenienza nelle segnalazioni spontanee di sospette reazioni avverse ad integratori alimentari. Sistema di Fitosorveglianza, Italia 2002-2024

Regione	N.	%
Lombardia	467	35
Toscana	249	19
Emilia-Romagna	127	10
Veneto	110	8
Piemonte	60	5
Lazio	58	4
Sicilia	51	4
Puglia	35	3
Campania	27	2
Friuli VG	26	2
Liguria	22	2
Marche	17	1
Sardegna	13	1
Calabria	12	1
Umbria	12	1
PA Trento	12	1
Abruzzo	8	1
PA Bolzano	8	1
Basilicata	7	1
Totale	1321	100

Tabella 8. Condizioni o patologie concomitanti indicate nelle segnalazioni spontanee di sospette reazioni avverse ad integratori alimentari. Sistema di Fitosorveglianza, Italia 2002-2024 (2002-2024)

Informazioni	N.	%
Sì (almeno 1)	859	34
Non Riportato	1.604	66
Totale	2.540	100

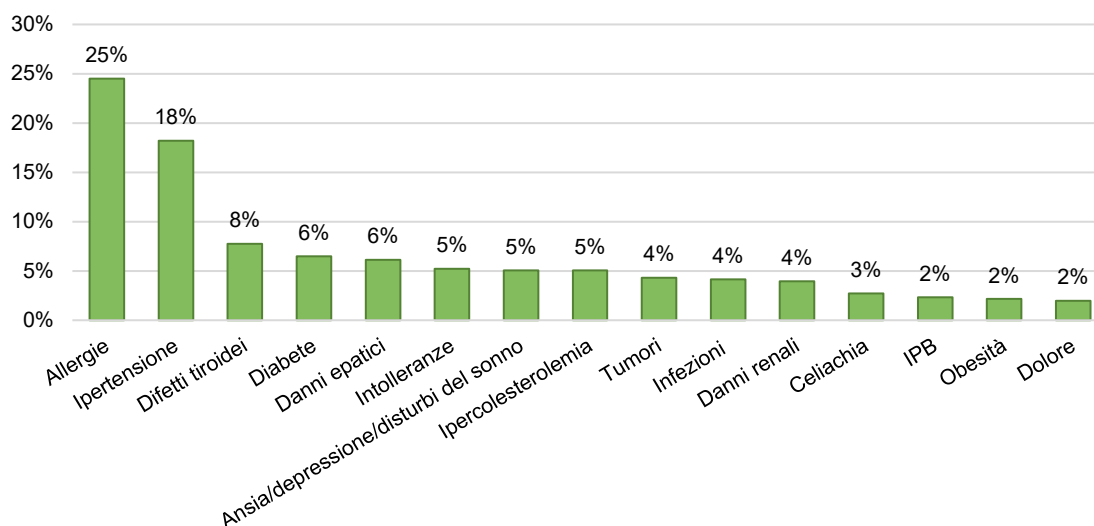
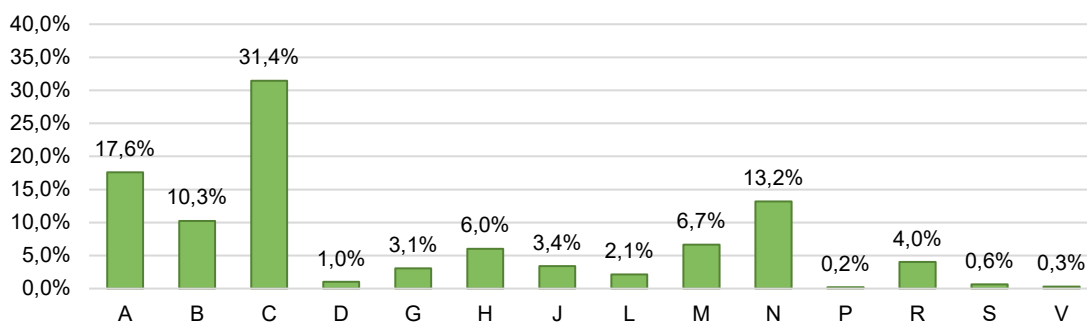


Figura 11. Patologie concomitanti più frequenti nelle segnalazioni spontanee di sospette reazioni avverse ad integratori alimentari. Sistema di Fitosorveglianza, Italia 2002-2024

Tabella 9. Informazioni sui prodotti concomitanti nelle segnalazioni spontanee di sospette reazioni avverse ad integratori alimentari. Sistema di Fitosorveglianza, Italia 2002-2024

Tipo di prodotto	N.
Farmaco	1466
Integratore	316
Altro	26
Prodotto erboristico	26
Omeopatico	13
Fitoterapico	9
Alimento	4
Galenico	2
Preparazione magistrale	0

Ove possibile, ogni principio attivo presente in un prodotto medicinale riportato nella segnalazione è stato codificato secondo la classificazione per ATC della WHO (https://atcddd.fhi.no/atc_ddd_index/). Dai risultati emerge, in accordo con le informazioni sulle condizioni concomitanti, che i farmaci maggiormente utilizzati in concomitanza con gli integratori alimentari appartengono alla categoria dei farmaci per il sistema cardiocircolatorio (ATC C; 31,4%), seguiti da quelli per diabete e disturbi del metabolismo (ATC A; 17,6%) (Figura 12).



A – Apparato gastrointestinale e metabolismo	H – Ormoni (esclusi ormoni sessuali e insulina)	N – Sistema Nervoso Centrale
B – Sangue e organi emopoietici	J – Antimicrobici per uso sistemico	P – Antiparassitari, insetticidi e repellenti
C – Sistema cardiovascolare	L – Antineoplastici e immunomodulatori	R – Sistema respiratorio
G – Genito-urinario e ormoni sessuali	M – Sistema muscolo-scheletrico	S – Organi di senso
		V – Vari

Figura 12. Classificazione per ATC I livello dei farmaci indicati nelle segnalazioni spontanee di sospette reazioni avverse ad integratori alimentari. Sistema di Fitosorveglianza, Italia 2002-2024 (2002-2024)

Infine, dalle segnalazioni è stato possibile anche ricavare informazioni utili circa il motivo d’uso dei prodotti segnalati. Dalla Figura 13 emerge come vi siano differenze tra maschi (verde scuro) e femmine (verde chiaro) per le finalità d’impiego. In particolare, i maschi sembrano maggiormente dediti ad utilizzare prodotti per aumentare le performance fisiche, per l’ipertensione, il reflusso gastroesofageo e per tosse asma o allergie, mentre le femmine hanno utilizzato tali prodotti maggiormente per il benessere di capelli, pelle e unghie, infezioni (tra cui cistiti) e per finalità dimagrante.

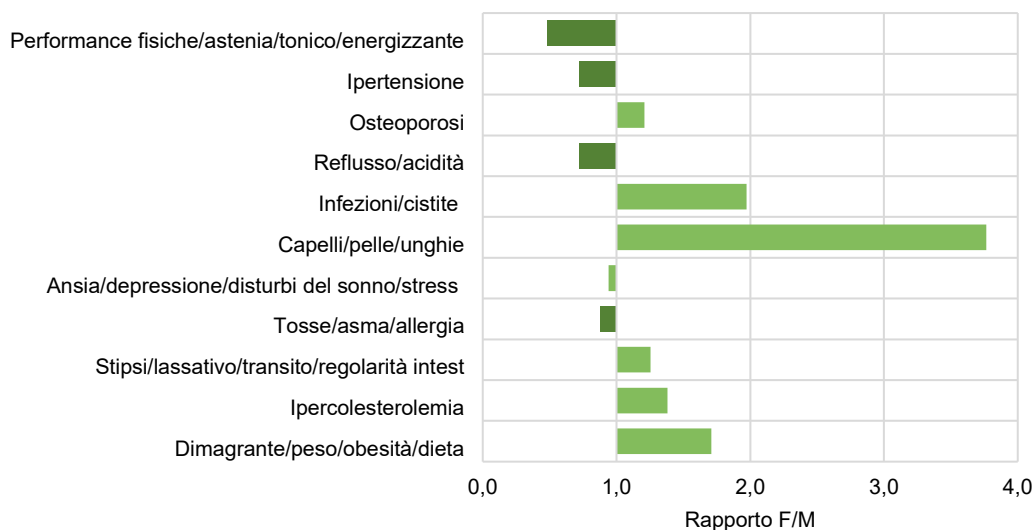


Figura 13. Motivi d’uso più frequentemente riportati nelle segnalazioni spontanee di sospette reazioni avverse ad integratori alimentari. Sistema di Fitosorveglianza, Italia 2002-2024

Produzione scientifica e attività formative dal 2002 ad oggi

Le attività svolte nell'ambito del Sistema di Fitosorveglianza hanno portato alla pubblicazione di 37 articoli scientifici su riviste internazionali *peer-review* (Figura 14).

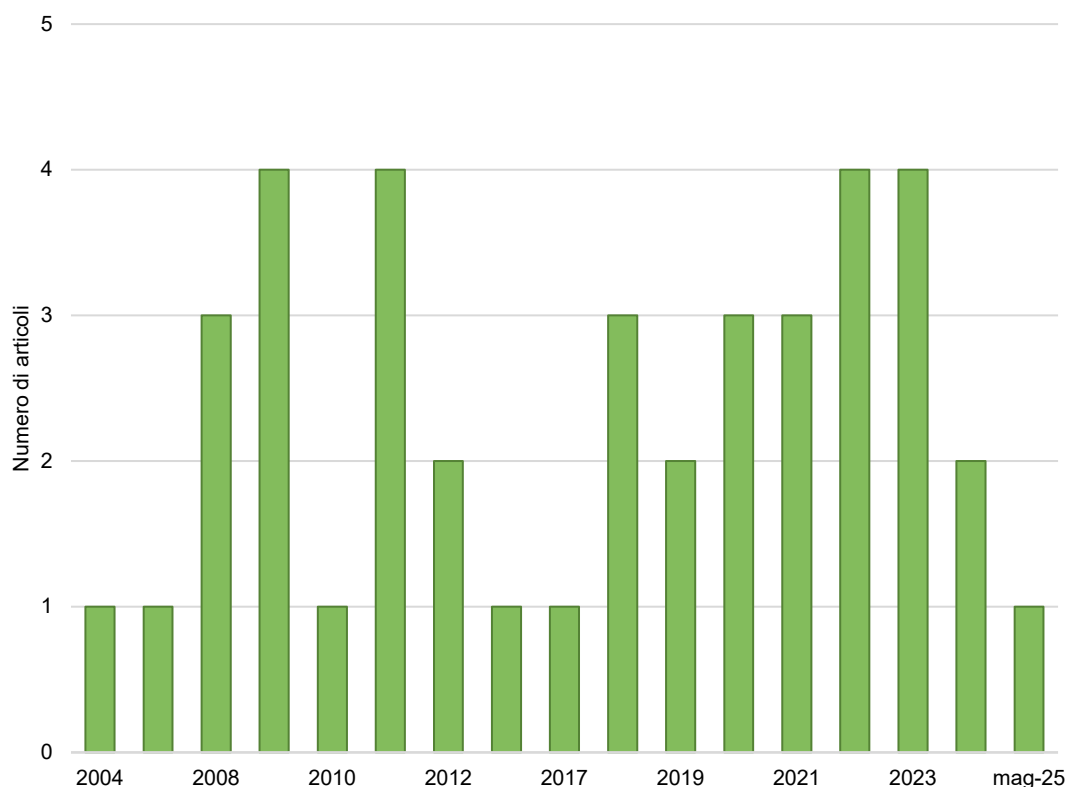


Figura 14. Pubblicazioni scientifiche prodotte dall'analisi delle segnalazioni spontanee di reazioni avverse. Sistema di Fitosorveglianza, Italia 2002-2025

Gli approfondimenti sono stati svolti grazie a collaborazioni instaurate con centri nazionali e internazionali (Tabella 10, Figura 15) coinvolgendo un totale di 147 ricercatori provenienti da diversi Paesi europei.

Le tematiche indagate sono state diverse e orientate dalla tipologia e numerosità delle segnalazioni raccolte. Nella Tabella 11, sono riportate le pubblicazioni scientifiche prodotte mettendo in evidenza la problematica investigata e la tipologia di prodotti/ingredienti considerati sospetti.

La maggior parte delle pubblicazioni si è concentrata su una valutazione ampia degli eventi avversi legati all'uso di prodotti di origine naturale (n. 19), trattando il tema in modo generale. Queste sono state seguite da pubblicazioni più specifiche sull'epatotossicità (n. 10) e sull'importanza dei sistemi di vigilanza (n. 3) per l'individuazione di segnali di allarme. Le restanti pubblicazioni (n. 8) si sono focalizzate su problematiche specifiche, come il rischio di cancro coloretale, l'acquisto online, l'ipervitaminosi, l'ipotensione e la bradicardia, lo shock ipovolemico, le interazioni con anticoagulanti, le miopatie e la rabdomiolisi (Figura 16).

