



19° Congresso Nazionale
Società Italiana di Tossicologia

Paracelso nel XXI secolo:
«Dosis sola facit, ut venenum non fit»

BOLOGNA
11-12 Febbraio 2020
Savoia Regency Hotel



Azienda Ospedaliera
Universitaria
Careggi

cerfit
Centro di Riferimento Regionale in Fitoterapia | www.cerfit.org



UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI
FIRENZE



Case study: il caso monacolina

Fabio Firenzuoli

Responsabile del CERFIT

Centro di ricerca e innovazione in Fitoterapia

Struttura di riferimento per la Fitoterapia, Regione Toscana

Azienda Ospedaliera Universitaria Careggi, Firenze

Coordinatore Master Fitoterapia clinica, Università di Firenze

www.cerfi.org

fabio.firenzuoli@unifi.it



19° Congresso Nazionale
Società Italiana di Tossicologia

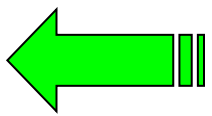
Paracelso
nel XXI secolo:
«Dosis sola facit,
ut venenum non fit»

BOLOGNA
10-11-12 Febbraio 2020
Savoia Regency Hotel

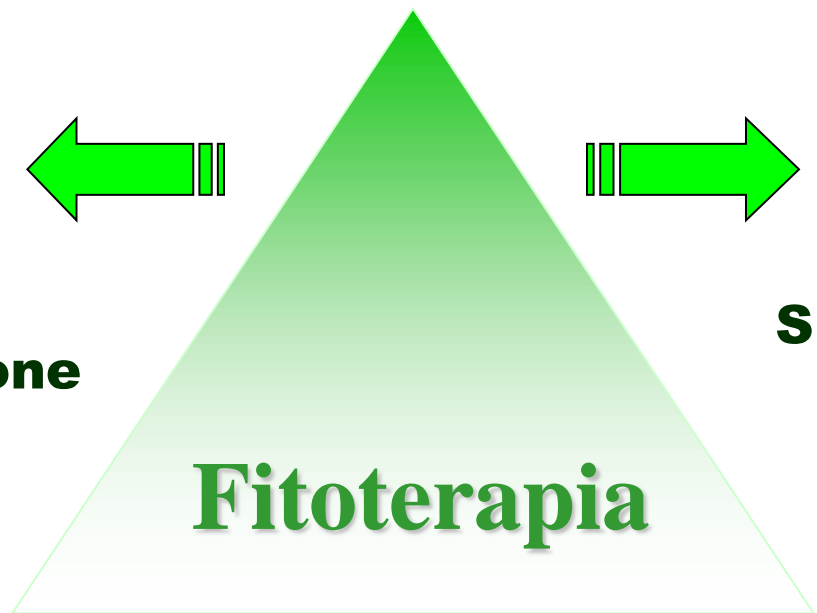
www.sitox.org



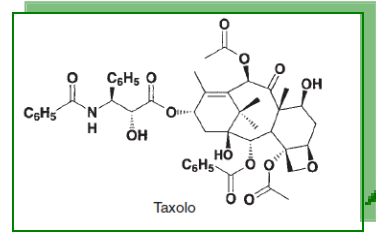
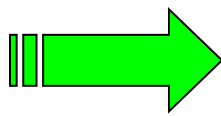
Sostanze naturali



Nutrizione



Fitoterapia



Singola molecola attiva





FITOCOMPLESSO

- * COMPOSIZIONE
- * VARIABILITA'
- * ATTIVITA' MOLTEPLICI
- * SINERGIA
- * BIODISPONIBILITA'
- * FARMACOCINETICA
- * STABILITA'
- * QUALITA' E SICUREZZA
- * TOSSICITA'

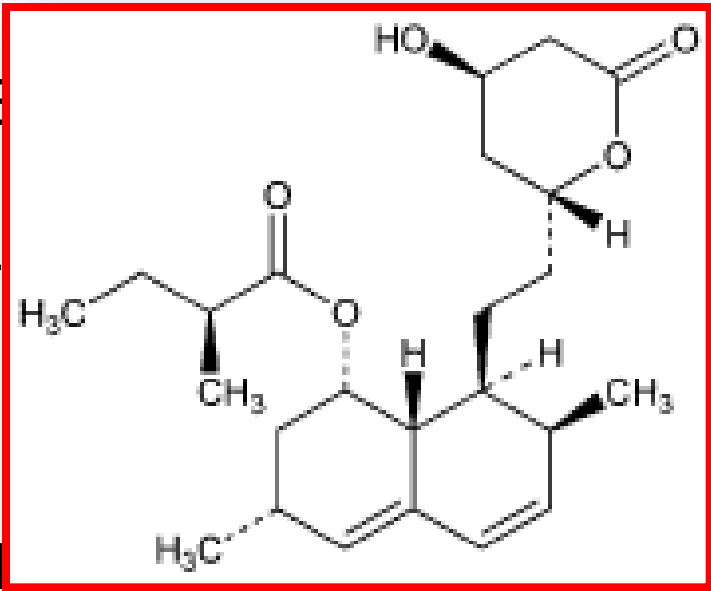
F.Firenzuoli, Firenze



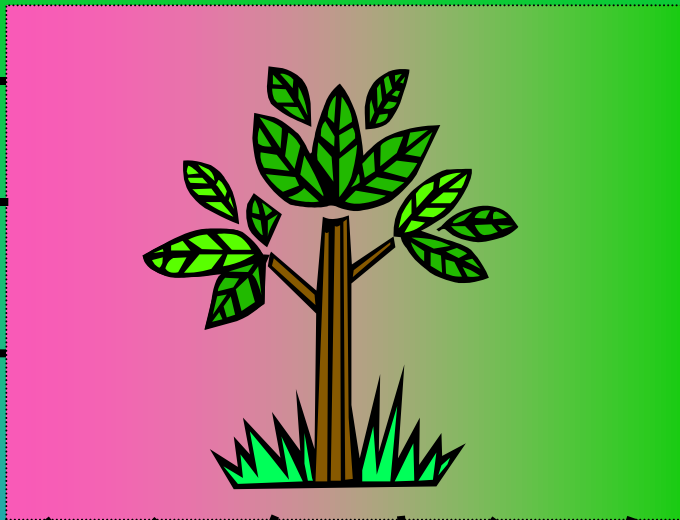
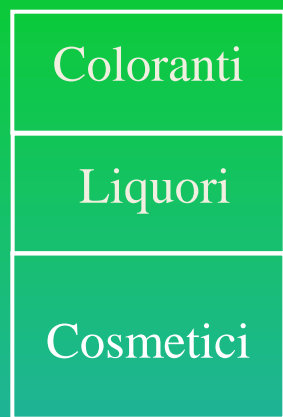


