

Stato 31.07.2019 (seconda versione aggiornata)

Commercializzazione di preparati a base di *Monascus purpureus* (riso rosso fermentato, lievito di riso rosso) non autorizzata in Svizzera

I preparati a base di *Monascus purpureus* (riso rosso fermentato, lievito di riso rosso) si trovano anche sul mercato svizzero e danno adito a discussioni poiché non è chiaro quale legislazione sia applicabile per la loro valutazione. Visto che non sono autorizzati in qualità di medicinali, vengono spesso offerti a diversi dosaggi come integratori alimentari, talvolta con, talvolta senza menzione delle proprietà terapeutiche. Mentre alcuni sottolineano la presenza di monacolina K nel lievito di riso rosso, che ha un'azione farmacologica tipica delle statine, richiedendone una classificazione come medicamento, altri fanno riferimento all'indicazione sulla salute relativa al lievito di riso rosso approvata dalla Commissione europea¹, alla valutazione dell'EFSA² e a una decisione della Corte di giustizia dell'Unione europea (CGUE³), concludendo che questi preparati sono commercializzabili come derrate alimentari.

Il seguente articolo spiega le ragioni per cui i preparati a base di lievito di riso rosso in Svizzera non sono commercializzabili, né come medicinali né come derrate alimentari, e non possono pertanto essere immessi sul mercato.

Situazione iniziale

Cos'è il *Monascus purpureus* / il riso rosso fermentato, lievito di riso rosso e quali sono i suoi componenti?

Il riso rosso fermentato è un prodotto di fermentazione del riso comune con determinati ceppi di funghi della genere *Monascus*. Durante il processo di fermentazione vengono prodotti, oltre ai coloranti rossi, diversi componenti potenzialmente efficaci quali monacoline, monankarine, ankalactone e citrinina. La monacolina K, la componente che esplica l'effetto, è identica alla lovastatina, una potente statina utilizzata come medicamento. Le statine sono sostanze farmacologicamente attive che inibiscono la biosintesi del colesterolo a livello dell'idrossimetilglutaril-CoA reduttasi (HMG-CoA). La formazione della micotossina citrinina dipende dai ceppi di *Monascus* impiegati. La citrinina è considerata nefrotossica⁴.

In Svizzera nessun medicamento contenente la lovastatina è autorizzato. Tuttavia, la lovastatina è contenuta in vari medicinali approvati in alcuni Paesi limitrofi come la Germania. La posologia iniziale usuale è di 20 mg di lovastatina al giorno (dose

¹ Regolamento (UE) n. 432/2012 della Commissione, del 16 maggio 2012, relativo alla compilazione di un elenco di indicazioni sulla salute consentite sui prodotti alimentari, diverse da quelle facenti riferimento alla riduzione dei rischi di malattia e allo sviluppo e alla salute dei bambini, GU L 136 del 25.5.2012

² Scientific Opinion on the substantiation of health claims related to monacolin K from red yeast rice and maintenance of normal blood LDL cholesterol concentrations (ID 1648, 1700) pursuant to Article 13(1) of Regulation (EC) No 1924/2006; EFSA Journal 2011;9(7):2304

³ CGUE – Decisione n. C 140/07 (online):

<http://curia.europa.eu/juris/document/document.jsf?text=&docid=76342&pageIndex=0&doclang=IT&mode=lst&dir=&occ=first&part=1&cid=1925332>

⁴ SKLM, DFG Senatskommission zur gesundheitlichen Bewertung von Lebensmitteln. Toxikologische Bewertung von Rotschimmelreis: Aktualisierung, Deutsche Forschungsgemeinschaft DGF, 2012

giornaliera minima = 10 mg).

Negli ultimi tempi vi sono stati sempre più indizi di effetti collaterali nell'impiego di integratori alimentari con *Monascus purpureus*. Si può presumere che con un dosaggio farmacologicamente attivo di monacolina K si possono verificare le tipiche miopatie tossiche note anche per le statine.

Indicazioni sulla salute per il *Monascus purpureus* (riso rosso fermentato, lievito di riso rosso) autorizzate dalla Commissione europea

Nell'UE la Commissione ha pubblicato un elenco comunitario delle indicazioni sulla salute consentite ai sensi dell'articolo 13 paragrafo 3 del regolamento (CE) n. 1924/2006⁵.