Tabella 10. Centri di ricerca coinvolti nell'analisi delle segnalazioni spontanee di reazioni avverse. Sistema di Fitosorveglianza, Italia 2002-2025

Centro	Nazione	Numero di pubblicazioni
Agenzia francese per la salute e la sicurezza alimentare, ambientale e sul lavoro, ANSES	Francia	2
Agenzia Regionale per i Servizi Sanitari della Toscana, Unità Epidemiologica (Firenze)	Italia	2
Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA)	Italia	11
Autorità olandese per la sicurezza dei prodotti alimentari e di consumo (NVWA)	Paesi Bassi	1
Autorità per gli standard economici e di sicurezza alimentare (ASAE)	Portogallo	1
Centro di ricerca per le bioscienze e le tecnologie sanitarie dell'Università Lusofona	Portogallo	1
Centro Antiveneni Ospedale Niguarda	Italia	11
Centro di Farmacovigilanza, Azienda USL Toscana Centro (Firenze)	Italia	5
Centro di Orientamento Educativo (Barzio)	Italia	2
Centro per la Salute, la Nutrizione e l'Alimentazione dell'Istituto Nazionale di Sanità Pubblica di Praga	Repubblica Ceca	1
Direzione della Nutrizione e dei Servizi Alimentari, Direzione Generale dell'Alimentazione e della Veterinaria (DGAV) di Lisbona	Portogallo	1
Facoltà di Medicina di Novi Sad	Serbia	1
Fondazione Enrico ed Enrica Sovena	Italia	1
Istituto di sicurezza alimentare, salute animale e ambiente "BIOR" di Riga	Lettonia	1
Istituto Nazionale Croato di Sanità Pubblica	Croazia	1
Istituto Nazionale dell'Alimentazione, Università Tecnica della Danimarca	Danimarca	1
Istituto nazionale di sanità pubblica	Slovenia	2
Istituto Zooprofilattico Sperimentale del Lazio e della Toscana	Italia	1
Istituto Zooprofilattico Sperimentale della Lombardia e della Emilia-Romagna	Italia	1
Laboratorio di Sanità Pubblica, Dipartimento di Prevenzione, Azienda Sanitaria Locale (Firenze)	Italia	1
Nuovo Ospedale "Santo Stefano", Prato	Italia	1
NiCiTeS, Istituto Politecnico di Lusofonia	Portogallo	1
Ospedale Civile di Lanciano	Italia	1
Ospedale di Sapri (ASL SA/3)	Italia	1
Ospedale Gallarate	Italia	1
Ospedale Generale Le Scotte (Siena)	Italia	1
Ospedale San Giuseppe (Empoli)	Italia	7
Ospedale Spedali Civili di Brescia	Italia	1
Ospedale Universitario Careggi (Firenze)	Italia	11
Ospedale Volterra (Pisa)	Italia	1
Servizio pubblico federale Salute, Sicurezza della catena alimentare e Ambiente di Bruxelles	Belgio	1
Società Italiana di Omeopatia (Modena)	Italia	2
Università Cattolica del Sacro Cuore di Roma	Italia	1
Università degli Studi di Milano	Italia	1
Università di Bologna	Italia	6
Università di Firenze	Italia	16
Università di Messina	Italia	1
Università di Torino	Italia	1
Università di Verona	Italia	6
Università Sapienza di Roma	Italia	22
Uppsala Monitoring Center	Svezia	1
Zadig Editore Scientifico, Milano	Italia	1

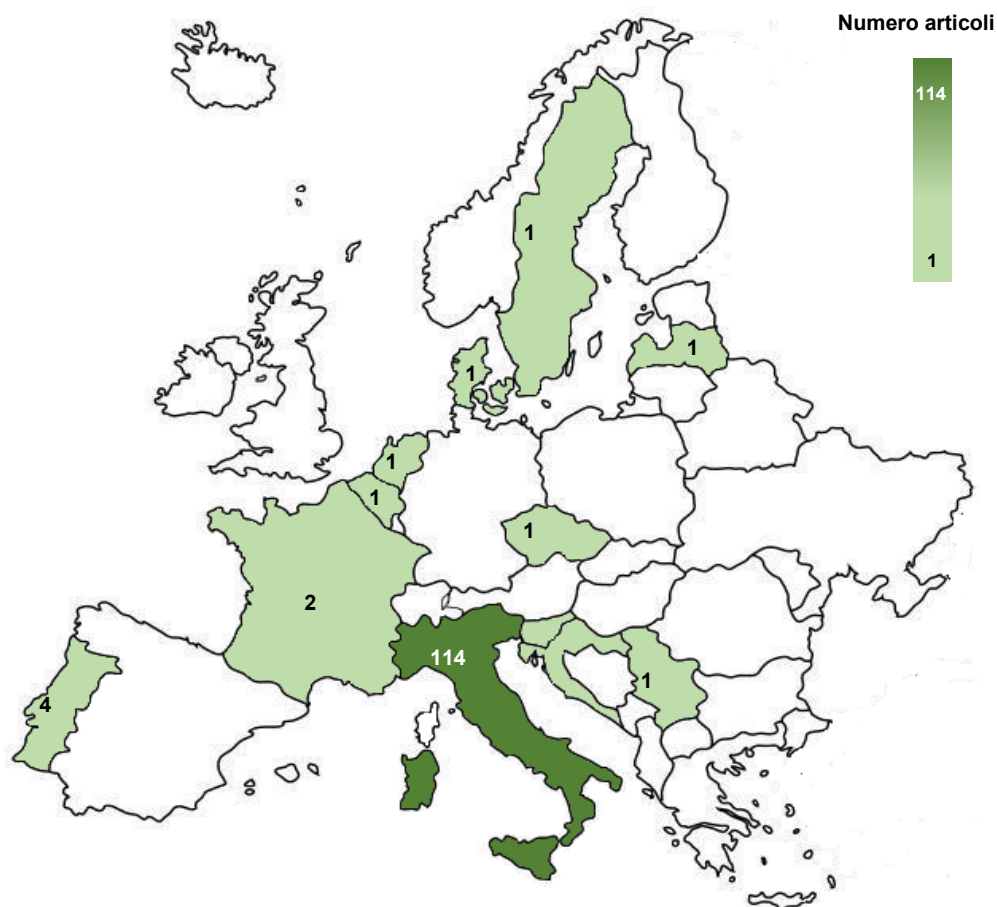


Figura 15. Centri di ricerca coinvolti nell'analisi delle segnalazioni spontanee di reazioni avverse. Sistema di Fitosorveglianza, Italia 2002-2025

Tabella 11. Eventi avversi e ingredienti analizzati a partire dalle segnalazioni spontanee di reazioni avverse. Sistema di Fitosorveglianza, Italia 2002-2025

Quesito investigato	Categoria di prodotti o ingredienti sospetti	Riferimento
Rabdomiolisi	<i>Commiphora mukul</i> Hook	Bianchi <i>et al.</i> , 2004
Eventi avversi	Preparati erboristici e integratori alimentari	Menniti-Ippolito <i>et al.</i> , 2005
Eventi avversi	Prodotti naturali	Menniti-Ippolito <i>et al.</i> , 2008a
Eventi avversi	Propoli	Menniti-Ippolito <i>et al.</i> , 2008b
Miopatie	Riso rosso fermentato, liquirizia	Lapi <i>et al.</i> , 2008
Epatotossicità	Tè verde	Mazzanti <i>et al.</i> , 2009a
Epatotossicità	<i>Chelidonium majus</i> L.	Moro <i>et al.</i> , 2009
Epatotossicità	<i>Cimicifuga racemosa</i>	Vannacci <i>et al.</i> , 2009
Epatotossicità	<i>Chelidonium majus</i> L.	Mazzanti <i>et al.</i> , 2009b
Epatotossicità	<i>Serenoa repens</i> (Bar.) Small	Lapi <i>et al.</i> , 2010
Eventi avversi	Prodotti naturali per il controllo del peso corporeo	Vitalone <i>et al.</i> , 2011

Quesito investigato	Categoria di prodotti o ingredienti sospetti	Riferimento
Interazioni con anticoagulanti	Prodotti naturali	Paoletti <i>et al.</i> , 2011
Epatotossicità	<i>Teucrium chamaedrys</i> L.	Gori <i>et al.</i> , 2011
Shock ipovolemico	Sciropo a base di erbe contenente <i>Filipendula ulmaria</i> (L.) Maxim. e <i>Salix</i> spp.	Moro <i>et al.</i> , 2011
Ipotensione e bradicardia	Olivis (<i>Olea europea</i> L., <i>Crataegus oxyacantha</i> L., <i>Fumaria officinalis</i> L., <i>Capsella bursa pastoris</i> L.) sofisticato con <i>Rauwolfia</i> spp.	Gallo <i>et al.</i> , 2012
Eventi avversi	Integratori a base di preparati vegetali impiegati per la stipsi	Vitalone <i>et al.</i> , 2012
Ipervitaminosi D, ipercalcemia, insufficienza renale	Integratore MerluzzoVis (SerVis SRL®)	Benemei <i>et al.</i> , 2013
Eventi avversi	Riso rosso fermentato	Mazzanti <i>et al.</i> , 2017
Vendita online di prodotti contenenti specie botaniche cancerogene per l'uomo	<i>Aristolochia</i> spp.	Maggini <i>et al.</i> , 2018
Eventi avversi	Riso rosso fermentato	Raschi <i>et al.</i> , 2018
Epatotossicità	<i>Garcinia cambogia</i> Desf.	Crescioli <i>et al.</i> , 2018
Eventi avversi nei bambini	Prodotti naturali	Lombardi <i>et al.</i> , 2019
Eventi avversi	Prodotti naturali per il controllo del peso corporeo	Mazzanti <i>et al.</i> , 2019
Epatotossicità	<i>Curcuma longa</i> L.	Menniti-Ippolito <i>et al.</i> , 2020
Eventi avversi	Cannabis ad uso medico	Crescioli <i>et al.</i> , 2020
Importanza delle segnalazioni spontanee	Integratori alimentari	Gatti <i>et al.</i> , 2020
Eventi avversi	Acido α -lipoico	Gatti <i>et al.</i> , 2021
Epatotossicità	<i>Curcuma longa</i> L.	Lombardi <i>et al.</i> , 2021
Eventi avversi	Integratori impiegati per aumentare le performance psico-fisiche	Ippoliti <i>et al.</i> , 2021
Eventi avversi	Integratori a base di preparati vegetali impiegati per la stipsi	Lombardi <i>et al.</i> , 2022a
Necessità di armonizzazione europea della nutrivigilanza		Vo Van Regnault <i>et al.</i> , 2022
Rischio di cancro coloretale	Lassativi antrachinonici	Lombardi <i>et al.</i> , 2022b
Eventi avversi	Integratori alimentari impiegati per le dislipidemie	Allkanjari <i>et al.</i> , 2022
Importanza dei sistemi di nutrivigilanza per rapida identificazione problemi di sicurezza	Integratori alimentari	Menniti-Ippolito <i>et al.</i> , 2023
Eventi avversi	Vitamina D	Maggini <i>et al.</i> , 2023
Epatotossicità	<i>Garcinia cambogia</i> Desf.	Di Giacomo <i>et al.</i> , 2023
Eventi avversi	<i>Serenoa repens</i> (Bar.) Small	Crescioli <i>et al.</i> , 2023
Eventi avversi	Prodotti dell'alveare	Ippoliti <i>et al.</i> , 2024a
Eventi avversi	Integratori alimentari acquistati online	Ippoliti <i>et al.</i> , 2024b
Eventi avversi	<i>Withania somnifera</i> (L.) Dunal	Ippoliti <i>et al.</i> , 2025

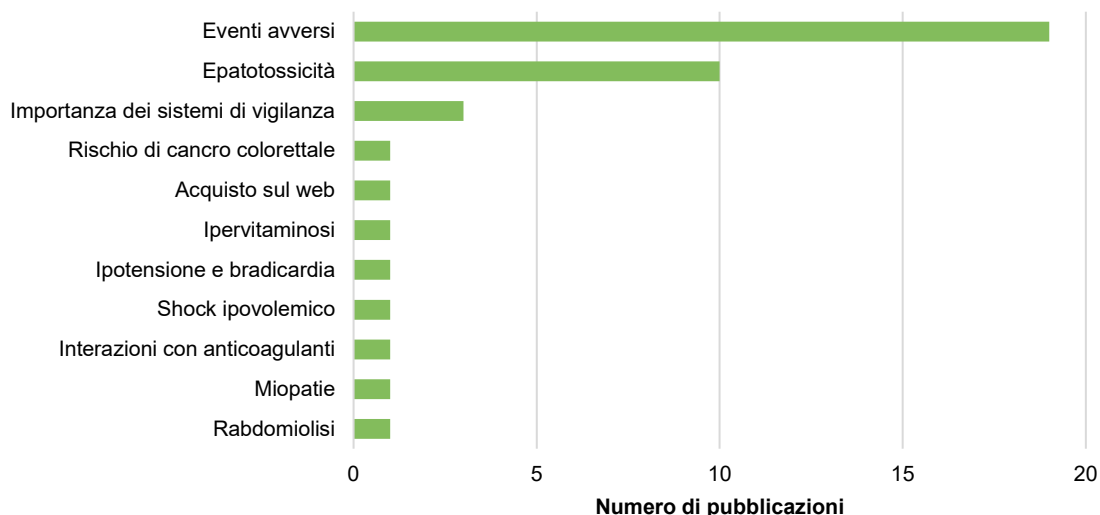


Figura 16. Eventi avversi e ingredienti analizzati a partire dalle segnalazioni spontanee di reazioni avverse. Sistema di Fitosorveglianza, Italia 2002-2025

Tra le pubblicazioni che indagavano in generale gli eventi avversi a prodotti naturali, due approfondimenti erano relativi agli integratori per perdere peso o associati a diete dimagranti, spesso impiegati da una fascia di popolazione vulnerabile (Vitalone *et al.*, 2011; Mazzanti *et al.*, 2019). Dal 2002 al 2017, sono pervenute al sistema 112 segnalazioni di sospette reazioni avverse che coinvolgevano maggiormente le donne e che si verificavano principalmente a carico del sistema cardiovascolare, della pelle, del sistema gastrointestinale, del sistema nervoso centrale e del fegato. Tra questi, ricordiamo il caso di una donna di 34 anni ospedalizzata per vomito incoercibile (più di 20 episodi) dopo ingestione del prodotto dimagrante “*Max Muscle/Extreme Therm X*”, acquistato sul web e che conteneva diversi ingredienti di origine vegetale, tra cui il *Citrus aurantium*. La donna aveva assunto 8 compresse dell’integratore in un’unica somministrazione, su consiglio di un amico, sebbene la dose raccomandata in etichetta fosse di 1 o 2 compresse da assumere 1-3 volte al giorno. L’episodio si era verificato nuovamente a distanza di molti mesi a seguito di riassunzione del prodotto. È stata, quindi, effettuata un’indagine analitica sull’integratore per valutarne la conformità. In particolare, è stato verificato il quantitativo di sinefrina e octopamina presenti in una capsula di prodotto. Infatti, in accordo con le linee guida ministeriali (Ministero della Salute, 2018b), la titolazione in sinefrina deve essere indicata in etichetta e il suo apporto massimo non deve superare i 30 mg/die, corrispondenti a circa 800 mg di *Citrus aurantium* titolato al 4% in sinefrina. Inoltre, l’apporto massimo di octopamina, come indice della presenza naturale di altre amine, non deve superare 1/8 di quello della sinefrina. L’attività analitica ha permesso di evidenziare che il contenuto di sinefrina per capsula era pari a 44,1 mg, quindi superiore al limite consentito; inoltre, l’octopamina era assente (Figura 17).