FITOCOMPLESSO

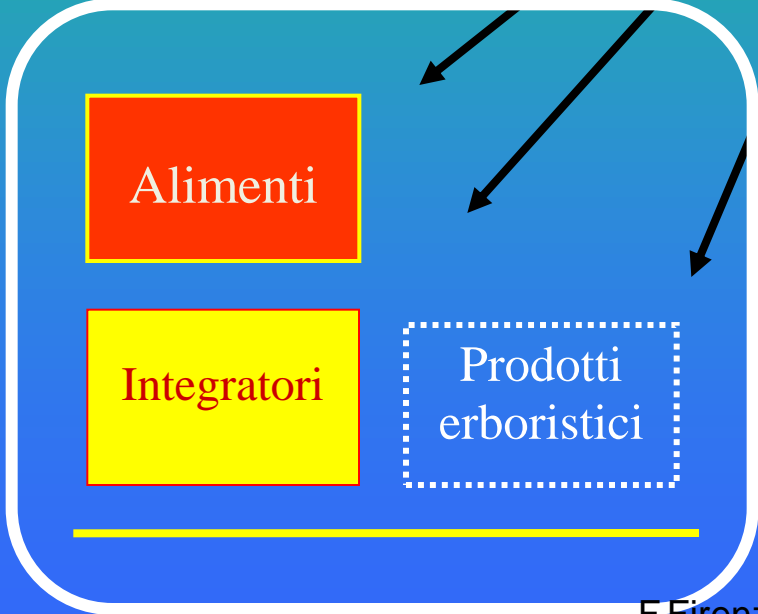
- * COMPOSIZIONE
- * VARIABILITA'
- * ATTIVITA' MOLTE
- * SINERGIA
- * BIODISPONIBILITA'
- * FARMACOCINETICA
- * STABILITA'
- * QUALITA' E SICUREZZA
- * TOSSICITA'