L'autorizzazione di queste indicazioni si basa sulle valutazioni dell'EFSA. Nell'elenco figura per il *Monascus purpureus* (riso rosso fermentato) la seguente indicazione sulla salute:

Sostanza nutritiva, sostanza di altro tipo, alimento o categoria di alimenti	Indicazione	Condizioni d'uso dell'indicazione
<i>Monascus purpureus</i> (riso rosso)	La monacolina K del riso rosso fermentato contribuisce al mantenimento di livelli normali di colesterolo nel sangue.	Questa indicazione può essere impiegata solo per un alimento che fornisce un apporto giornaliero di 10 mg di monacolina K del riso rosso. L'indicazione va accompagnata dall'informazione al consumatore che l'effetto benefico si ottiene con l'assunzione giornaliera di 10 mg di monacolina K da preparazioni di riso rosso fermentato.

La valutazione dell'EFSA non rappresenta tuttavia una classificazione o autorizzazione del *Monascus purpureus* (riso rosso fermentato) in qualità di derrata alimentare dato che, in generale, nel caso di una valutazione di indicazioni sulla salute non si effettua contemporaneamente anche una valutazione della sicurezza. Da un parere positivo dell'EFSA riguardo le indicazioni sulla salute non si può trarre la conclusione che le sostanze siano sicure e i prodotti contenenti queste sostanze siano commercializzabili come derrate alimentari in tutti gli Stati membri. Il considerando 17 del regolamento (UE) n. 432/2012 offre ancora a ogni Stato membro la possibilità di effettuare una classificazione individuale dei prodotti come derrate alimentari o medicinali, poiché il diritto in materia non è stato finora ancora armonizzato. La sicurezza del riso rosso fermentato da parte dell'EFSA è stata valutata solo recentemente (nel 2018⁶).

Decisione C-40/07 della CGUE

La CGUE ha dovuto decidere se nel caso di un preparato immesso sul mercato come integratore alimentare si trattasse di un medicamento venduto senza autorizzazione. L'etichetta riportava le seguenti menzioni: «*Red Rice, 330 mg ... integratore alimentare con riso rosso fermentato ... Una capsula [corrisponde a] 1,33 mg di monacolina K*». L'uso raccomandato è il seguente: «*come integratore alimentare, 1 capsula 1–3 volte al giorno*». L'elemento decisivo nella valutazione è stato il dosaggio, in quanto la dose giornaliera raccomandata comportava l'assunzione di una quantità da 1,33 mg a 4 mg di monacolina K,

⁵ Regolamento (UE) n. 432/2012 della Commissione, del 16 maggio 2012, relativo alla compilazione di un elenco di indicazioni sulla salute consentite sui prodotti alimentari, diverse da quelle facenti riferimento alla riduzione dei rischi di malattia e allo sviluppo e alla salute dei bambini, GU L 136 del 25.5.2012

⁶Scientific opinion on the safety of monacolins in red yeast rice, EFSA Journal 2018;16(8):5368

mentre la dose giornaliera raccomandata per i medicinali soggetti a prescrizione a base di lovastatina approvati va da 10 mg a 80 mg.

La CGUE ha ritenuto che un prodotto contenente una sostanza rilevante dal punto di vista fisiologico, non può essere classificato sistematicamente come medicinale funzionale senza che le autorità competenti verifichino ogni singolo caso con particolare attenzione. Il prodotto non può essere classificato come medicinale funzionale se, tenendo conto della sua composizione, del dosaggio e delle condizioni d'uso appropriate, non è atto a ripristinare, correggere o influenzare in maniera significativa funzioni fisiologiche umane. Nel presente caso il dosaggio era troppo basso per poter considerare il preparato un medicinale funzionale.

Conclusione: molti preparati a base di riso rosso fermentato importati dall'estero come integratori alimentari e destinati a essere immessi sul mercato svizzero contengono una dose nettamente inferiore a 10 mg di monacolina K e pertanto non possono essere pubblicizzati neanche all'estero con la suddetta indicazione sulla salute.

Valutazione da parte dell'EFSA⁷ della sicurezza delle monacoline nel riso rosso fermentato

La Commissione Europea ha recentemente incaricato l'EFSA di valutare la sicurezza dell'impiego delle monacoline negli integratori alimentari. Nella sua valutazione, l'EFSA non è riuscita a ricavare una dose giornaliera sicura per la monacolina K negli integratori alimentari. Essa è giunta alla conclusione che l'assunzione delle monacoline attraverso il riso rosso fermentato negli integratori alimentari può portare all'ingestione di monacolina K paragonabile alla dose terapeutica della lovastatina. Sulla base delle informazioni disponibili inerenti il riso rosso fermentato e i suoi effetti indesiderati sull'uomo, in particolare sul sistema muscolo-scheletrico (inclusa rabdomiolisi) e sul fegato, l'EFSA ha stabilito che, con un'assunzione di 10 mg di monacolina al giorno proveniente dal riso rosso fermentato negli integratori alimentari, sussistono seri dubbi per quanto concerne la sicurezza. Il panel ha osservato che, in alcuni casi, sono stati riportati effetti indesiderati gravi anche con dosi di 3 mg di monacoline/ giorno.