Pertanto, il prodotto conteneva una materia prima non correttamente standardizzata oppure modificata volontariamente per aumentare il titolo in sinefrina. Inoltre, il prodotto era stato impiegato dalla donna in maniera impropria, avendo assunto una dose superiore a quella consigliata. Considerando, quindi, l’uso improprio del prodotto, l’insorgenza acuta della reazione avversa (<4 ore), il *rechallenge* positivo e il contenuto in sinefrina superiore ai limiti consentiti, la relazione causale è stata valutata come certa. Tali risultati suggeriscono, pertanto, la massima cautela nell’impiego degli integratori per perdere peso, non soltanto in considerazione delle sospette reazioni avverse ma anche delle scarse evidenze cliniche a supporto della loro efficacia.

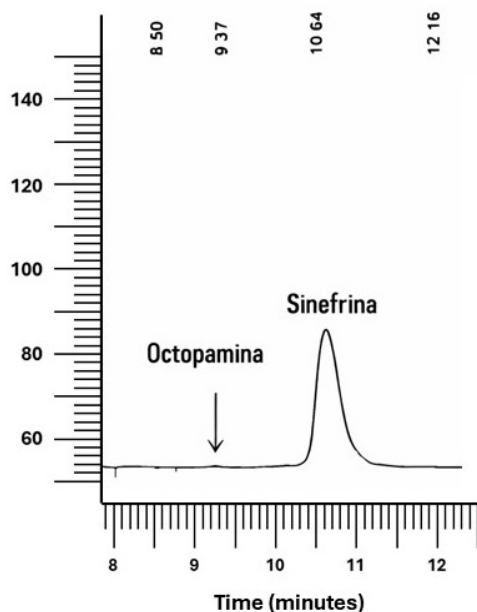


Figura 17. Risultato di un'analisi HPLC (*High-performance liquid chromatography*) di una compressa di integratore “sospetto” di aver causato una reazione avversa segnalata (Max Muscle/Extreme Therm X). Sistema di Fitosorveglianza, Italia 2002-2025

In un altro caso, un integratore multicomponente contenente *Usnea barbata*, impiegato per il controllo del peso in associazione con altri integratori alimentari, aveva determinato l'insorgenza di un'epatite fulminante in una donna di 42 anni. Tra i diversi fitocostituenti presenti nell'*Usnea barbata*, l'acido usnico è ritenuto responsabile dell'azione dimagrante; tuttavia, in letteratura, sono stati riportati casi di epatotossicità associati a tale composto (Kwong & Wang, 2020). Sull'etichetta del prodotto era riportata la quantità di estratto secco di usnea (27,5 g per 100g di prodotto) ma non il titolo del principio attivo. Sono stati quindi effettuati degli accertamenti analitici per valutare il contenuto in acido usnico e berberina, per la quale è stato ipotizzato un potenziamento degli effetti epatotossici dell'acido usnico. Sulla base dei risultati ottenuti e della dose di assunzione riportata in etichetta sono state ricavate le seguenti dosi di assunzione giornaliera:

- acido usnico 30 mg/die, quantitativo 10 volte inferiore alla dose che ha scatenato epatiti acute nei casi riportati in letteratura;
- berberina 320 mg/die, quantitativo inferiore al livello di sicurezza indicato dal Ministero della Salute pari a 500 mg/die).

È stata anche valutata la presenza di metalli pesanti e aflatossina B1, per i loro noti effetti epatotossici, risultati però assenti. In questo esempio, a differenza del precedente, non è stato possibile stabilire una correlazione tra l'effetto avverso e il preparato assunto; tuttavia, il Ministero della Salute sulla base della relazione dell'ISS e del comitato scientifico del Sistema di Fitosorveglianza, ha provveduto ad aggiornare l'Allegato 1 dell'elenco delle sostanze e preparati vegetali ammessi negli integratori alimentari con la seguente nota: “Non è ammesso l'uso dell'acido usnico puro. La titolazione in acido usnico non deve superare il 3%. L'apporto massimo con le quantità di assunzione giornaliera non deve superare 30 mg”.

Alcuni approfondimenti sono stati effettuati relativamente a reazioni avverse associate con l'impiego di integratori a base di riso rosso fermentato, un rimedio della medicina tradizionale cinese, largamente utilizzato nei Paesi occidentali per i suoi effetti ipolipidemizzanti. Esso è

ottenuto dalla fermentazione del riso comune (*Oryza sativa* L.) con un fungo alimentare, il *Monascus purpureus*. Il processo di fermentazione porta alla formazione del pigmento naturale che dà il caratteristico colore rosso al riso e delle monacoline, il 90% delle quali è rappresentato dalla monacolina K. Questa sostanza è caratterizzata da una struttura chimica identica alla lovastatina, un farmaco ipocolesterolemizzante con un profilo di rischio ben noto; inoltre, analogamente al farmaco di sintesi, è in grado di indurre effetti ipocolesterolemizzanti attraverso l'inibizione dell'enzima idrossimetilglutaril-CoA reductasi, importante per la sintesi del colesterolo. Degno di nota, gli integratori a base di riso rosso fermentato sono spesso consigliati a pazienti intolleranti alle statine, sebbene non siano stati condotti studi che ne testino il profilo di sicurezza rispetto a questa classe di farmaci. La valutazione delle segnalazioni pervenute al Sistema Italiano di Fitosorveglianza ha permesso di evidenziare un profilo di rischio del riso rosso fermentato, in termini qualitativi, sovrapponibile a quello delle statine sintetiche. Infatti, tra le reazioni segnalate erano presenti mialgie, aumenti della creatin-fosfochinasi, rabdomiolisi, danno epatico, disturbi gastrointestinali e reazioni cutanee, ossia le stesse reazioni avverse che sono documentate per le statine (Mazzanti *et al.*, 2017; Allkanjari *et al.*, 2022).

Tra le categorie di prodotti valutate dal Sistema di Fitosorveglianza sono presenti anche gli integratori impiegati a scopo lassativo. Dal 2002 ad oggi, il sistema ha raccolto 42 segnalazioni relative a disturbi gastrointestinali, malattie dermatologiche, reazioni epatobiliari e altre reazioni, tra cui squilibrio elettrolitico, fibrillazione atriale, shock anafilattico, riduzione dell'efficacia della terapia anticoagulante, rabdomiolisi. Le reazioni erano gravi in più del 50% dei casi. L'analisi ha mostrato che i soggetti assumevano spesso dosaggi superiori a quelli raccomandati in etichetta e per un periodo di tempo prolungato (fino a 10 anni). Inoltre, i prodotti vegetali associati alle sospette reazioni avverse contenevano per lo più derivati antrachinonici, consigliati per il trattamento della stipsi acuta e non cronica (Vitalone *et al.*, 2012; Lombardi *et al.*, 2022). Pertanto, tali risultati mettono in evidenza la necessità di aumentare la consapevolezza della popolazione e di allertare gli operatori sanitari sui rischi per la salute associati all'uso dei lassativi, soprattutto quelli contenenti derivati antrachinonici. Infine, un'ulteriore riflessione riguarda il rischio associato all'uso improprio o all'abuso di lassativi contenenti antrachinoni, che possono determinare l'insorgenza di reazioni avverse in realtà prevenibili.

Alcuni approfondimenti sono stati effettuati sulle segnalazioni di reazioni avverse associate all'uso di propoli e altri derivati delle api (Menniti-Ippolito *et al.*, 2008b; Ippoliti *et al.*, 2024a). Si tratta di prodotti largamente impiegati negli integratori alimentari per il benessere delle vie respiratorie, per rafforzare il sistema immunitario e come energizzanti, sebbene, al momento, non sia stata riconosciuta loro alcuna indicazione sulla salute a causa dell'elevata variabilità della loro composizione (EFSA, 2010). La maggior parte delle segnalazioni pervenute al sistema riportava reazioni avverse di tipo allergico, con sintomi dermatologici o respiratori, alcune delle quali gravi. Tali reazioni si manifestavano per lo più in soggetti con una predisposizione allergica. Pertanto, considerando che il potere sensibilizzante della propoli e degli altri prodotti dell'alveare è ormai noto, gli operatori sanitari dovrebbero essere consapevoli dei rischi di reazioni allergiche ad essi associati e sconsigliarne l'uso nei pazienti allergici.

Anche gli integratori contenenti tonici e adattogeni vegetali (*performance enhancers*) sono stati oggetto di analisi, considerando il loro largo utilizzo e le segnalazioni pervenute al sistema (Ippoliti *et al.*, 2021). In particolare, un aggiornamento recente ha evidenziato che dal 2002 ad oggi sono state raccolte 135 segnalazioni di sospette reazioni avverse a prodotti impiegati per aumentare le performance psico-fisiche. I motivi d'uso riportati erano: benessere psicologico (15%), tonico (17%), benessere fisico (34%), astenia (34%). Le reazioni avverse riguardavano donne nel 49% delle segnalazioni, uomini nel 47%, mentre nel 4% non era riportato. L'età mediana era di 40 anni (Range Interquartile 28,0-57,3 anni). Per quanto riguarda i prodotti oggetto di

segnalazione, l'85% era rappresentato da integratori alimentari, di cui il 50% contenente ingredienti di origine vegetale (Figure 18 e 19).

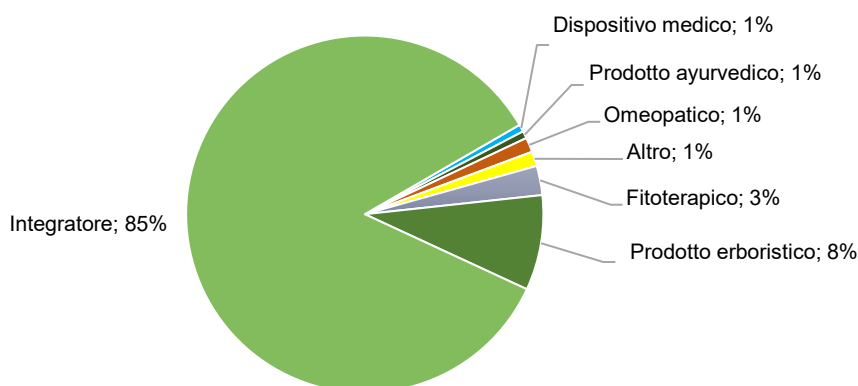


Figura 18. Categorie merceologiche dei prodotti analizzati a partire dalle segnalazioni spontanee di reazioni avverse. Sistema di Fitosorveglianza, Italia 2002-2025

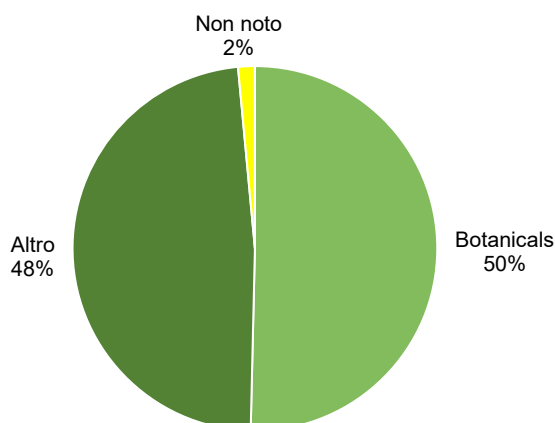


Figura 19. Ingredienti presenti nei prodotti analizzati a partire dalle segnalazioni spontanee di reazioni avverse. Sistema di Fitosorveglianza, Italia 2002-2025

La presenza di patologie concomitanti era riportata nel 36% delle segnalazioni, mentre era assente nel 7% e non riportata nel 58%. L'impiego di prodotti concomitanti era riportato nel 30% delle schede, nell'87% dei casi riguardava farmaci mentre nell'11% integratori alimentari. Le reazioni avverse erano gravi nel 32% dei casi, non gravi nel 68%. Le reazioni cardiovascolari (21%), cutanee (19%) e gastrointestinali (16) erano le più frequenti. Tuttavia, le reazioni a carico del fegato risultavano essere le più gravi (72%). L'esito è stato "risoluzione completa" nel 58% dei casi, "in guarigione" nel 5%, "persistente" nel 3%, "risoluzione con sequele" nel 7%, "non noto" nel 16%; nell'11% dei casi non era riportato. Il *dechallenge* era positivo nel 59% dei casi, mentre il *rechallenge* nel 13%.