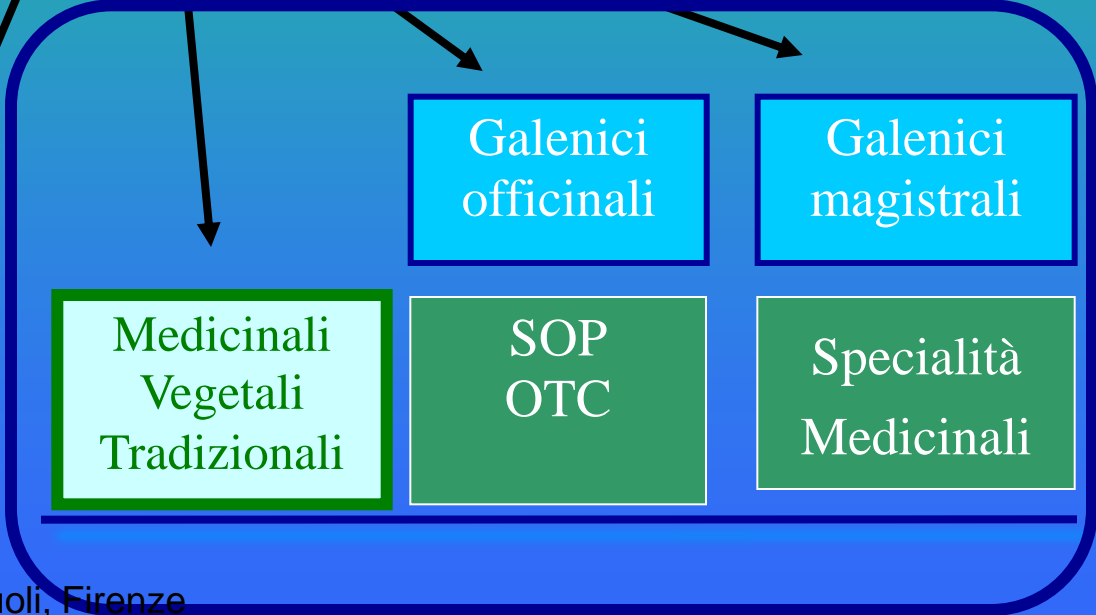
Pianta officinale



ALIMENTI



MEDICINALI



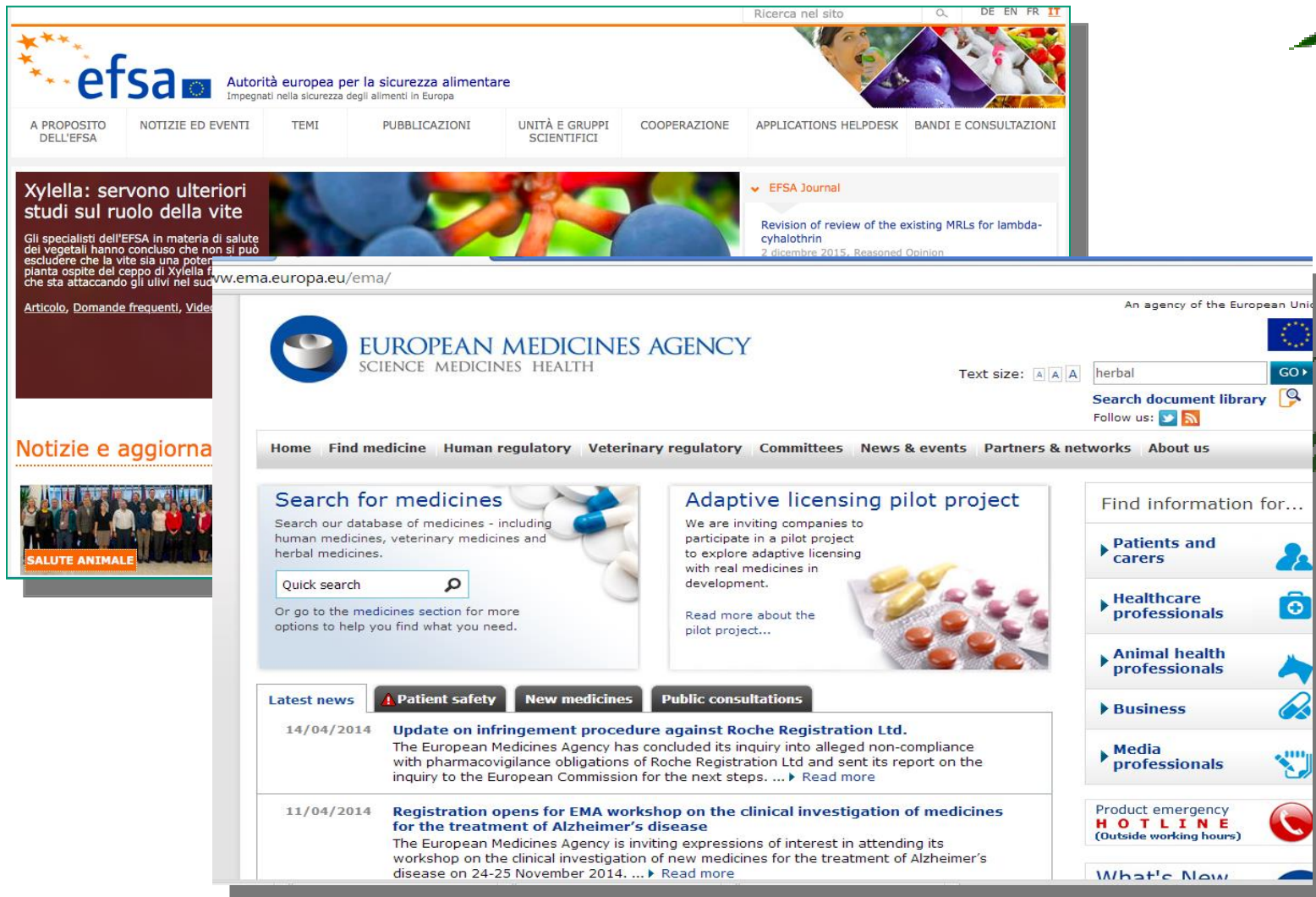
F.Firenzuoli, Firenze



F.Firenze, Firenze

**FITOTERAPIA
MEDICINALI
EVIDENZE
PREVENZIONE E CURA**

**ETNOMEDICINA
ALIMENTI
INTEGRATORI
TRADIZIONE
AUTO CURE
BENESSERE...**



The screenshot shows the EMA website interface. At the top, there is a search bar and navigation links for 'Ricerca nel sito' and language options (DE, EN, FR, IT). The main header features the 'efsa' logo and the text 'Autorità europea per la sicurezza alimentare'. Below this is a navigation menu with categories like 'A PROPOSITO DELL'EFSA', 'NOTIZIE ED EVENTI', 'TEMI', 'PUBBLICAZIONI', 'UNITÀ E GRUPPI SCIENTIFICI', 'COOPERAZIONE', 'APPLICATIONS HELPDESK', and 'BANDI E CONSULTAZIONI'. A featured article titled 'Xylella: servono ulteriori studi sul ruolo della vite' is visible. The main content area includes the EMA logo and tagline 'SCIENCE MEDICINES HEALTH', a search bar with the text 'herbal', and a 'Search document library' button. A navigation bar contains links for 'Home', 'Find medicine', 'Human regulatory', 'Veterinary regulatory', 'Committees', 'News & events', 'Partners & networks', and 'About us'. The 'Search for medicines' section includes a 'Quick search' input field. The 'Adaptive licensing pilot project' section features an image of pills and text inviting companies to participate. The 'Latest news' section lists two articles: 'Update on infringement procedure against Roche Registration Ltd.' (dated 14/04/2014) and 'Registration opens for EMA workshop on the clinical investigation of medicines for the treatment of Alzheimer's disease' (dated 11/04/2014). On the right side, there is a 'Find information for...' section with links for 'Patients and carers', 'Healthcare professionals', 'Animal health professionals', 'Business', and 'Media professionals'. At the bottom right, there is a 'Product emergency HOTLINE' button and a 'What's New' section.

The image shows a screenshot of the Italian Ministry of Health website. At the top left is the logo of the Italian Republic and the text "Ministero della Salute". To the right is a search bar with "Cerca nel sito" and "cerca" buttons, and social media icons for Facebook, Twitter, YouTube, and RSS. Below this is a banner for "NOTTE EUROPEA DEI RICERCATORI IN ITALIA" with logos for the Italian Republic, the European Commission, and IRCCS. The main heading is "European Researchers' Night" and the sub-heading is "LA NOTTE EUROPEA DEI RICERCATORI IN ITALIA". The date is "Venerdì 27 settembre 2019" and the location is "Tutti gli eventi di IRCCS e Istituto Superiore di Sanità". A navigation bar includes "La nostra salute", "Temi e professioni", "News e media", and "Ministro e Ministero". A breadcrumb trail reads "Sei in: Home > Temi e professioni > Assistenza, ospedale e territorio > Servizio farmaceutico > Medicinali > Fitoterapici". A green arrow points to the "Fitoterapici" section. The content area for "Fitoterapici" includes a description of their therapeutic properties, a note on their official approval by AIFA, and a link to "Vendita on line di medicinali senza obbligo di prescrizione (SOP)".

Ministero della Salute

Cerca nel sito cerca

Contatti | Moduli e Servizi | FAQ | App | Facebook | Twitter | YouTube | RSS

Commissione Europea

NOTTE EUROPEA DEI RICERCATORI IN ITALIA

European Researchers' Night

LA NOTTE EUROPEA DEI RICERCATORI IN ITALIA

Venerdì 27 settembre 2019 • Tutti gli eventi di IRCCS e Istituto Superiore di Sanità

La nostra salute | Temi e professioni | News e media | Ministro e Ministero

Sei in: Home > Temi e professioni > Assistenza, ospedale e territorio > Servizio farmaceutico > Medicinali > Fitoterapici

Fitoterapici

I temi di questa sezione sono a cura di: **Direzione generale dei dispositivi medici e del servizio farmaceutico**
> [Contatti](#)
Web editing: Deborah De Crinito, Carmela Paolillo

Le proprietà terapeutiche di molte piante, funghi o licheni sono tradizionalmente note agli uomini che frequentemente le hanno utilizzate come "erbe curative". Tuttavia, le tecniche della moderna medicina hanno permesso di individuare i medicinali fitoterapici veri e propri, distinti dai prodotti di erboristeria e dalle erbe semplici.

I medicinali fitoterapici sono tutti quei medicinali il cui principio attivo è una sostanza vegetale. Questi medicinali sono stati ufficialmente approvati dall'AIFA, che ne ha verificato la loro qualità, efficacia e sicurezza, e sono venduti esclusivamente nelle farmacie, alcuni dietro presentazione di ricetta medica ed altri come medicinali senza obbligo di prescrizione o medicinali da banco.

Vendita on line di medicinali senza obbligo di prescrizione (SOP)
Registrazione e logo

Moduli e servizi online

F.Firenzuoli, Firenze

An iceberg floating in a blue sea under a blue sky. The tip of the iceberg is above the water, while the much larger, submerged part is below. The text 'FARMACOVIGILANZA' is written in yellow on the tip, and 'FITOVIGILANZA' is written in green on the submerged part. A green leafy branch is visible on the right side of the image.

FARMACOVIGILANZA

FITOVIGILANZA



21 settembre 2001

Per la sicurezza dei prodotti fitoterapici

✉ Mail Stampa

Consiglia Tweet

Istituito dall'Azienda Usl di Empoli il primo Centro italiano di controllo

CONTENUTI CORRELATI

[TAC e PET sulla stessa lastra](#)

• medicina • piante

Le piante medicinali e i fitoterapici possono essere una preziosa risorsa, utilizzabile in alcuni casi a scopo curativo o preventivo. La fitoterapia, del resto, non è una disciplina alternativa, ma è parte integrante della medicina ufficiale.

Troppo spesso invece prodotti «naturali» (erboristici, integratori, e altro) vengono utilizzati a sproposito o senza controlli adeguati, tanto da provocare reazioni indesiderate anche gravi.