È possibile una commercializzazione come derrata alimentare in Svizzera?

In Svizzera non è possibile immettere come derrate alimentari preparati contenenti riso rosso fermentato per i motivi seguenti:

- I preparati contenenti una dose efficace di monacolina K esplicano effetti tramite un meccanismo di azione farmacologico (identico a quelli delle statine) e non rientrano, secondo i criteri di delimitazione definiti dal Tribunale federale, nel campo di applicazione della legislazione sulle derrate alimentari.
- Le derrate alimentari non devono, nell'impiego usuale, mettere in pericolo la salute. A tale proposito sussistono notevoli preoccupazioni per la sicurezza. Le monacoline sono medicinali potenti volti a ridurre il colesterolo e possono essere consegnati solo sotto controllo medico. I prodotti con monacolina K devono essere considerati derrate alimentari non sicure a causa della mancanza di standardizzazione del contenuto di monacolina, del rischio di effetti indesiderati della monacolina K, della mancanza di controllo medico del consumo e di altri componenti che presentano un rischio tossicologico. In questo contesto si rimanda alla valutazione dell'EFSA, alle spiegazioni della Commissione del senato per la valutazione sanitaria delle derrate alimentari della Comunità tedesca di ricerca (Deutsche Forschungsgemeinschaft,

⁷ Scientific opinion on the safety of monacolins in red yeast rice, EFSA Journal 2018;16(8):5368

Senatskommission zur gesundheitlichen Bewertung von Lebensmitteln, SKLM⁸) e al parere della commissione di esperti comune BVL/BfArM sulla classificazione dei prodotti a base di riso rosso fermentato: «Einstufung von Rotschimmelreisprodukten (02/2016)»⁹. Sorgono domande sulla sicurezza soprattutto per quanto riguarda la tossicità muscolare della monacolina K e la nefrotossicità della citrinina. Mancano specificazioni in merito alla sicurezza della purezza e all'identità dei preparati nonché indicazioni sull'assenza di componenti tossici.

- Con la revisione totale del diritto alimentare entrata in vigore il 1° maggio 2017 in Svizzera, il *Monascus purpureus* è stato pertanto inserito nella lista delle sostanze che non possono essere aggiunte alle derrate alimentari (allegato 4 dell'ordinanza del DFI sull'aggiunta di vitamine, sali minerali e altre sostanze alle derrate alimentari; OAVM; RS 817.022.32) e pertanto non è commercializzabile come derrata alimentare.
- Gli integratori alimentari con *Monascus purpureus* non possono pertanto essere immessi sul mercato svizzero poiché l'allegato 4 OAVM si applica anche agli integratori alimentari ai sensi dell'articolo 2 capoverso 4 dell'ordinanza del DFI sugli integratori alimentari (OIAI; RS 817.022.14).

È possibile una commercializzazione come medicamento secondo formula?

Negli ultimi tempi si è constatato che in singoli casi si è chiaramente cercato di aggirare il divieto di commercializzazione come derrata alimentare o l'obbligo di omologazione come medicamento vendendo i preparati ad es. come preparati secondo formula magistralis /formula propria.

Secondo la legislazione svizzera sugli agenti terapeutici questa prassi non è consentita per il seguente motivo: l'articolo 37 dell'ordinanza sui medicinali (OM; RS 812.212.21) stabilisce quali principi attivi possono essere utilizzati nei medicinali secondo formula. Il lievito di riso rosso con diverse monacoline farmacologicamente attive non è contenuto in alcun medicamento autorizzato e non soddisfa le rispettive condizioni. Pertanto non può essere utilizzato come principio attivo per fabbricare medicinali secondo formula.

Conclusione

Il *Monascus purpureus* (riso rosso fermentato, lievito di riso rosso) non è autorizzato in Svizzera né come medicamento né come derrata alimentare e pertanto non è commercializzabile.

⁸ DFG Senatskommission zur gesundheitlichen Bewertung von Lebensmitteln (SKLM). (2012) Toxikologische Bewertung von Rotschimmelreis: Aktualisierung, Endfassung vom 18.12.2012

⁹ Stellungnahme der Gemeinsamen Expertenkommission BVL/BfArM Einstufung von Rotschimmelreisprodukten (02/2016)