I risultati dello studio hanno evidenziato diverse problematiche legate all'utilizzo dei prodotti per aumentare le *performance* psico-fisiche. Innanzitutto, la pratica comune di assumere tali prodotti in concomitanza con farmaci, predisponendo quindi all'insorgenza di interazioni farmacologiche. Tale aspetto acquisisce ulteriore rilievo considerando la composizione dei prodotti, molto spesso multicomponenti e quindi con effetti imprevedibili. Inoltre, l'analisi di alcuni prodotti ha permesso di rilevare la presenza di sostanze non dichiarate in etichetta e non ammesse negli integratori alimentari (es. steroidi anabolizzanti, ormoni, aspirina, sinefrina come composto puro). Infine, anche l'acquisto attraverso canali alternativi (es. palestre, Internet) può rappresentare un rischio per il consumatore, in quanto non garantiscono qualità e sicurezza del prodotto.

Altri approfondimenti di rilievo hanno inoltre riguardato le sospette reazioni avverse a:

- integratori alimentari contenenti acido alfa-lipoico (ALA, *Alpha Lipoic Acid*), recentemente attenzionati anche dall'EFSA per il rischio di sindrome autoimmune da insulina (EFSA, 2021; Gatti *et al.*, 2021). Nel database del Sistema Italiano di Fitosorveglianza, sono state raccolte 116 segnalazioni a prodotti contenenti ALA, di cui 45 gravi. Degno di nota, la sindrome autoimmune da insulina è stata la più frequentemente riportata (n. 10). È importante sottolineare che già nel 2015, a seguito delle reazioni avverse segnalate, il Ministero della Salute aveva deciso di adottare la seguente avvertenza supplementare “Se si è in trattamento con farmaci ipoglicemizzanti prima dell'eventuale uso del prodotto consultare il medico”, da riportare sull'etichetta degli integratori alimentari contenenti ALA (Ministero della Salute 2015b). Successivamente, il Ministero della Salute ha deciso, sulla base delle evidenze scientifiche, di modificare l'avvertenza nei seguenti termini: “Per l'uso del prodotto si consiglia di sentire il parere del medico. In rari casi l'acido lipoico può dare ipoglicemia”.
- integratori alimentari contenenti vitamina D, largamente utilizzata in Italia, spesso in modo inappropriato (Maggini *et al.*, 2023). Da marzo 2002 ad agosto 2022, sono state raccolte 127 segnalazioni relative a 215 reazioni avverse, tra cui ipercalcemia, insufficienza renale e tachicardia. Il lavoro ha evidenziato come il rischio di reazioni avverse gravi era significativamente più elevato per i soggetti che utilizzavano più di quattro prodotti concomitanti e dosi di vitamina D superiori a 1000 Unità Internazionali/*die*;
- prodotti contenenti *Serenoa repens* (Crescioli *et al.*, 2023). In questo caso è stata condotta un'analisi retrospettiva a livello mondiale delle segnalazioni pervenute sia nell'ambito del sistema di Farmacovigilanza che di Fitosorveglianza, evidenziando come i soggetti esposti a integratori alimentari avevano un rischio maggiore di sviluppare sospette reazioni avverse gravi, come anche i soggetti che assumevano prodotti concomitanti o *Serenoa repens* per più di 14 giorni.
- integratori alimentari contenenti *Withania somnifera* (Ippoliti *et al.*, 2025) alla luce della recente raccomandazione per una procedura (HoA, 2024) ai sensi dell'articolo 8 del Regolamento (CE) 1925/2006 (Europa, 2006). Gli effetti collaterali dell'ashwagandha riscontrati nell'analisi erano in linea con quelli riportati in letteratura, tra cui nausea, diarrea, sonnolenza e danni epatici gravi, soprattutto in caso di uso concomitante con altre sostanze o farmaci. Inoltre, sono emerse problematiche relative alla composizione dei prodotti sospetti, spesso contenenti più ingredienti, rendendo difficile quindi determinare il ruolo specifico dell'ashwagandha nelle reazioni osservate.

Molti approfondimenti sono stati poi focalizzati sulle sospette reazioni di epatotossicità a seguito di assunzione di integratori alimentari contenenti *botanicals*. In particolare, le segnalazioni riguardavano prodotti contenenti *Garcinia cambogia* (n. 8) (Di Giacomo *et al.*, 2023;

Crescioli *et al.*, 2018), tè verde (n. 2) (Mazzanti *et al.*, 2009a; Mazzanti *et al.*, 2015), *Teucrium chamaedrys* L. (n. 2) (Gori *et al.*, 2011), *Chelidonium majus* (n. 1) (Moro *et al.*, 2009), non più ammesso negli integratori alimentari, *Cimicifuga racemosa* (n. 1) (Vannacci *et al.*, 2009) e *Serenoa repens* (n. 1) (Lapi *et al.*, 2010). Sebbene il numero di segnalazioni possa sembrare esiguo, in realtà, in letteratura sono stati descritti numerosi casi di epatotossicità a seguito di assunzione di prodotti contenenti tali specie vegetali. Ad esempio, per quanto riguarda l'epatotossicità da prodotti contenenti *Garcinia cambogia*, sono presenti più di 30 articoli che descrivono una sintomatologia e delle alterazioni dei parametri epatici simili a quelli presenti nelle segnalazioni spontanee raccolte nel Sistema di Fitosorveglianza (Di Giacomo *et al.*, 2023). Inoltre, in accordo con quanto riportato nelle schede di segnalazione raccolte, anche nei casi presenti in letteratura, la sospensione dell'integratore di *G. cambogia* determinava generalmente un miglioramento dei sintomi e dei parametri alterati. Infine, un aspetto importante da sottolineare è che nella maggior parte dei casi gli integratori di *G. cambogia* contenevano un numero considerevole di componenti, tra cui alcuni la cui epatotossicità è ben nota, come il tè verde. Anche per quest'ultimo, in letteratura sono presenti più di 50 casi di epatiti ad esso associate. L'epatotossicità potrebbe essere correlata all'alto contenuto in epigallocatechina gallato (o suoi metaboliti) negli integratori, che in particolari condizioni, relative al metabolismo del paziente, può indurre stress ossidativo nel fegato. Inoltre, anche la concomitante assunzione di altri prodotti potrebbe aumentare il rischio di danno epatico. Infine, è bene ricordare che anche la predisposizione genetica può giocare un ruolo importante nell'induzione del danno epatico. A tal proposito, sia per la garcinia che per il tè verde è stata evidenziata una associazione positiva con la presenza del polimorfismo HLA-B*35:01 (Hoofnagle *et al.*, 2021; Vuppalanchi *et al.*, 2022).

Tra gli approfondimenti più importanti circa la possibile epatotossicità indotta da integratori alimentari vi è sicuramente il recente caso della curcuma. Nello specifico, nei primi mesi del 2019, sono pervenute al Sistema di Fitosorveglianza un gruppo di segnalazioni spontanee di danni epatici associati al consumo di prodotti a base di curcuma. La frequenza dei nuovi casi di danno epatico, l'omogeneità delle diagnosi e dei prodotti assunti dai soggetti, erano in linea con un segnale di rischio di epatotossicità associato all'uso di integratori alimentari contenenti curcuma e, pertanto, è stato effettuato un approfondimento per valutare tutti i casi presenti nel database del Sistema di Fitosorveglianza. Le segnalazioni analizzate (n. 28) riguardavano prevalentemente donne e riportavano quasi sempre una diagnosi di epatite acuta, per lo più con colestasi, non riconducibile ad infezioni virali, e con una data di insorgenza compresa tra il 10 novembre 2018 e il 17 giugno 2019. In 25 casi (89%), inoltre, era necessaria l'ospedalizzazione. Per quanto riguarda i prodotti, 19 casi (67%) riguardavano l'assunzione di integratori alimentari, in un caso una preparazione galenica magistrale, contenenti curcumina ad alto titolo e vari dosaggi di piperina, mentre negli altri era presente la curcuma in associazione con altri ingredienti (Tabella 12).

Tabella 12. Ingredienti presenti nei prodotti a base di curcuma analizzati a partire dalle segnalazioni spontanee di reazioni avverse. Sistema di Fitosorveglianza, Italia 2002-2025

Ingredienti dei prodotti	Numero di casi	%
Curcumina + piperina	19	67,9
Curcuma + Echinacea	2	7,1
Curcuma + Boswellia	3	10,7
Curcuma + riso rosso fermentato + berberina	1	3,6
<i>Curcuma longa</i> estratto	1	3,6
Spezia (Curcuma + Zenzero)	1	3,6
Tisana (Curcuma + Zenzero + Tarassaco)	1	3,6

La valutazione del nesso di causalità ha permesso di evidenziare che l'associazione tra assunzione di prodotti a base di curcuma e insorgenza di danno epatico era “probabile” in 17 casi (61%), “possibile” in 10 (36%), mentre in uno “non valutabile”. Inoltre, dai risultati è emerso che nel 67% dei casi, l'assunzione giornaliera di curcumina era da 1,6 a 7 volte superiore al valore di riferimento giornaliero (DGA, Dose Giornaliera Ammissibile) stabilito dall'EFSA, ossia 3 mg/kg/peso corporeo nel contesto del suo impiego come colorante nei prodotti alimentari (EFSA, 2014). La DGA fissata dall'EFSA costituisce un valore tossicologico che rappresenta la quantità della sostanza che si può assumere giornalmente per tutta la vita senza effetti avversi riconoscibili. Pertanto, tale valore non può essere utilizzato direttamente per valutare la sicurezza della sostanza assunta per periodi limitati.

Sono stati anche analizzati alcuni dei campioni (n. 18) relativi alle segnalazioni. In nessuno dei campioni analizzati è stata rilevata la presenza di farmaci, FANS (Farmaci Antinfiammatori Non Steroidei), coloranti sintetici e alcaloidi pirrolizidinici, mentre la presenza di metalli pesanti, aflatossine, pesticidi, ove determinata, è risultata prossima al limite di quantificazione. Per quanto riguarda la composizione quali-quantitativa in curcuminoidi, i risultati hanno mostrato che in circa il 60% dei campioni i composti demetossilati della curcuma non sono stati rilevati.

I risultati ottenuti pertanto sottolineano l'importanza di un approccio multi-metodologico per la valutazione degli effetti avversi associati all'uso degli integratori alimentari. Infatti, se da un lato la valutazione delle segnalazioni rappresenta il primo step per identificare potenziali segnali di allarme, l'analisi chimica dei prodotti potrebbe evidenziare eventuali non conformità che mettono a rischio il consumatore.

Sulla base dei risultati ottenuti, il Ministero della Salute ha deciso di adottare un'avvertenza specifica per l'etichettatura degli integratori alimentari a base di curcuma, volta a sconsigliarne l'uso nei soggetti con alterazioni della funzione epato-biliare. Inoltre, il Ministero della Salute ha invitato a chiedere il parere del medico in caso di uso concomitante di farmaci. Infine, è stato modificato l'Allegato 1 del DM 10 agosto 2018 al fine di rimuovere le indicazioni fisiologiche previste per la curcuma (Menniti-Ippolito *et al.*, 2020; Ministero della Salute, 2022).

Oltre alle pubblicazioni su riviste scientifiche internazionali, il sistema si è occupato della divulgazione dei risultati ottenuti e delle problematiche di sicurezza evidenziate al personale sanitario e alla popolazione in generale, anche durante le prime fasi della pandemia (Gruppo di Lavoro ISS Farmaci COVID-19, 2020). In particolare, è stata realizzata, nel sito web dell'ISS, una sezione dedicata alla formazione e informazione di medici, farmacisti e cittadini sui possibili rischi associati all'uso di prodotti naturali e preparazioni galeniche a scopo dimagrante. Tale sezione è articolata in diverse categorie che trattano temi specifici, come riportato di seguito:

- definizione dei concetti di obesità e sovrappeso e strategie terapeutiche attualmente disponibili per il loro trattamento (es. farmaci e preparazioni galeniche);
- schede sintetiche su principi attivi ed estratti vegetali maggiormente impiegati a scopo dimagrante, quali *Paullinia cupana* Kunth., *Coleus forskohlii* (Willd.) Bricq., *Hoodia gordonii* (Masson) Sweet ex Decne), *Laminaria Japonica* J.E. Areschoug e *Cassia angustifolia* Vahl;
- strategie non farmacologiche per la perdita di peso.

Inoltre, in collaborazione con l'agenzia di informazione scientifica Zadig è stato sviluppato un corso di Formazione a Distanza (FAD) dal titolo “Piante medicinali: quali rischi?” che è stato offerto gratuitamente agli operatori sanitari della Regione Lazio, e a pagamento nelle altre Regioni. Hanno completato la FAD alcune migliaia di operatori sanitari. Alla fine di tale percorso formativo è stato successivamente organizzato un webinar accreditato ECM (Educazione Continua in Medicina), dal titolo “Integratori alimentari e piante medicinali: utilità, possibili

rischi e aspetti regolatori nell'esperienza italiana" tenutosi il 22 ottobre 2021. A tale webinar hanno partecipato oltre 300 operatori sanitari.

L'ultimo dei progetti, "The European Food Supplement Project" ancora in corso fino al 2026, ha l'obiettivo di creare di una comunità di conoscenze sugli integratori alimentari ("Establishment of Community of Knowledge on Food Supplements"). Nel dettaglio, nell'ambito delle attività su misura dei punti focali dell'EFSA, è stata creata una comunità di conoscenze per affrontare i possibili rischi emergenti dovuti al consumo di integratori alimentari diversi da vitamine e minerali (di seguito denominati "integratori alimentari"). Lo scopo di questo progetto è quello di raccogliere informazioni per facilitare la definizione delle priorità delle sostanze che potrebbero essere regolamentate ai sensi dell'articolo 8 del Regolamento (CE) 1925/2006 (Europa, 2006).

In questo progetto sono stati individuati due obiettivi principali:

1. Raccogliere segnalazioni di reazioni avverse per identificare possibili rischi emergenti dai sistemi di (nutri)vigilanza/monitoraggio in Europa e da altre fonti accessibili, come le raccolte di Toxinfo o le segnalazioni dei centri antiveleno.
2. Esecuzione di un'analisi sulle sostanze di origine vegetale che si prevede possano essere tossiche, come indicato nel Compendio EFSA sulle sostanze botaniche, e valutazione della loro presenza e delle implicazioni negli integratori alimentari all'interno dell'UE.