Per sopperire all'assenza di un sistema di sorveglianza sugli eventuali effetti collaterali dovuti all'uso incongruo di tali preparati, l'**Azienda Usl 11** di Empoli ha istituito il primo Centro italiano di Controllo delle Reazioni Avverse ai fitoterapici (CRAFIT).

«Il progetto - spiega Fabio Firenzuoli, medico responsabile del Servizio di Fitoterapia dell'Ospedale S. Giuseppe di Empoli - punta a migliorare la sicurezza nell'uso delle piante e dei loro derivati, accrescendo contemporaneamente le conoscenze relative alle piante stesse e la professionalità degli operatori interessati».



Fitovigilanza



...dal 2002



www.iss.it
www.vigierbe.it

F. Firenzuoli, Firenze

Ministero della Salute
Istituto Superiore di Sanità
AIFA
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. INIZIALE 2. ETÀ* 3. SESSO 4. PESO CORPOREO 5. ORIGINE ETNICA

6. EVENTUALE STATO DI GRAVIDANZA ALL'AVVANTAMENTO 7. DATA INDEBITA REAZIONE 8. DESCRIZIONE DELLA REAZIONE ED EVENTUALI DIAGNOSI 9. EVENTUALI ESAMI STRUMENTALI ED DI LABORATORIO RILEVANTI 10. COMMENTI SULLA RELAZIONE TRA PRODOTTO E REAZIONE 11. LA REAZIONE È SEGNALETTA CON LA SOSPENSIONE? 12. È STATA INDEBITA TERAPIA SPECIFICA? 13. GRAVITÀ DELLA REAZIONE 14. ESITO 15. PRODOTTO SOSPETTO (Indicare la denominazione e la composizione come descritte in etichetta)

INFORMAZIONI SUL PRODOTTO

15a. QUALIFICA DEL PRODOTTO 15b. PRODUTTORE

16. DOSAGGIO / DOSI 17. VIA DI SOMMINISTRAZIONE 18. DURATA DELL'USO 19. APPRESA DELL'USO 20. RECOMPARSA DEL SINTOMO

21. FARMACI(1) CONCOMITANTI(1), DOSAGGIO, VIA DI SOMMINISTRAZIONE, DURATA DEL TRATTAMENTO

22. USI CONCOMITANTI DI ALTRI PRODOTTI (specificare)

23. CONDIZIONI CONCOMITANTI E PREESISTENTI

INFORMAZIONI SUL SEGNALATORE

24. QUALIFICA 25. DATI DEL SEGNALATORE (NOME E COGNOME, INDIRIZZO, TEL., FAX, E-MAIL, 27. FIRMA)

MEDICO DI MEDICINA GENERALE FARMACISTA
 MEDICO OSPEDALIERO ALTRO
 SPECIALISTA

26. DATA DI COMPILAZIONE

Invviare la scheda compilata al fax n. 06 49904248





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		<input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> SI _____ settimana <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> SI		7. DATA INSORGENZA REAZIONE
8. DESCRIZIONE DELLA REAZIONE ED EVENTUALE DIAGNOSI		11. LA REAZIONE È MIGLIORATA CON LA SOSPENSIONE?		
		<input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> SI		
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"/> SCONOSCIUTA				
INFORMAZIONI SUL PRODOTTO				
15. PRODOTTO SOSPETTO <i>(Indicare la denominazione e la composizione come descritte in etichetta)</i>				
15-a QUALIFICA DEL PRODOTTO		15-b PRODUTTORE		
<input type="checkbox"/> GALENICO <input type="checkbox"/> 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 DAL _____ AL _____	19. RIPRESA DELL'USO RICOMPARSA DEI SINTOMI <input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO	
20. INDICAZIONI O ALTRO MOTIVO PER CUI IL PRODOTTO È STATO ASSUNTO O PRESCRITTO				
21. FARMACO(I) CONCOMITANTE(I), DOSAGGIO, VIA DI SOMMINISTRAZIONE, DURATA DEL TRATTAMENTO				
22. USO CONCOMITANTE DI ALTRI PRODOTTI <i>(specificare)</i>				
23. CONDIZIONI CONCOMITANTI E PREDISPONENTI				
INFORMAZIONI SUL SEGNALATORE				
24. QUALIFICA		25. DATI DEL SEGNALATORE		
<input type="checkbox"/> MEDICO DI MEDICINA GENERALE <input type="checkbox"/> FARMACISTA <input type="checkbox"/> MEDICO OSPEDALIERO <input type="checkbox"/> ALTRO <input type="checkbox"/> SPECIALISTA		NOME E COGNOME INDIRIZZO TEL., FAX E-MAIL		
26. DATA DI COMPILAZIONE		27. FIRMA		

Inviare la scheda compilata al fax n. 06 49904248

Segnalazione sospetta reazione avversa





Segnalazione sospetta reazione avversa

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 <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> SI _____ settimana		7. DATA INSORGENZA REAZIONE		
8. DESCRIZIONE DELLA REAZIONE ED EVENTUALE DIAGNOSI		11. LA REAZIONE È MIGLIORATA CON LA SOSPENSIONE? <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> SI		
		12. È STATA ESEGUITA TERAPIA SPECIFICA? <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> SI QUALI? _____		
9. EVENTUALI ESAMI STRUMENTALI E/O DI LABORATORIO RILEVANTI		13. GRAVITÀ DELLA REAZIONE		
		14. ESITO		

10. COMMENTI SULLA RELAZIONE TRA PRODOTTO E REAZIONE
 CERTA PROBABILE

INFORMAZIONI SUL PRODOTTO

15. PRODOTTO SOSPETTO
(indicare la denominazione e la composizione come descritte in etichetta)

15-a QUALIFICA DEL PRODOTTO
 GALENICO PRODOTTO ERBORISTICO INTEGRATORE
 ALIMENTO ALTRO: _____

15-b PRODUTTORE

16. DOSAGGIO / DIE

17. VIA DI SOMMINISTRAZIONE

18. DURATA DELL'USO
DAL _____ AL _____

19. RIPRESA DELL'USO
RICOMPARSA DEI SINTOMI
 SÌ NO

20. INDICAZIONI O ALTRO MOTIVO PER CUI IL PRODOTTO È STATO ASSUNTO O PRESCRITTO

21. FARMACO(I) CONCOMITANTE(I), DOSAGGIO, VIA DI SOMMINISTRAZIONE, DURATA DEL TRATTAMENTO

22. USO CONCOMITANTE DI ALTRI PRODOTTI *(specificare)*

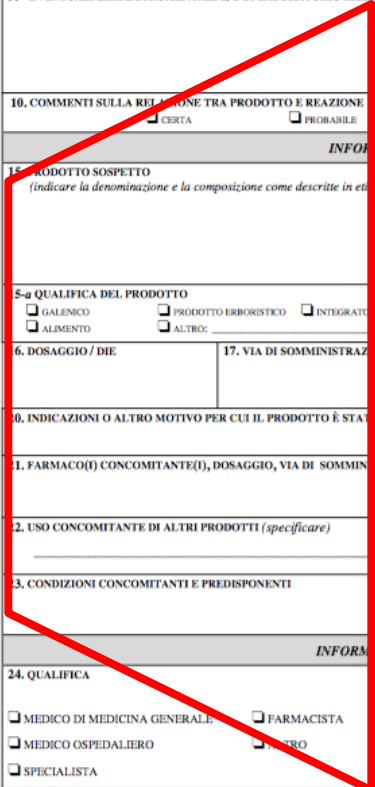
23. CONDIZIONI CONCOMITANTI E PREDISPONENTI