In questa prospettiva, è stato proposto a diversi Stati Membri, tra cui l'Italia attraverso l'ISS, di partecipare a questa comunità di conoscenze.

I risultati del progetto europeo saranno resi disponibili a partire da maggio 2026.

CONCLUSIONI

L'analisi dei dati delle segnalazioni spontanee di sospette reazioni avverse raccolte nel Sistema di Fitosorveglianza e i lavori pubblicati, riportati a titolo esemplificativo, ribadiscono l'importanza della sorveglianza continua delle reazioni avverse a prodotti di origine naturale, tra cui gli integratori alimentari, che non essendo inclusi nella farmacovigilanza italiana ed europea, sfuggirebbero alla possibilità di essere valutate.

Uno dei principali limiti delle segnalazioni spontanee è il fenomeno dell'*under-reporting*, fenomeno ancora più accentuato per gli integratori alimentari rispetto ai farmaci. Infatti, spesso si sottovaluta il potenziale rischio associato al consumo di tali prodotti considerati sicuri per definizione proprio a causa della loro "origine naturale". Pertanto, è necessario promuovere la comunicazione e l'informazione tra i consumatori, gli esperti del settore e il personale sanitario al fine di aumentare la loro consapevolezza sui potenziali rischi associati ai prodotti naturali e le segnalazioni di sospette di reazioni avverse, nel caso si verificassero.

Un altro aspetto importante che ostacola il monitoraggio e la valutazione delle reazioni avverse segnalate tramite il Sistema di Fitosorveglianza riguarda la qualità delle informazioni riportate sulle segnalazioni. Spesso, infatti, esse non sono sufficienti per la valutazione del nesso di causalità o per identificare univocamente il prodotto sospetto di aver causato la reazione avversa. Il quadro di valutazione e di monitoraggio è ulteriormente complicato dal fatto che spesso i prodotti impiegati sono multicomponenti e contengono *botanicals*, i cui fitocomplessi hanno una composizione molto variabile a causa di diversi fattori. Inoltre, l'immissione in commercio di un numero crescente di integratori alimentari con composizioni variabili e soggette a cambiamento nel tempo, rendono difficile il confronto tra segnalazioni raccolte in periodi temporali diversi, sebbene relative allo stesso prodotto.

Sebbene gli integratori alimentari, in quanto alimenti, debbano rispettare requisiti di qualità – un prerequisito fondamentale per garantirne la sicurezza – in alcuni casi, anche se conformi alla normativa vigente, possono comunque causare reazioni avverse. Tuttavia, al momento non è possibile stabilire la prevalenza di tali eventi avversi. A differenza dei farmaci, infatti, non esistono dati di consumo degli integratori alimentari che consentano un monitoraggio del loro utilizzo, né tantomeno banche dati sugli utilizzatori. Di conseguenza è molto complesso effettuare studi epidemiologici post-commercializzazione per stimare i rischi legati all'assunzione di questi prodotti.

In questo quadro le segnalazioni spontanee di reazioni avverse rappresentano un valido strumento per mettere in evidenza eventuali segnali di allarme. La raccolta, valutazione e analisi delle segnalazioni sono di grande utilità per fornire alle Autorità competenti informazioni utili ad adottare provvedimenti regolatori. Tale aspetto è di particolare importanza dal momento che non esiste al momento un'armonizzazione della legislazione sugli integratori alimentari in UE relativamente a vari aspetti. In primo luogo, per quanto riguarda la loro composizione, non esiste una lista di componenti comune, positiva o negativa, né tantomeno comuni limiti di dosaggio per la maggior parte delle sostanze, in particolare quelle di origine vegetale (piante, alghe, ecc.). Inoltre, c'è una grande differenza nei dosaggi permessi nei diversi Paesi europei; un esempio è rappresentato dalla melatonina, il cui impiego negli integratori è ammesso in Francia, Lettonia e Portogallo a dosaggi di 2 mg, in Germania di 0,28 mg, mentre non è autorizzata in Danimarca e Repubblica Ceca. Nonostante ciò, tutti gli integratori alimentari in commercio in Europa possono essere utilizzati in tutti i Paesi europei, per la libera circolazione delle merci. Analogamente non sono presenti delle regole comuni per quanto riguarda l'immissione in commercio. Infatti, la notifica delle etichette degli integratori alle autorità regolatorie non è obbligatoria in tutti i Paesi.

Tali problematiche sono state evidenziate in un documento pubblicato a livello internazionale dal titolo “Erice manifesto 2022: on the surveillance of potential harms caused by food supplements in Europe” (Menniti-Ippolito *et al.*, 2023). Il Manifesto è stato redatto con l’obiettivo di migliorare l’uso degli integratori alimentari informando i cittadini e gli operatori sanitari sui rischi potenziali associati al loro consumo e promuovere la creazione di un sistema di monitoraggio europeo comune dedicato e centralizzato, al fine di condividere le informazioni tra i diversi paesi così da identificare rapidamente possibili segnali di rischio.

In questo contesto, appare di fondamentale importanza la necessità di verificare e intervenire sulle modalità di funzionamento del sistema al fine di renderlo sempre più connesso e armonico con i sistemi vigenti a livello europeo nell’ambito della sicurezza alimentare, per affrontare le criticità connesse alla complessità di questo settore. In particolare, per tener conto delle caratteristiche di unicità del settore degli integratori alimentari, individuare un percorso dedicato a questo settore consentirebbe una ottimizzazione dell’interazione del sistema di sorveglianza con i sistemi di controllo vigenti in sicurezza alimentare a livello nazionale ed europeo. L’approccio integrato e olistico che prevede il concorso di competenze diversificate che si sta realizzando presso l’ISS rappresenta l’elemento di forza e garanzia a tutela della salute del consumatore.

BIBLIOGRAFIA

- Allkanjari O, Menniti-Ippolito F, Ippoliti I, Di Giacomo S, Piccioni T, Vitalone A. A descriptive study of commercial herbal dietary supplements used for dyslipidemia-Sales data and suspected adverse reactions. *Phytother Res.* 2022;36(6):2583-2604. [https:// doi: 10.1002/ptr.7473](https://doi.org/10.1002/ptr.7473).
- Andelić S. Bigeminija--rezultat interakcije digoksina i kantariona [Bigeminy--the result of interaction between digoxin and St. John's wort]. *Vojnosanit Pregl.* 2003;60(3):361-4.
- Barone GW, Gurley BJ, Ketel BL, *et al.* Drug interaction between St. John's wort and cyclosporine. *Ann Pharmacother* 2000;34(9):1013-6. [https:// doi: 10.1345/aph.10088](https://doi.org/10.1345/aph.10088).
- Benemei S, Gallo E, Giocaliere E, Bartolucci G, Menniti-Ippolito F, *et al.* It's time for new rules on vitamin D food supplements. *BJCP* 2013;76(5), 825–6. [https://doi: 10.1111/bcp.12134](https://doi.org/10.1111/bcp.12134).
- Bianchi A, Cantù P, Firenzuoli F, Mazzanti G, Menniti-Ippolito F, Raschetti R. Rhabdomyolysis caused by Commiphora mukul, a natural lipid-lowering agent. *Ann Pharmacother.* 2004;38(7-8):1222-5. [https:// doi: 10.1345/aph.1D486](https://doi.org/10.1345/aph.1D486).
- Cheng W, Xia K, Wu S, Li Y. Herb-drug interactions and their impact on pharmacokinetics: an update. *Curr Drug Metab.* 2023;24(1):28-69. [https://doi: 10.2174/1389200224666230116113240](https://doi.org/10.2174/1389200224666230116113240).
- Crescioli G, Lombardi N, Bettiol A, Marconi E, Risaliti F, Bertoni M, Menniti-Ippolito F, Maggini V, Gallo E, Firenzuoli F, Vannacci A. Acute liver injury following Garcinia cambogia weight-loss supplementation: case series and literature review. *Intern Emerg Med.* 2018;13(6):857-872. <https://doi.org/10.1007/s11739-018-1880-4>.
- Crescioli G, Lombardi N, Bettiol A, Menniti-Ippolito F, Da Cas R, Parrilli M, Del Lungo M, Gallo E, Mugelli A, Maggini V, Firenzuoli F, Vannacci A. Adverse events following cannabis for medical use in Tuscany: an analysis of the Italian Phytovigilance database. *Br J Clin Pharmacol.* 2020;86(1):106-120. <https://doi.org/10.1111/bcp.14140>
- Crescioli G, Maggini V, Raschi E, Gonella LA, Luxi N, Ippoliti I, Di Giovanni V, Bonaiuti R, Firenzuoli N, Gallo E, Menniti-Ippolito F, *et al.* Suspected adverse reactions to medications and food supplements containing *Serenoa repens*: a worldwide analysis of pharmacovigilance and phytovigilance spontaneous reports. *Phytotherapy Res.* 2023;37(11):5289-99. <https://doi.org/10.1002/ptr.7960>.
- Dasgupta A, Thompson WC. Carbamazepine-salicylate interaction in normal and uremic sera: reduced interaction in uremic sera. *Ther Drug Monit.* 1995;17(2):199-202. [https:// doi: 10.1097/00007691-199504000-00017](https://doi.org/10.1097/00007691-199504000-00017).
- Di Giacomo S, Di Sotto A, Percaccio E, Scuotto E, Battistelli C, Mazzanti G, Menniti-Ippolito F, Ippoliti I. Interaction of *Garcinia cambogia* (Gaertn.) Desr. and drugs as a possible mechanism of liver injury: the case of Montelukast. *Antioxidants* (Basel, Switzerland). 2023;12(9),1771. <https://doi.org/10.3390/antiox12091771>.
- Donner J, Ruest S. Neonate with seizures after consuming star anise tea. *RI Med J*(2013). 2021;1;104(8):8-10.
- EFSA (European Food Safety Authority) Panel on Contaminants in the Food Chain (CONTAM): Schrenk D, Bignami M, Bodin L, Chipman JK, Del Mazo J, Grasl-Kraupp B, Hogstrand C, Hoogenboom LR, Leblanc JC, Nebbia CS, Nielsen E, Ntzani E, Petersen A, Sand S, Schwerdtle T, Vleminckx C, Marko D, Oswald IP, Piersma A, Routledge M, Schlatter J, Baert K, Gergelova P, Wallace H. Risk assessment of aflatoxins in food. *EFSA J.* 2020a;18(3):e06040. doi: 10.2903/j.efsa.2020.6040.
- EFSA (European Food Safety Authority) Panel on Contaminants in the Food Chain (CONTAM): Schrenk D, Bodin L, Chipman JK, Del Mazo J, Grasl-Kraupp B, Hogstrand C, Hoogenboom LR, Leblanc JC, Nebbia CS, Nielsen E, Ntzani E, Petersen A, Sand S, Schwerdtle T, Vleminckx C, Wallace H, Alexander J, Dall'Asta C, Mally A, Metzler M, Binaglia M, Horváth Z, Steinkellner H, Bignami M.

- Risk assessment of ochratoxin A in food. *EFSA J.* 2020b;18(5):e06113. [https://doi: 10.2903/j.efsa.2020.6113](https://doi.org/10.2903/j.efsa.2020.6113).
- EFSA (European Food Safety Authority) Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (NDA). (2010). Scientific opinion on the substantiation of health claims related to propolis (ID 1242, 1245, 1246, 1247, 1248, 3184) and flavonoids in propolis (ID 1244, 1644, 1645, 3526, 3527, 3798, 3799) pursuant to Article 13(1) of Regulation (EC) No 1924/2006. *EFSA J.* 2010;8(10):1810. <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2010.1810>.
- EFSA (European Food Safety Authority) Panel on Nutrition, Novel Foods and Food Allergens (NDA); Turck D, Castenmiller J, de Henauw S, Hirsch-Ernst KI, Kearney J, Knutsen HK, Mangelsdorf I, McArdle HJ, Naska A, Pelaez C, Pentieva K, Siani A, Thies F, Tsabouri S, Vinceti M, Cappellani D, Ijzerman R, Van Loveren H, Titz A, Maciuk A. Scientific opinion on the relationship between intake of alpha-lipoic acid (thioctic acid) and the risk of insulin autoimmune syndrome. *EFSA J.* 2021;19(6):e06577. doi: 10.2903/j.efsa.2021.6577.
- EFSA (European Food Safety Authority). Refined exposure assessment for curcumin (E 100). *EFSA J.* 2014;12:3876. <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2014.3876>
- EMA. *Assessment report on Arctostaphylos uva-ursi (L.) Spreng., folium*. London: European Medicine Agency; 2018. (EMA/HMPC/750266/2016).
- EMA. *European Union herbal monograph on Vaccinium macrocarpon Aiton, fructus Final*. Amsterdam: European Medicine Agency; 2022. (EMA/HMPC/49135/2017).
- EMA. *Final reflection paper on the risks associated with furocoumarins contained in preparations of Angelica archangelica L. Scientific guidelines*. London: European Medicine Agency; 2007. (EMA/HMPC/317913/2006).
- EMA. *Public statement on contamination of herbal medicinal products/traditional herbal medicinal products with pyrrolizidine alkaloids*. London: European Medicines Agency; 2016. (EMA/HMPC/328782/2016).
- Europa. Direttiva 2001/83/CE del Parlamento europeo e del Consiglio del 6 novembre 2001 recante un codice comunitario relativo ai medicinali per uso umano. *Gazzetta ufficiale delle Comunità europee* L 311/67, 28 novembre 2001.
- Europa. Direttiva 2004/24/CE del Parlamento Europeo e del Consiglio del 31 marzo 2004 che modifica, per quanto riguarda i medicinali vegetali tradizionali, la direttiva 2001/83/CE recante un codice comunitario relativo ai medicinali per uso umano. *Gazzetta Ufficiale dell'Unione europea* L 136/85, 30 aprile 2004.
- Europa. Regolamento (CE) n. 1170/2009 della Commissione del 30 novembre 2009 che modifica la direttiva 2002/46/CE del Parlamento europeo e del Consiglio e il regolamento (CE) n. 1925/2006 del Parlamento europeo e del Consiglio per quanto riguarda gli elenchi di vitamine e minerali e le loro forme che possono essere aggiunti agli alimenti, compresi gli integratori alimentari. *Gazzetta Ufficiale dell'Unione Europea* L 314/36, 1, gennaio 2009a.
- Europa. Regolamento (CE) n. 1223/2009 del Parlamento europeo e del Consiglio, del 30 novembre 2009, sui prodotti cosmetici. *Gazzetta Ufficiale dell'Unione Europea* L 342, 22 dicembre 2009b.
- Europa. Regolamento (CE) n. 178/2002 del Parlamento Europeo e del Consiglio del 28 gennaio 2002 che stabilisce i principi e i requisiti generali della legislazione alimentare, istituisce l'Autorità europea per la sicurezza alimentare e fissa procedure nel campo della sicurezza alimentare. *Gazzetta Ufficiale dell'Unione Europea* L 31, 1° febbraio 2002.
- Europa. Regolamento (CE) n. 1925/2006 del Parlamento Europeo e del Consiglio del 20 dicembre 2006 sull'aggiunta di vitamine e minerali e di talune altre sostanze agli alimenti. *Gazzetta Ufficiale dell'Unione Europea* L 404, 30 dicembre 2006.
- Europa. Regolamento (CE) n. 396/2005 del Parlamento Europeo e del Consiglio del 23 febbraio 2005 concernente i livelli massimi di residui di antiparassitari nei o sui prodotti alimentari e mangimi di