INFORMAZIONI SUL SEGNALATORE

24. QUALIFICA
 MEDICO DI MEDICINA GENERALE FARMACISTA
 MEDICO OSPEDALIERO ALTRO
 SPECIALISTA

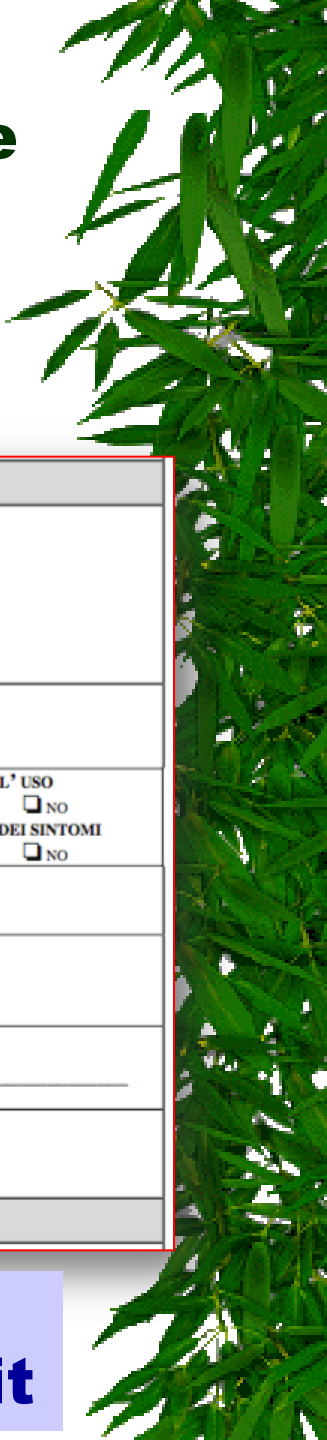
26. DATA DI COMPILAZIONE

27. FIRMA



Inviare la scheda compilata al fax n. 06 49904248

www.iss.it
www.vigierbe.it





Letter to the Editors

Myopathies associated with red yeast rice and liquorice: spontaneous reports from the Italian Surveillance System of Natural Health Products

Francesco Lapi,^{1,2,3} Eugenia Gallo,^{1,2} Sara Bernasconi,² Michele Vietri,^{1,2}
Francesca Menniti-Ippolito,⁴ Roberto Raschetti,⁴ Luigi Gori,⁵ Fabio Firenzuoli,⁵
Alessandro Mugelli^{1,2} & Alfredo Vannacci^{1,2}

¹Tuscan Regional Centre of Pharmacovigilance, ²Department of Preclinical and Clinical Pharmacology, University of Florence, ³Regional Agency for Healthcare Services of Tuscany, Epidemiology Unit, Florence, ⁴National Centre of Epidemiology, Surveillance and Health Promotion, National Institute of Health, Rome and ⁵Centre of Natural Medicine, S. Giuseppe Hospital, Empoli, Italy

Miopatie da riso rosso fermentato

Sex, age (years)	Product; dosage; indication	Concomitant medications and notes	Reported ADRs; time to onset	Action taken; outcome
F, 53	[redacted] contains red yeast rice (<i>Monascus purpureus</i>); 1 tablet a day; hypercholesterolaemia	None	Increase of CPK§ (288 IU l ⁻¹), ALT and AST and GGT 2 months	Drug withdrawn; complete recovery
M, 49	[redacted] nos®, contains red yeast rice (<i>Monascus purpureus</i>); 5 mg, 1 tablet a day; hypercholesterolaemia	None	Increase of CPK§ (386 IU l ⁻¹), total cholesterol, ALT and AST; 2 months	Drug withdrawn; complete recovery
F, 43	[redacted] rice (<i>Monascus purpureus</i>) 400 mg, 1 tablet 3 times a day; hypercholesterolaemia	None	Increase of CPK§ (401 IU l ⁻¹), muscle pain; 6 months	Drug withdrawn; complete recovery
F, 60	[redacted] lus®, contains red yeast rice (<i>Monascus purpureus</i>) 200 mg + berberine extract <i>Berberis aristata</i> 500 mg); 1 tablet a day; hypercholesterolaemia	None; statin-intolerant	Increase of CPK§ (356 IU l ⁻¹), AST# 37 IU l ⁻¹ , ALT# 28 IU l ⁻¹ ; 6 months	Drug withdrawn; reaction unresolved
M, 30*	Liquorice, (<i>Glycyrrhiza glabra</i>); 30g day ⁻¹ orally; nutrient	None	Increase of CPK, rhabdomyolysis; 1 month	Drug withdrawn; complete recovery
M, 73*	[redacted] ia®, contains liquorice (<i>Glycyrrhiza glabra</i>); 2 tablets a day; laxative	Simvastatin, atenolol, cardioaspirin, lansoprazole, ursodesossilic acid, lisinopril, nitrodur (from 8 years)	Rhabdomyolysis, increase of CPK§ (8000 IU l ⁻¹), blood nitrogen† 6.0 mg dl ⁻¹ ; 20 days	Drug withdrawn; reaction unresolved
M, 81*	Liquorice (<i>Glycyrrhiza glabra</i>) concentrate juice; 2-3 g day ⁻¹ , chronic hypotension	β-blockers, anxiolytics	Hypertension, hypokalaemia, hypematraemia, increase of CPK, 3 months	Drug withdrawn, antihaldosterone therapy, supplementation; complete recovery

F.Firenzuoli, Firenze

Miopatie da riso rosso fermentato

Sex, age (years)	Product; dosage; indication	Concomitant medications and notes	Reported ADRs; time to onset	Action taken; outcome
F, 53	[redacted] contains red yeast rice (<i>Monascus purpureus</i>); 1 tablet a day; hypercholesterolaemia	None	Increase of CPK ζ (288 IU l ⁻¹), ALT and AST and GGT 2 months	Drug withdrawn; complete recovery
M, 49	[redacted] nos [®] , contains red yeast rice (<i>Monascus purpureus</i>); 5 mg, 1 tablet a day; hypercholesterolaemia	None	Increase of CPK ζ (386 IU l ⁻¹), total cholesterol, ALT and AST; 2 months	Drug withdrawn; complete recovery
F, 43	[redacted] rice (<i>Monascus purpureus</i>) 400 mg, 1 tablet 3 times a day; hypercholesterolaemia	None	Increase of CPK ζ (401 IU l ⁻¹), muscle pain; 6 months	Drug withdrawn; complete recovery
F, 60	[redacted] us [®] , contains red yeast rice (<i>Monascus purpureus</i>) 200 mg + berberine extract <i>Berberis aristata</i> 500 mg); 1 tablet a day; hypercholesterolaemia	None; statin-intolerant	Increase of CPK ζ (356 IU l ⁻¹), AST# 37 IU l ⁻¹ , ALT# 28 IU l ⁻¹ ; 6 months	Drug withdrawn; reaction unresolved
M, 30*	Liquorice, (<i>Glycyrrhiza glabra</i>); 30g day ⁻¹ orally; nutrient	None	Increase of CPK, rhabdomyolysis; 1 month	Drug withdrawn; complete recovery
M, 73*	[redacted] ia [®] , contains liquorice (<i>Glycyrrhiza glabra</i>); 2 tablets a day; laxative	Simvastatin, atenolol, cardioaspirin, lansoprazole, ursodesossilic acid, lisinopril, nitrodur (from 8 years)	Rhabdomyolysis, increase of CPK ζ (8000 IU l ⁻¹), blood nitrogen ⁺ 6.0 mg dl ⁻¹ ; 20 days	Drug withdrawn; reaction unresolved
M, 81*	Liquorice (<i>Glycyrrhiza glabra</i>) concentrate juice; 2-3 g day ⁻¹ , chronic hypotension	β -blockers, anxiolytics	Hypertension, hypokalaemia, hypematraemia, increase of CPK, 3 months	Drug withdrawn, antihaldosterone therapy, supplementation; complete recovery

F.Firenzuoli, Firenze

Miopatie da riso rosso fermentato

Sex, age (years)	Product; dosage; indication	Concomitant medications and notes	Reported ADRs; time to onset	Action taken; outcome
F, 53	[redacted] contains red yeast rice (<i>Monascus purpureus</i>); 1 tablet a day; hypercholesterolaemia	None	Increase of CPK ζ (288 IU l ⁻¹), ALT and AST and GGT 2 months	Drug withdrawn; complete recovery
M, 49	[redacted] nos [®] , contains red yeast rice (<i>Monascus purpureus</i>); 5 mg, 1 tablet a day; hypercholesterolaemia	None	Increase of CPK ζ (386 IU l ⁻¹), total cholesterol, ALT and AST; 2 months	Drug withdrawn; complete recovery
F, 43	[redacted] rice (<i>Monascus purpureus</i>) 400 mg, 1 tablet 3 times a day; hypercholesterolaemia	None	Increase of CPK ζ (401 IU l ⁻¹), muscle pain; 6 months	Drug withdrawn; complete recovery
F, 60	[redacted] us [®] , contains red yeast rice (<i>Monascus purpureus</i>) 200 mg + berberine extract <i>Berberis aristata</i> 500 mg); 1 tablet a day; hypercholesterolaemia	None; statin-intolerant	Increase of CPK ζ (356 IU l ⁻¹), AST# 37 IU l ⁻¹ , ALT# 28 IU l ⁻¹ ; 6 months	Drug withdrawn; reaction unresolved
M, 30*	Liquorice, (<i>Glycyrrhiza glabra</i>); 30g day ⁻¹ orally; nutrient	None	Increase of CPK, rhabdomyolysis; 1 month	Drug withdrawn; complete recovery
M, 73*	[redacted] ia [®] , contains liquorice (<i>Glycyrrhiza glabra</i>); 2 tablets a day; laxative	Simvastatin, atenolol, cardioaspirin, lansoprazole, ursodesossilic acid, lisinopril, nitrodur (from 8 years)	Rhabdomyolysis, increase of CPK ζ (8000 IU l ⁻¹), blood nitrogen t 6.0 mg dl ⁻¹ ; 20 days	Drug withdrawn; reaction unresolved
M, 81*	Liquorice (<i>Glycyrrhiza glabra</i>) concentrate juice; 2-3 g day ⁻¹ , chronic hypotension	β -blockers, anxiolytics	Hypertension, hypokalaemia, hypematraemia, increase of CPK, 3 months	Drug withdrawn, antihaldosterone therapy, supplementation; complete recovery

F.Firenzuoli, Firenze



Annals of Internal Medicine®

- LATEST
- ISSUES
- CHANNELS
- CME/MOC
- IN THE CLINIC
- JOURNAL CLUB
- WEB EXCLUSIVES
- AUTHOR INFO

< PREV ARTICLE | THIS ISSUE | NEXT ARTICLE >

LETTERS | 19 JANUARY 2010

Red Yeast Rice for Dyslipidemia in Statin-Intolerant Patients

Alfredo Vannacci, MD, PhD; Francesco Lapi, PharmD, PhD; Eugenia Gallo, MS; Francesca Menniti-Ippolito, MS, PhD; Alessandro Mugelli, PhD, MD; Fabio Firenzuoli, MD

Article, Author, and Disclosure Information

FULL TEXT

-
-
-
- MORE ▼

Potential Conflicts of Interest: None disclosed.

TO THE EDITOR:

We read with interest the article by Becker and colleagues (1) on the effects of red yeast rice in statin-intolerant patients. The results are certainly interesting, but the safety profile of red yeast rice when used in the “real world” should not be underestimated.





Elenchi Linee guida "botanicals" Scheda segnalazione

L'impiego di estratti e preparati vegetali (cosiddetti botanicals) negli integratori alimentari è attualmente disciplinato dal **decreto ministeriale 10 agosto 2018**.

L'allegato 1 di tale DM, recante l'elenco delle piante ammesse e relative parti, corredate ove del caso da disposizioni supplementari per l'impiego, è già stato modificato con decreto dirigenziale 9 gennaio 2019 e contiene anche le piante della lista BELFRIT, messa a punto con le Autorità competenti di Belgio e Francia, che non erano comprese nell'allegato 1 del DM 9 luglio 2012.

Con **decreto dirigenziale 26 luglio 2019** l'**allegato 1** è oggetto di una nuova modifica, consistente nell'introduzione di una avvertenza addizionale, alla luce delle attuali evidenze scientifiche, per l'etichettatura di integratori alimentari contenenti sostanze, preparati ed estratti di piante del genere Curcuma.

L'elenco è affiancato dalle indicazioni di riferimento per gli effetti fisiologici delle linee guida ministeriali in materia, che non fanno parte del DM 10 agosto 2018 e successive modifiche e che sono state ridotte per le piante del genere Curcuma.

Resta fermo che sostanze, preparati ed estratti ottenuti dalle piante elencate ma privi di una storia di consumo significativo si configurano come novel food ai sensi del regolamento (UE) 2015/2283.

Data di pubblicazione: 6 agosto 2009, ultimo aggiornamento 26 luglio 2019





Elenchi Linee guida "botanicals" **Scheda segnalazione**

Scheda per la segnalazione delle sospette reazioni avverse ad integratori alimentari e altri prodotti di origine naturale

E' oggi disponibile una vasta gamma di integratori alimentari a base di nutrienti o altre sostanze ad effetto "fisiologico" (ad esempio estratti e preparati vegetali), come di altri prodotti "naturali", che sono arrivati a coinvolgere nel consumo gran parte della popolazione, alla ricerca di benefici per la salute e il benessere.