- origine vegetale e animale e che modifica la direttiva 91/414 del Consiglio. *Gazzetta Ufficiale dell'Unione Europea* L 70/1, 16 marzo 2005.
- Europa. Regolamento (UE) 2015/2283 del Parlamento Europeo e del Consiglio del 25 novembre 2015 relativo ai nuovi alimenti e che modifica il regolamento (UE) n. 1169/2011 del Parlamento europeo e del Consiglio e abroga il regolamento (CE) n. 258/97 del Parlamento europeo e del Consiglio e il regolamento (CE) n. 1852/2001 della Commissione. *Gazzetta Ufficiale dell'Unione Europea* L 327/1 11 dicembre 2015.
- Europa. Regolamento (UE) 2017/625 del Parlamento europeo e del Consiglio, del 15 marzo 2017, relativo ai controlli ufficiali e alle altre attività ufficiali effettuati per garantire l'applicazione della legislazione sugli alimenti e sui mangimi, delle norme sulla salute e sul benessere degli animali, sulla sanità delle piante nonché sui prodotti fitosanitari, recante modifica dei regolamenti (CE) n. 999/2001, (CE) n. 396/2005, (CE) n. 1069/2009, (CE) n. 1107/2009, (UE) n. 1151/2012, (UE) n. 652/2014, (UE) 2016/429 e (UE) 2016/2031 del Parlamento europeo e del Consiglio, dei regolamenti (CE) n. 1/2005 e (CE) n. 1099/2009 del Consiglio e delle direttive 98/58/CE, 1999/74/CE, 2007/43/CE, 2008/119/CE e 2008/120/CE del Consiglio, e che abroga i regolamenti (CE) n. 854/2004 e (CE) n. 882/2004 del Parlamento europeo e del Consiglio, le direttive 89/608/CEE, 89/662/CEE, 90/425/CEE, 91/496/CEE, 96/23/CE, 96/93/CE e 97/78/CE del Consiglio e la decisione 92/438/CEE del Consiglio (regolamento sui controlli ufficiali). *Gazzetta ufficiale dell'Unione Europea* L 95, 7 aprile 2017a.
- Europa. Regolamento (UE) 2017/745 del Parlamento europeo e del Consiglio, del 5 aprile 2017, relativo ai dispositivi medici, che modifica la direttiva 2001/83/CE, il Regolamento (CE) n. 178/2002 e il regolamento (CE) n. 1223/2009 e che abroga le direttive 90/385/CEE e 93/42/CEE del Consiglio. *Gazzetta Ufficiale dell'Unione Europea* L 117, 5 maggio 2017b.
- Europa. Regolamento (UE) 2022/1396 della Commissione dell'11 agosto 2022 recante modifica dell'allegato del regolamento (UE) n. 231/2012 che stabilisce le specifiche degli additivi alimentari elencati negli allegati II e III del regolamento (CE) n. 1333/2008 del Parlamento europeo e del Consiglio per quanto riguarda la presenza di ossido di etilene negli additivi alimentari. *Gazzetta ufficiale dell'Unione Europea* L 211/182, 12 agosto 2022.
- Europa. Regolamento (UE) 2023/915 della Commissione del 25 aprile 2023 relativo ai tenori massimi di alcuni contaminanti negli alimenti e che abroga il regolamento (CE) n. 1881/2006. *Gazzetta Ufficiale dell'Unione Europea* L 119/103, 5 maggio 2023.
- Europa. Regolamento (UE) n. 1169/2011 del Parlamento europeo e del Consiglio, del 25 ottobre 2011, relativo alla fornitura di informazioni sugli alimenti ai consumatori, che modifica i regolamenti (CE) n. 1924/2006 e (CE) n. 1925/2006 del Parlamento europeo e del Consiglio e abroga la direttiva 87/250/CEE della Commissione, la direttiva 90/496/CEE del Consiglio, la direttiva 1999/10/CE della Commissione, la direttiva 2000/13/CE del Parlamento europeo e del Consiglio, le direttive 2002/67/CE e 2008/5/CE della Commissione e il regolamento (CE) n. 608/2004 della Commissione. *Gazzetta Ufficiale dell'Unione europea* L 304 del 22 novembre 2011.
- Fan Y, Adam TJ, McEwan R, *et al.* Detecting signals of interactions between warfarin and dietary supplements I April n electronic health records. *Stud Health Technol Inform.* 2017;245:370–4.
- Gallo E, Giocaliere E, Benemei S, Bilia AR, Karioti A, Pugi A, di Pirro M, Menniti-Ippolito F, Pieraccini G, Gori L, Mugelli A, Firenzuoli F, Vannacci A. Anything to declare? Possible risks for patients' health resulting from undeclared plants in herbal supplements. *Br J Clin Pharmacol.* 2012;73(3):482-3. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2125.2011.04115.x>.
- Gatti M, Ippoliti I, Poluzzi E, Antonazzo IC, Moro PA, Moretti U, Menniti-Ippolito F, Mazzanti G, De Ponti F, Raschi E. Reply-Letter to the editor - The valuable support of spontaneous reporting systems in exploring safety profile of dietary supplements. *Clin Nutr.* 2020;39(12):3854-3855. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2020.07.028>.
- Gatti M, Ippoliti I, Poluzzi E, Antonazzo IC, Moro PA, Moretti U, Menniti-Ippolito F, Mazzanti G, De Ponti F, Raschi E. Assessment of adverse reactions to α -lipoic acid containing dietary supplements

- through spontaneous reporting systems. *Clin Nutr.* 2021;40(3):1176-1185. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2020.10.041>.
- Gori L, Galluzzi P, Mascherini V, Gallo E, Lapi F, Menniti-Ippolito F, Raschetti R, Mugelli A, Vannacci A, Firenzuoli F. Two contemporary cases of hepatitis associated with Teucrium chamaedrys L. decoction use: case reports and review of literature. *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* 2011;109(6):521-6. <https://doi.org/10.1111/j.1742-7843.2011.00781.x>.
- Greeson JM, Sanford B, Monti DA. St. John's wort (*Hypericum perforatum*): a review of the current pharmacological, toxicological, and clinical literature. *Psychopharmacol (Berl).* 2001;153(4):402-14. <https://doi.org/10.1007/s002130000625>.
- Gruppo di Lavoro ISS Farmaci COVID-19. *Integratori alimentari o farmaci? Regolamentazione e raccomandazioni per un uso consapevole in tempo di COVID-19. Versione del 31 maggio 2020.* Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2020. (Rapporto ISS COVID-19 n. 51/2020)
- Halegoua-DeMarzio D, Navarro V, Ahmad J, Avula B, Barnhart H, Barritt AS, Bonkovsky HL, Fontana RJ, Ghabril MS, Hoofnagle JH, Khan IA, Kleiner DE, Phillips E, Stolz A, Vuppalanchi R. Liver Injury Associated with Turmeric-A Growing Problem: Ten Cases from the Drug-Induced Liver Injury Network [DILIN]. *American Journal of Medicine.* 2023;136(2):200-206. doi: 10.1016/j.amjmed.2022.09.026
- HoA (Heads of Food Safety Agencies) working group of food supplements. *First report of the HoA working group "Food Supplements"*. Braunschweig: Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit (BVL); 2024.
- Hoofnagle JH, Bonkovsky HL, Phillips EJ, Li YJ, Ahmad J, Barnhart H, Durazo F, Fontana RJ, Gu J, Khan I, Kleiner DE, Koh C, Rockey DC, Seeff LB, Serrano J, Stolz A, Tillmann HL, Vuppalanchi R, Navarro VJ; Drug-Induced Liver Injury Network. HLA-B*35:01 and green tea-induced liver injury. *Hepatology.* 2021;73(6):2484-2493. <https://doi.org/10.1002/hep.31538>.
- Huntley A. Drug-herb interactions with herbal medicines for menopause. *J Br Menopause Soc.* 2004;10(4):162-5. <https://doi.org/10.1258/1362180042721067>.
- Ippoliti I, Da Cas R, Marano G, Annunziata A, Salvi E, Ruggeri P, Menniti-Ippolito F. Sicurezza degli integratori alimentari: dagli influencer alle segnalazioni del sistema italiano di fitosorveglianza. *Recenti Prog Med.* 2024b;115(11):566-567. <https://doi.org/10.1701/4365.43605>.
- Ippoliti I, Di Giacomo S, Mazzanti G, Silano M, Menniti-Ippolito F. Analysis of suspected adverse reactions to food supplements containing beehive products: an update from the Italian Phytovigilance System. *Ann Ist Super Sanita.* 2024a;60(3):225-233. https://doi.org/10.4415/ANN_24_03_08.
- Ippoliti I, Di Giacomo S, Moro PA, Maida F, Mazzanti G, Menniti-Ippolito F, Marano G. Spontaneous reports of suspected adverse reactions to ashwagandha: analysis of data from the Italian Nutrivigilance System. *Phytother Res.* 2025. <https://doi.org/10.1002/ptr.8497>
- Ippoliti I, Menniti-Ippolito F, Mazzanti G, Di Giacomo S. Suspected adverse reactions to performance enhancing dietary supplements: Spontaneous reports from the Italian phytovigilance system. *Phytother Res.* 2021;35(6):3246-3261. <https://doi.org/10.1002/ptr.7040>.
- Ipsos. *Consumer survey on food supplements in the EU.* Ghent: Ipsos-European Public Affairs; 2022.
- Italia. Decreto legislativo 24 aprile 2006, n. 219. Attuazione della direttiva 2001/83/CE (e successive direttive di modifica) relativa ad un codice comunitario concernente i medicinali per uso umano, nonché della direttiva 2003/94/CE. *Gazzetta Ufficiale - Serie Generale* n. 142, 21 giugno 2006 - Suppl. Ordinario n. 153
- Italia. Decreto-legge 17 febbraio 1998, n. 23, convertito in legge con modificazioni dall'art. 1, comma 1, legge 8 aprile 1998, n. 94. Disposizioni urgenti in materia di sperimentazioni cliniche in campo oncologico e altre misure in materia sanitaria. *Gazzetta Ufficiale* n. 86, 14 aprile 1998.
- Izzo AA, Di Carlo G, Borrelli F, Ernst E. Cardiovascular pharmacotherapy and herbal medicines: the risk of drug interaction. *Int J Cardiol* 2005;98(1):1-14. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2003.06.039>.