Ne consegue l'esigenza di monitorare il profilo di attività di questi prodotti nelle diverse fasce di età, per rilevare eventuali effetti inattesi o reazioni avverse, correlati agli specifici costituenti, insorti dopo il consumo.

E' attivo fin dal 2002 un sistema di "fito-nutrivigilanza" che è volto a raccogliere le segnalazioni di effetti inattesi o reazioni avverse insorti dopo l'assunzione/somministrazione di:

1. integratori alimentari;
2. preparazioni galeniche a base di erbe;
3. altri preparati a base di erbe non inclusi nei punti precedenti ed altri preparati di origine naturale.

Le segnalazioni di detti eventi possono essere effettuate da personale sanitario ma anche da chiunque abbia modo di osservarli.

La segnalazione può essere trasmessa via fax al Centro Nazionale di Epidemiologia, Sorveglianza e Promozione della Salute dell'ISS, deputato a coordinarne la valutazione alla luce delle evidenze scientifiche disponibili.

La **scheda di segnalazione** è scaricabile in formato PDF ed è disponibile anche sui siti www.epicentro.iss.it e www.agenziafarmaco.gov.it.

La segnalazione è oggi possibile anche online attraverso il sistema "Vigierbe", collegandosi al sito: www.vigierbe.it

Data di pubblicazione: 6 agosto 2009, ultimo aggiornamento 26 luglio 2019

F.Firenzuoli, Firenze



MINISTERO DELLA SALUTE

ALTRI NUTRIENTI E ALTRE SOSTANZE AD EFFETTO NUTRITIVO O FISILOGICO (Revisione settembre 2019)

A livello UE, nel settore degli integratori alimentari, vi sono ad oggi disposizioni normative solo per l'impiego di vitamine e minerali (cfr. regolamento CE 1170/2009) e non per gli altri nutrienti e le altre sostanze ad effetto nutritivo o fisiologico.

L'elenco delle sostanze ammesse all'impiego negli integratori di questo documento non è esaustivo. Resta fermo che in assenza di una storia di consumo significativo una sostanza/ingrediente si configura come un novel food, ai sensi del regolamento (UE) 2015/2283. Al riguardo sostanze/ingredienti autorizzati per l'uso negli integratori (e relative condizioni) sono contemplati anche dal regolamento (UE) 2017/2470 che istituisce l'elenco dell'Unione dei nuovi alimenti a norma del regolamento (UE) 2015/2283. Inoltre il Catalogo sui novel food (EU Novel Food Catalogue) pubblicato dalla Commissione UE, pur non essendo a sua volta esaustivo, può dare utili indicazioni sull'ammissibilità o meno di una sostanza/ingrediente negli integratori alimentari. Per consultare il Ministero al fine di determinare se un ingrediente o una sostanza rientrano o meno nell'ambito di applicazione del regolamento (UE) 2015/2283 sui novel food, occorre seguire la procedura prevista dal regolamento (UE) 2018/456.

Tutte le sostanze contemplate dal regolamento (UE) 609/2013 per l'impiego nei prodotti ricadenti nel suo campo di applicazione sono impiegabili anche negli integratori alimentari.

Per l'acido aspartico, oltre alla forma L, è ammessa negli integratori anche la forma D

Non è ammesso l'impiego di argille per il loro contenuto di alluminio.

Resta ferma l'applicazione del regolamento (CE) 1924/2006 per indicazioni rispondenti alla definizione di claims sulla salute o sulla riduzione di un fattore di rischio di malattia, per cui nel vigente quadro normativo l'articolo 6, comma 4 lettera f) del decreto legislativo 21 maggio 2004, n. 169 è applicabile solo se non contrasta con il predetto regolamento.

Eventuali indicazioni sulle caratteristiche di un integratore non ricadenti nel campo di applicazione del regolamento (CE) 1924/2006, nell'ottica di orientare correttamente i consumatori nelle scelte, devono risultare conformi alle disposizioni vigenti in materia di etichettatura. Si consideri in particolare quanto previsto dall'articolo 7 del Regolamento (UE) 1169/2011.

Nella sezione "Eventuali indicazioni", in alcuni casi, sono riportate esemplificazioni di proprietà volte a fornire informazioni per orientare i consumatori nelle scelte che non si configurano come claims sulla salute.

Per l'impiego di probiotici e prebiotici si rimanda a quanto previsto dalla apposita sezione delle linee guida ministeriali sugli integratori alimentari

Per l'impiego di sostanze e preparati vegetali (botanicals) si rimanda a quanto previsto dal DM 9 luglio 2012. Detto DM, a decorrere dal 9 gennaio 2019, sarà sostituito dal DM 10 agosto 2018 che aggiorna la disciplina sulla materia

SOSTANZA/INGREDIENTE	AVVERTENZE IN ETICHETTA	LIMITI DI APPORTO	DISPOSIZIONI	EVENTUALI INDICAZIONI
Monacolina K (estratto di riso rosso fermentato con <i>Monascus purpureus</i> titolato in monacolina K)	<i>Per l'uso del prodotto si consiglia di sentire il parere del medico. Non usare in gravidanza, durante l'allattamento e in caso di terapia con farmaci ipolipidemizzanti</i>	10 mg		



MINISTERO DELLA SANITÀ

ALTRI NUTRIENTI E ALTRE SOSTANZE AD EFFETTO NUTRITIVO O FISIOLÓGICO (Revisione settembre 2019)

A livello UE, nel settore degli integratori alimentari, vi sono ad oggi disposizioni normative solo per l'impiego di vitamine e minerali (cfr. regolamento CE 1170/2009) e non per gli altri nutrienti e le altre sostanze ad effetto nutritivo o fisiologico.

L'elenco delle sostanze ammesse all'impiego negli integratori di questo documento non è esaustivo. Resta fermo che in assenza di una storia di consumo significativo una sostanza/ingrediente si configura come un novel food, ai sensi del regolamento (UE) 2015/2283. Al riguardo sostanze/ingredienti autorizzati per l'uso negli integratori (e relative condizioni) sono contemplati anche dal regolamento (UE) 2017/2470 che istituisce l'elenco dell'Unione dei nuovi alimenti a norma del regolamento (UE) 2015/2283. Inoltre il Catalogo sui novel food (EU Novel Food Catalogue) pubblicato dalla Commissione UE, pur non essendo a sua volta esaustivo, può dare utili indicazioni sull'ammissibilità o meno di una sostanza/ingrediente negli integratori alimentari. Per consultare il Ministero al fine di determinare se un ingrediente o una sostanza rientrano o meno nell'ambito di applicazione del regolamento (UE) 2015/2283 sui novel food, occorre seguire la procedura prevista dal regolamento (UE) 2018/456.