- Kennedy DA, Lupattelli A, Koren G, Nordeng H. Safety classification of herbal medicines used in pregnancy in a multinational study. *BMC Complement Altern Med.* 2016;16:102. <https://doi.org/10.1186/s12906-016-1079-z>
- Koncz D, Tóth B, Roza O, Csupor D. A systematic review of the european rapid alert system for food and feed: tendencies in illegal food supplements for weight loss. *Front Pharmacol.* 2021;11:611361. <https://doi.org/10.3389/fphar.2020.611361>.
- Kwong SP, Wang C. Review: Uronic acid-induced hepatotoxicity and cell death. *Environ Toxicol Pharmacol.* 2020;80:103493. <https://doi.org/10.1016/j.etap.2020.103493>.
- Lapi F, Gallo E, Bernasconi S, Vietri M, Menniti-Ippolito F, *et al.* Myopathies associated with red yeast rice and liquorice: spontaneous reports from the Italian Surveillance System of Natural Health Products. *Br J Clinical Pharmacol.* 2008;66(4),572–4. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2125.2008.03224.x>.
- Lapi F, Gallo E, Giocaliere E, Vietri M, Baronti R, Pieraccini G, Tafi A, Menniti-Ippolito F, *et al.* Acute liver damage due to *Serenoa repens*: a case report. *Br J Clinical Pharmacol* 2010;69(5),558–60. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2125.2010.03618.x>.
- Le TT, McGrath SR, Fasinu PS. Herb-drug interactions in neuropsychiatric pharmacotherapy - a review of clinically relevant findings. *Curr Neuropsychopharmacol.* 2022;20(9):1736-1751. doi: 10.2174/1570159X19666210809100357.
- Lee JH, Min AY, Park OR, Han JH, Yang YJ, Kim H, Baek SY. Detection of 94 compounds related to sexual enhancement including sildenafil, tadalafil, vardenafil and their analogues in various formulations of dietary supplements and food samples using HPLC and LC-MS/MS. *Food Addit Contam Part A Chem Anal Control Expo Risk Assess.* 2021;38(5):769-781. doi: 10.1080/19440049.2021.1881623.
- Li DK, Chen J, Ge ZZ, Sun ZX. Hepatotoxicity in rats induced by aqueous extract of polygoni multiflori radix, root of polygonum multiflorum related to the activity inhibition of CYP1A2 or CYP2E1. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2017; 2017:9456785. doi: 10.1155/2017/9456785.
- Lombardi N, Crescioli G, Bettiol A, Menniti-Ippolito F, *et al.* Safety of complementary and alternative medicine in children: A 16-years retrospective analysis of the Italian Phytovigilance system database. *Phytomedicine* 2019;61, 152856. <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2019.152856>
- Lombardi N, Crescioli G, Maggini V, Bellezza R, Landi I, Bettiol A, Menniti-Ippolito F, Ippoliti I, Mazzanti G, Vitalone A, Gallo E, Sivelli F, Sofi F, Gensini GF, Vannacci A, Firenzuoli F. Anthraquinone laxatives use and colorectal cancer: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *Phytother Res.* 2022b;36(3):1093-1102. <https://doi.org/10.1002/ptr.7373>
- Lombardi N, Crescioli G, Maggini V, Brilli V, Menniti-Ippolito F, Ippoliti I, Potenza S, Renda F, Mazzanti G, Vitalone A, Vannacci A, Firenzuoli F. Adverse events related to herbal dietary supplements and over-the-counter medications containing laxatives: a 10-year update from the Italian Phytovigilance and Pharmacovigilance systems. *Ann Ist Super Sanita.* 2022a;58(2):131-138 https://doi.org/10.4415/ANN_22_02_09
- Lombardi N, Crescioli G, Maggini V, Ippoliti I, Menniti-Ippolito F, Gallo E, Brilli V, Lanzi C, Mannaioni G, Firenzuoli F, Vannacci A. Acute liver injury following turmeric use in Tuscany: An analysis of the Italian Phytovigilance database and systematic review of case reports. *Br J Clin Pharmacol.* 2021;87(3):741-753. <https://doi.org/10.1111/bcp.14460>
- Maggini V, Crescioli G, Ippoliti I, Gallo E, Menniti-Ippolito F, Chiaravallotti A, Mascherini V, Da Cas R, Potenza S, Gritti G, Galiulo MT, Sottosanti L, Vannacci A, Lombardi N, Firenzuoli F. Safety profile of vitamin D in Italy: an analysis of spontaneous reports of adverse reactions related to drugs and food supplements. *J Clin Med.* 2023;12(14):4726. <https://doi.org/10.3390/jcm12144726>;
- Maggini V, Menniti-Ippolito F, Firenzuoli F. Aristolochia, a nephrotoxic herb, still surfs on the Web, 15 years later. *Intern Emerg Med.* 2018;13(5):811-813. <https://doi.org/10.1007/s11739-018-1813-2>.

- Mazzanti G, Di Sotto A, Franchitto A, Mammola CL, Mariani P, Mastrangelo S, Menniti-Ippolito F, Vitalone A. Chelidonium majus is not hepatotoxic in Wistar rats, in a 4 weeks feeding experiment. *J Ethnopharmacol.* 2009b;126(3):518-24. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2009.09.004>
- Mazzanti G, Di Sotto A, Vitalone A. Hepatotoxicity of green tea: an update. *Arch Toxicol.* 2015;89(8):1175-91. <https://doi.org/10.1007/s00204-015-1521-x>
- Mazzanti G, Menniti-Ippolito F, Moro PA, Cassetti F, Raschetti R, Santuccio C, Mastrangelo S. Hepatotoxicity from green tea: a review of the literature and two unpublished cases. *Eur J Clin Pharmacol.* 2009a;65(4):331-41. <https://doi.org/10.1007/s00228-008-0610-7>
- Mazzanti G, Moro PA, Raschi E, Da Cas R, Menniti-Ippolito F. Adverse reactions to dietary supplements containing red yeast rice: assessment of cases from the Italian surveillance system. *Br J Clin Pharmacol.* 2017;83(4):894-908. <https://doi.org/10.1111/bcp.13171>
- Mazzanti G, Vitalone A, Da Cas R, Menniti-Ippolito F. Suspected adverse reactions associated with herbal products used for weight loss: spontaneous reports from the Italian Phytovigilance System. *Eur J Clin Pharmacol.* 2019;75(11):1599-1615. <https://doi.org/10.1007/s00228-019-02746-6>
- Mazzanti G. Fattori coinvolti nelle reazioni avverse e preparati vegetali. In: Mazzanti G, Dell'Agli M, Izzo A (Ed.). *Farmacognosia e fitoterapia*. Padova: Piccin Nuova Libreria; 2020. p. 79-86.
- Menniti-Ippolito F. La farmacovigilanza applicata ai prodotti di origine naturale. In: Mazzanti G, Dell'Agli M, Izzo A (Ed.). *Farmacognosia e fitoterapia*. Padova: Piccin Nuova Libreria; 2020. p. 103-12.
- Menniti-Ippolito F, Aiello E, Arzenton E, Assisi A, Blaznik U, Castenmiller JJM, Crevani M, de Clock D, Di Giacomo S, Emendi S, Gonella LA, Ippoliti I, Lindquist M, Magro L, Mazzanti G, Mores N, Moretti U, Moro PA, Novakovic B, Raschi E, Siksna I, Valetto MR, Vitalone A, Vo Van Regnault G. Erice Manifesto 2022: on the surveillance of potential harms caused by food supplements in Europe. *Drug Saf.* 2023;46(5):435-437. <https://doi.org/10.1007/s40264-023-01284-6>
- Menniti-Ippolito F, Ippoliti I, Pastorelli AA, Altieri I, Scalise F, De Santis B, Debegnach F, Brera C, Pacifici R, Pichini S, Pellegrini M, Rotolo MC, Graziano S, Palazzino G, Multari G, Gallo FR, Neri B, Giannetti L, Russo K, Fedrizzi G, Bonan S, Mazzanti G, Moro PA, Salvi E, Firenzuoli F, Valeri A, Moretti U, Traversa G, Silano M, Stacchini P, Boniglia C. Turmeric (*Curcuma longa* L.) food supplements and hepatotoxicity: an integrated evaluation approach. *Ann Ist Super Sanita.* 2020;56(4):462-469. https://doi.org/10.4415/ANN_20_04_08
- Menniti-Ippolito F, Mazzanti G, Firenzuoli F, Bianchi A, Raschetti R. Progetto pilota sulla sorveglianza delle reazioni avverse a prodotti a base di piante officinali e integratori alimentari. *Ann Ist Super Sanita.* 2005;41(1):39-42.
- Menniti-Ippolito F, Mazzanti G, Santuccio C, Moro PA, Calapai G, Firenzuoli F, Valeri A, Raschetti R. Surveillance of suspected adverse reactions to natural health products in Italy. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2008a;17(6):626-35. <https://doi.org/10.1002/pds.1566>
- Menniti-Ippolito F, Mazzanti G, Vitalone A, Firenzuoli F, Santuccio C. Surveillance of suspected adverse reactions to natural health products: the case of propolis. *Drug Saf.* 2008b;31(5):419-23. <https://doi.org/10.2165/00002018-200831050-00007>
- Ministero della Salute. *Altri nutrienti e altre sostanze ad effetto nutritivo o fisiologico*. Roma: Ministero della Salute; 2024b. <https://www.salute.gov.it/new/it/tema/alimenti-fini-medici-speciali-ed-integratori/altre-sostanze-ad-effetto-nutritivo-o-fisiologico/>; ultima consultazione 7/6/2024.
- Ministero della Salute. *Circolare Ministeriale 0003443-P-24/01/2019 relativa a preparati erboristici. Disposizioni per la vendita al consumatore finale di preparazioni estemporanee a base di piante per uso alimentare*. Roma: Ministero della Salute; 2019.
- Ministero della Salute. *Circolare Ministeriale 0033749-P-03/08/2022 relativa ad integratori alimentari contenenti estratti e preparati di piante di Curcuma longa e spp: modifica all'allegato 1 del DM 10 agosto 2018*. Roma: Ministero della Salute; 2022.

- Ministero della Salute. *Controlli ufficiali degli alimenti*. Roma: Ministero della Salute; 2024c. Disponibile all'indirizzo: <https://www.salute.gov.it/new/it/tema/sistema-di-controllo-della-sicurezza-alimentare/controlli-ufficiali-degli-alimenti/>; ultima consultazione 31/5/2024.
- Ministero della Salute. Decreto 10 agosto 2018 Disciplina dell'impiego negli integratori alimentari di sostanze e preparati vegetali. *Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana* – Serie Generale n.224 del 26-09-2018a.
- Ministero della Salute. Decreto 18 novembre 2003 Procedure di allestimento dei preparati magistrali e officinali. *Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana*- Serie Generale n. 11, 15 gennaio 2004.
- Ministero della Salute. Decreto 31 marzo 2017. Modifiche al decreto 22 dicembre 2016, recante: «Divieto di prescrizione di preparazioni magistrali contenenti il principio attivo sertralina e altri» e disposizioni in materia di preparazioni galeniche a scopo dimagrante. *Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana* - Serie Generale n. 82, 7 aprile 2017.
- Ministero della Salute. Decreto 9 novembre 2015 Funzioni di Organismo statale per la cannabis previsto dagli articoli 23 e 28 della convenzione unica sugli stupefacenti del 1961, come modificata nel 1972. *Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana* - Serie Generale n. 279, 30 novembre 2015a.
- Ministero della Salute. Direzione Generale Igiene e Sicurezza degli Alimenti e Nutrizione - Ufficio 4. *Linee guida probiotici e prebiotici. Indicazioni per alimenti e integratori contenenti microrganismi (batteri e/o lieviti) probiotici, o sostanze prebiotiche, tradizionalmente utilizzati per gli equilibri della flora intestinale*. Roma: Ministero della Salute; 2018b.
- Ministero della Salute. Direzione Generale Igiene e Sicurezza degli Alimenti e Nutrizione - Ufficio 4. *Linee di indirizzo sugli studi condotti per valutare la sicurezza e le proprietà di prodotti alimentari*. Roma: Ministero della Salute; 2018c.
- Ministero della Salute. Direzione generale per l'igiene e la sicurezza degli alimenti e la nutrizione ufficio 4. *Apporti giornalieri di vitamine e minerali ammessi negli integratori alimentari Revisione settembre 2021*. Revisione settembre 2021. Roma: Ministero della Salute; 2021.
- Ministero della Salute. Integratori alimentari e Linee guida ministeriali (LGM). Roma: Ministero della Salute; 2024a. Disponibile all'indirizzo: <https://www.salute.gov.it/new/it/tema/alimenti-fini-medici-speciali-ed-integratori/integratori-alimentari-e-linee-guida-ministeriali/>; ultima consultazione 7/6/2024.
- Ministero della Salute. *La definizione di prodotto cosmetico*. Roma: Ministero della Salute; 2025. Disponibile all'indirizzo: <https://www.salute.gov.it/new/it/tema/cosmetici/la-definizione-di-prodotto-cosmetico/>; ultima consultazione 31/5/2024
- Ministero della Salute. *Nota Prot n. 0004162 10/2/2015. Integratori alimentari: 1) Divieto di impiego delle argille come ingredienti; 2) Avvertenza per l'impiego come ingrediente di acido lipoico; 3) Aggiornamento degli apporti massimi di vitamine e minerali per quanto concerne la niacina e delle linee guida per l'impiego dei botanicals*. Roma: Ministero della Salute; 2015b.
- Ministero della Salute. *Raccomandazioni Norme di buona fabbricazione di Integratori alimentari*. Roma: Ministero della Salute; 2018d.
- Moro PA, Cassetti F, Giugliano G, Falce MT, Mazzanti G, Menniti-Ippolito F, Raschetti R, Santuccio C. Hepatitis from Greater celandine (*Chelidonium majus* L.): review of literature and report of a new case. *J Ethnopharmacol*. 2009;124(2):328-32. doi: 10.1016/j.jep.2009.04.036.
- Moro PA, Flacco V, Cassetti F, Clementi V, Colombo ML, Chiesa GM, Menniti-Ippolito F, Raschetti R, Santuccio C. Hypovolemic shock due to severe gastrointestinal bleeding in a child taking an herbal syrup. *Ann Ist Super Sanita*. 2011;47(3):278-83. doi: 10.4415/ANN_11_03_07.
- Murphy PA. St. John's wort and oral contraceptives: reasons for concern? *J Midwifery Womens Health* 2002;47(6):447-50. doi: 10.1016/s1526-9523(02)00321-5.
- Paoletti A, Gallo E, Benemei S, Vietri M, Lapi F, Volpi R, Menniti-Ippolito F, Gori L, Mugelli A, Firenzuoli F, Vannacci A. Interactions between natural health products and oral anticoagulants:

- spontaneous reports in the Italian Surveillance System of natural health products. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2011;2011:612150. <https://doi.org/10.1155/2011/612150>
- Rao T, Liu YT, Zeng XC, Li CP, Ou-Yang DS. The hepatotoxicity of Polygonum multiflorum: The emerging role of the immune-mediated liver injury. *Acta Pharmacol Sin*. 2021;42(1):27-35. <https://doi.org/10.1038/s41401-020-0360-3>. doi: 10.1038/s41401-020-0360-3.
- Raschi E, Girardi A, Poluzzi E, Forcesi E, Menniti-Ippolito F, Mazzanti G, De Ponti F. Adverse events to food supplements containing red yeast rice: comparative analysis of FAERS and CAERS Reporting Systems. *Drug Saf*. 2018;41(8):745–752. <https://doi.org/10.1007/s40264-018-0661-3>
- Restani P (Ed.). *Food supplements containing botanicals: benefits, side effects and regulatory aspect*. Cham: Springer; 2018. doi 10.1007/978-3-319-62229-3_6.
- Roache JD, Griffiths RR. Interactions of diazepam and caffeine: behavioral and subjective dose effects in humans. *Pharmacol Biochem Behav*. 1987;26(4):801-12. doi: 10.1016/0091-3057(87)90614-9.
- Romano B, Capasso R. Interazioni farmacologiche tra droghe vegetali e farmaci convenzionali. In: Mazzanti G, Dell'Agli M, Izzo A. (Ed.). *Farmacognosia e Fitoterapia*. Padova: Piccin Nuova Libreria; 2020. p. 87-104.
- Ruiz-Moreno C, Lara B, Salinero JJ, et al. Time course of tolerance to adverse effects associated with the ingestion of a moderate dose of caffeine. *Eur J Nutr*. 2020;59(7):3293-302. <https://doi.org/10.1007/s00394-019-02167-2>.
- Schwetz BA. From the Food and Drug Administration. *JAMA*. 2001;285(21):2705.
- Siwek M, Krupa AJ, Woron J. Interactions between grapefruit juice and psychotropic medications: an update of the literature and an original case series. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2024;20(5):333-45. <https://doi.org/10.1080/17425255.2024.2352468>.
- Steenkamp V, Parkar H, Dasgupta A. Utility of therapeutic drug monitoring in identifying clinically significant interactions between St. John's wort and prescription drugs. *Ther Drug Monit*. 2023;45(1):35-44. <https://doi.org/10.1097/ftd.0000000000001069>.
- Suliburska J, Cholik RS. Risks and benefits of salicylates in food: a narrative review. *Nutr Rev*. 2023;nuad136. <https://doi.org/10.1093/nutrit/nuad136>.
- Toutoungi M, Schulz P, Widmer J, Tissot R. Probable interaction entre le psyllium et le lithium [Probable interaction of psyllium and lithium]. *Therapie*. 1990;45(4):358-60.
- Ugalde M, Reza V, González-Trujano ME, Avula B, Khan IA, Navarrete A. Isobolographic analysis of the sedative interaction between six central nervous system depressant drugs and Valeriana edulis hydroalcoholic extract in mice. *J Pharm Pharmacol*. 2005;57(5):631-9. doi: 10.1211/0022357056000.
- Vannacci A, Lapi F, Gallo E, Vietri M, Toti M, Menniti-Ippolito F, Raschetti R, Firenzuoli F, Mugelli A. A case of hepatitis associated with long-term use of Cimicifuga racemosa. *Altern Ther Health Med*. 2009 May-Jun;15(3):62-3.
- Vitalone A, Menniti-Ippolito F, Moro PA, Firenzuoli F, Raschetti R, Mazzanti G. Suspected adverse reactions associated with herbal products used for weight loss: a case series reported to the Italian National Institute of Health. *Eur J Clin Pharmacol*. 2011;67(3):215-24. doi: 10.1007/s00228-010-0981-4.
- Vitalone A, Menniti-Ippolito F, Raschetti R, Renda F, Tartaglia L, Mazzanti G. Surveillance of suspected adverse reactions to herbal products used as laxatives. *Eur J Clin Pharmacol*. 2012;68(3):231-8. doi: 10.1007/s00228-011-1128-y.
- Vo Van Regnault G, Costa MC, Adanić Pajić A, Bico AP, Bischofova S, Blaznik U, Menniti-Ippolito F, Pilegaard K, Rodrigues C, Margaritis I. The need for European harmonization of Nutrivigilance in a public health perspective: a comprehensive review. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2022;62(29):8230-8246. doi: 10.1080/10408398.2021.1926904.

- Vuppalanchi R, Bonkovsky HL, Ahmad J, Barnhart H, Durazo F, Fontana RJ, Gu J, Khan I, Kleiner DE, Koh C, Rockey DC, Phillips EJ, Li YJ, Serrano J, Stolz A, Tillmann HL, Seeff LB, Hoofnagle JH, Navarro VJ; Drug-Induced Liver Injury Network. Garcinia cambogia, either alone or in combination with green tea, causes moderate to severe liver injury. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2022;20(6):e1416-e1425. doi: 10.1016/j.cgh.2021.08.015.
- Wang MT, Li IH, Lee WJ, *et al*. Exposure to sennoside-digoxin interaction and risk of digoxin toxicity: a population-based nested case-control study. *Eur J Heart Fail*. 2014;13(11),1238-43. <https://doi.org/10.1093/eurjhf/hfr091>.
- WHO. *Traditional medicine*. Geneva; World Health Organization; 2025. Disponibile all'indirizzo: <https://www.who.int/news-room/questions-and-answers/item/traditional-medicine>; ultima consultazione 6/12/2025.

APPENDICE A
Struttura della segnalazione spontanea
di sospette reazioni avverse a prodotti di origine naturale
sulla piattaforma online Vigierbe

VigiErbe

Paziente Reazioni Prodotti Contatti Anteprima

Iniziali Paziente Obbligatorio

Peso (kg) Opzionale Altezza (cm) Opzionale

Sesso Opzionale

Maschio
 Femmina

Data di nascita Opzionale

/ /

Compilare la data di nascita oppure l'età del paziente

Età (numero) Opzionale Età (unità di misura) Opzionale

Fascia d'età del paziente Opzionale

Durata della gravidanza (numero) Opzionale Durata della gravidanza (unità di misura) Opzionale

Compilare solo se il paziente era in gravidanza nel momento di insorgenza della reazione

Storia clinica rilevante Opzionale

Inserire malattie precedenti, procedure mediche, fattori di rischio solo se relativi al caso. Indicare anche un'eventuale allattamento.

Guida alla compilazione:

Verificare la compilazione dei campi obbligatori. Le informazioni opzionali sono comunque importanti per la valutazione del caso segnalato.

Nel rispetto della privacy non vanno indicati per esteso il nome e il cognome del paziente, ma solo le loro iniziali (nella sequenza nome-cognome).

Per l'età compilare il campo con le informazioni disponibili più specifiche tra data di nascita, valore numerico o fascia di età.

Nella storia clinica rilevante vanno riportate le patologie o i fattori di rischio più importanti rispetto al problema segnalato.

Paziente
Reazioni
Prodotti
Contatti
Anteprima

Reazione avversa

Data di inizio Obbligatorio

Giorno / Mese / Anno

La data può essere parziale. È sufficiente inserire almeno l'anno.

Descrizione della reazione avversa Obbligatorio

Se la reazione è grave, compilare una o più delle seguenti opzioni:

Ha causato o prolungato l'ospedalizzazione Obbligatorio

▼
 Sì
 No

Invalidante Obbligatorio

▼
 Sì
 No

Pericolo di vita Obbligatorio

▼
 Sì
 No

Ha causato il decesso del paziente Obbligatorio

▼
 Sì
 No

Anomalia congenita Obbligatorio

▼
 Sì
 No

Esito Obbligatorio

Seleziona il valore...
▼

Esci
Annulla
Aggiungi

Guida alla compilazione:

Verificare la compilazione dei campi obbligatori. Le informazioni opzionali sono comunque importanti per la valutazione del caso segnalato.

La data di inizio è obbligatoria e va inserita con il maggiore dettaglio possibile. Può essere inserito solo l'anno o il mese.

Per la gravità possono essere segnati uno o più dei criteri elencati.

L'esito della reazione è obbligatorio. È però possibile selezionare il valore non noto.

Paziente
Reazioni
Prodotti
Contatti
Anteprima

Reazioni avverse

📌 Una segnalazione per essere valida deve contenere almeno una reazione avversa.

+
Aggiungi

Esami di laboratorio

+
Aggiungi

Esci
Indietro
Avanti

Guida alla compilazione:

Verificare la compilazione dei campi obbligatori. Le informazioni opzionali sono comunque importanti per la valutazione del caso segnalato.

Riportare tutti gli eventi avversi che si ritiene possano essere collegati al prodotto. Per patologie gravi inserire se possibile gli esami di laboratorio a conferma della diagnosi.

Inserire gli esami di laboratorio rilevanti nella valutazione dell'evento avverso segnalato.

Paziente
Reazioni
Prodotti
Contatti
Anteprima

Trattamento con prodotto naturale o farmaco

Ruolo Obbligatorio

Sospetto
 Concomitante

Qualifica del Prodotto Opzionale

Seleziona il valore...

Nome del prodotto obbligatorio

Seleziona il valore...

Usa testo libero

Scegliere il prodotto utilizzato dal menù a tendina. In caso non sia disponibile, è possibile utilizzare la modalità testo libero.

Nome del produttore Opzionale

Si riferisce al marchio / azienda se presente nel nome del medicinale (es. Syncofarm)

Informazioni aggiuntive / Contenuto Opzionale

Motivo d'uso Opzionale

Indicazione terapeutica (codice MedDRA) Opzionale

Seleziona il valore...

Azioni intraprese Opzionale

Seleziona il valore...

Data di inizio Opzionale

▼

Giorno

/

Mese

/

Anno

La data può essere parziale. È sufficiente inserire almeno l'anno.

Data di fine Opzionale

▼

Giorno

/

Mese

/

Anno

La data può essere parziale. È sufficiente inserire almeno l'anno.

Durata (valore) Opzionale

Durata (unità di misura) Opzionale

Seleziona il valore...

Forma farmaceutica - IDMP Opzionale

Seleziona il valore...

Via di somministrazione - IDMP Opzionale

Seleziona il valore...

Descrizione della somministrazione Opzionale

La reazione è ricomparsa dopo la nuova somministrazione? Opzionale

Seleziona il valore...

Esci

Annulla

Aggiungi

Guida alla compilazione:

Verificare la compilazione dei campi obbligatori. Le informazioni opzionali sono comunque importanti per la valutazione del caso segnalato.

È importante stabilire il ruolo che il prodotto ha avuto nel determinare la reazione avversa.

I prodotti sospetti sono quelli che sono ritenuti responsabili dell'evento avverso, gli altri prodotti assunti nello stesso periodo sono definiti concomitanti.

Ogni prodotto assunto va definito con la qualifica, il nome commerciale o del principio attivo ed una eventuale ulteriore descrizione.

Le date di inizio e fine trattamento sono fondamentali ai fini della valutazione della relazione causale tra prodotto ed evento avverso. È possibile inserire solo il mese o l'anno.

Paziente Reazioni Prodotti **Contatti** Anteprima

Segnalatore

Nome Obbligatorio

Cognome Obbligatorio

Qualifica Obbligatorio

Indirizzo Opzionale

Città Opzionale

Provincia Opzionale

Nazione Opzionale

Guida alla compilazione:

Verificare la compilazione dei campi obbligatori. Le informazioni opzionali sono comunque importanti per la valutazione del caso segnalato.

Inserire qui i dati del segnalatore.

E' obbligatorio inserire la qualifica. Nel caso il nome sia protetto da privacy, selezionare 'Mascherato' dal menu a lato.

APPENDICE B
Scheda di valutazione delle segnalazioni
di sospette reazioni avverse a prodotti di origine naturale



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

SEZIONE A

CODICE SCIEDA/ ANNO 2024	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	DATA INSORGENZA REAZIONE
REAZIONE: SEGNI/SINTOMI/DIAGNOSI		ESITO
SCHEDA VALUTABILE Y SI Y NO Y DA RINVIARE PER INSUFFICIENZA DI INFORMAZIONI		

SEZIONE B

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

SEZIONE C

COMMENTO:		
VALUTAZIONE FINALE:	Y CERTO	Y PROBABILE
	Y POSSIBILE	Y IMPROBABILE
	Y NON CORRELATO	Y NON CLASSIFICABILE
DATA VALUTAZIONE	ESPERTO VALUTATORE	



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

WHO-UMC Causality Categories

Causality term	Assessment criteria*
Certain	
	<ul style="list-style-type: none"> • Event or laboratory test abnormality, with plausible time relationship to drug intake • Cannot be explained by disease or other drugs • Response to withdrawal plausible (pharmacologically, pathologically) • Event definitive pharmacologically or phenomenologically (i.e. an objective and specific medical disorder or a recognised pharmacological phenomenon) • Rechallenge satisfactory, if necessary
Probable /Likely	
	<ul style="list-style-type: none"> • Event or laboratory test abnormality, with reasonable time relationship to drug intake • Unlikely to be attributed to disease or other drugs • Response to withdrawal clinically reasonable • Rechallenge not required
Possible	
	<ul style="list-style-type: none"> • Event or laboratory test abnormality, with reasonable time relationship to drug intake • Could also be explained by disease or other drugs • Information on drug withdrawal may be lacking or unclear
Unlikely	
	<ul style="list-style-type: none"> • Event or laboratory test abnormality, with a time to drug intake that makes a relationship improbable (but not impossible) • Disease or other drugs provide plausible explanations
Conditional/ Unclassified	
	<ul style="list-style-type: none"> • Event or laboratory test abnormality • More data for proper assessment needed, or • Additional data under examination
Unassessable/ Unclassifiable	
	<ul style="list-style-type: none"> • Report suggesting an adverse reaction • Cannot be judged because information is insufficient or contradictory • Data cannot be supplemented or verified

* All points should be reasonably complied with

BIBLIOGRAFIA

The use of the WHO-UMC system for standardised case causality assessment - <http://www.who-umc.org/pdfs/Causality.pdf>