Tutte le sostanze contemplate dal regolamento (UE) 609/2013 per l'impiego nei prodotti ricadenti nel suo campo di applicazione sono impiegabili anche negli integratori alimentari.

Per l'acido aspartico, oltre alla forma L, è ammessa negli integratori anche la forma D

Non è ammesso l'impiego di argille per il loro contenuto di alluminio.

Resta ferma l'applicazione del regolamento (CE) 1924/2006 per indicazioni rispondenti alla definizione di claims sulla salute o sulla riduzione di un fattore di rischio di malattia, per cui nel vigente quadro normativo l'articolo 6, comma 4 lettera f) del decreto legislativo 21 maggio 2004, n. 169 è applicabile solo se non contrasta con il predetto regolamento.

Eventuali indicazioni sulle caratteristiche di un integratore non ricadenti nel campo di applicazione del regolamento (CE) 1924/2006, nell'ottica di orientare correttamente i consumatori nelle scelte, devono risultare conformi alle disposizioni vigenti in materia di etichettatura. Si consideri in particolare quanto previsto dall'articolo 7 del Regolamento (UE) 1169/2011.

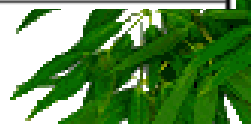
Nella sezione "Eventuali indicazioni", in alcuni casi, sono riportate esemplificazioni di proprietà volte a fornire informazioni per orientare i consumatori nelle scelte che non si configurano come claims sulla salute.

Per l'impiego di probiotici e prebiotici si rimanda a quanto previsto dalla apposita sezione delle linee guida ministeriali sugli integratori alimentari

Per l'impiego di sostanze e preparati vegetali (botanicals) si rimanda a quanto previsto dal DM 9 luglio 2012. Detto DM, a decorrere dal 9 gennaio 2019, sarà sostituito dal DM 10 agosto 2018 che aggiorna la disciplina sulla materia

SOSTANZA/INGREDIENTE	AVVERTENZE IN ETICHETTA	LIMITI DI APPORTO	DISPOSIZIONI	EVENTUALI INDICAZIONI
Monocolina K (estratto di riso rosso fermentato con <i>Monascus purpureus</i> titolato in monocolina K)	Per l'uso del prodotto si consiglia di sentire il parere del medico. Non usare in gravidanza, durante l'allattamento e in caso di terapia con farmaci ipolipidemizzanti	10 mg		

F.Firenzuoli, Firenze



紅麴
紅曲



Hong Qu

Riso rosso fermentato

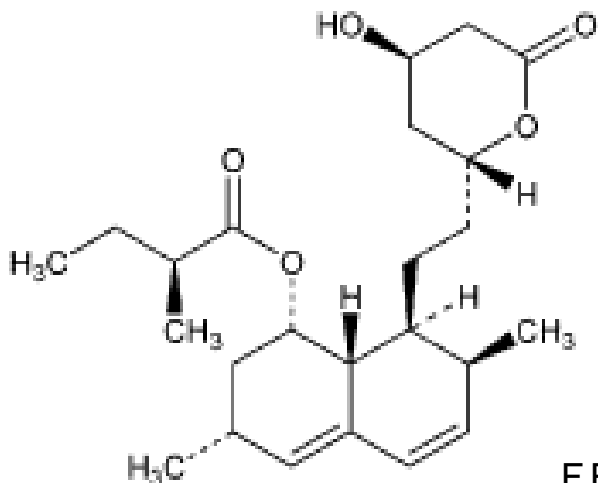
Nome farmaceutico: Oryza sativa, Monascus purpureus

Proprietà: dolce, acido, tiepido

Bersagli: Milza, Fegato, Intestino Crasso

Azioni: tonifica la Milza e lo Stomaco, muove il Sangue e ne risolve la stasi

Attività farmacologica: ipocolesterolemizzante...



Monacolina

F.Firenze, Firenze



紅麴
紅曲



Hong Qu

Riso rosso fermentato

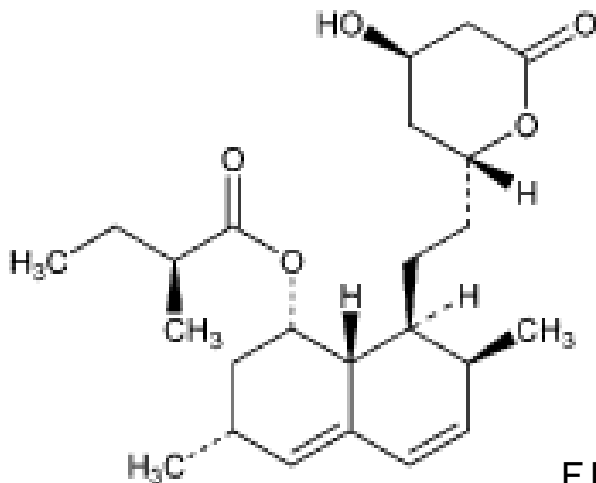
Nome farmaceutico: Oryza sativa, Monascus purpureus

Proprietà: dolce, acido, tiepido

Bersagli: Milza, Fegato, Intestino Crasso

Azioni: tonifica la Milza e lo Stomaco, muove il Sangue e ne risolve la stasi

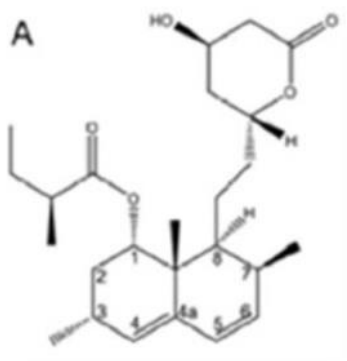
Attività farmacologica: ipocolesterolemizzante...



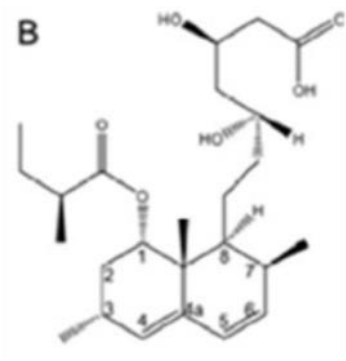
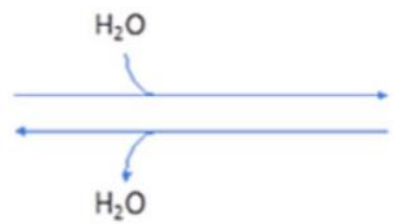
Monacolina K = Lovastatina

F.Firenze, Firenze





Monacolin K
(lactone)



Monacolin K
(hydroxy acid)

La monacolina K nella **forma di lattone** e la lovastatina vengono rapidamente *idrolizzate* nel corpo nella corrispondente **forma acida**, la forma attiva della molecola, che inibisce il suo 3-idrossi-3-metil-glutaril-coenzima A (HMG-CoA) reductasi e quindi la biosintesi del colesterolo del corpo.





Idrossimetilglutaril-CoA reduttasi

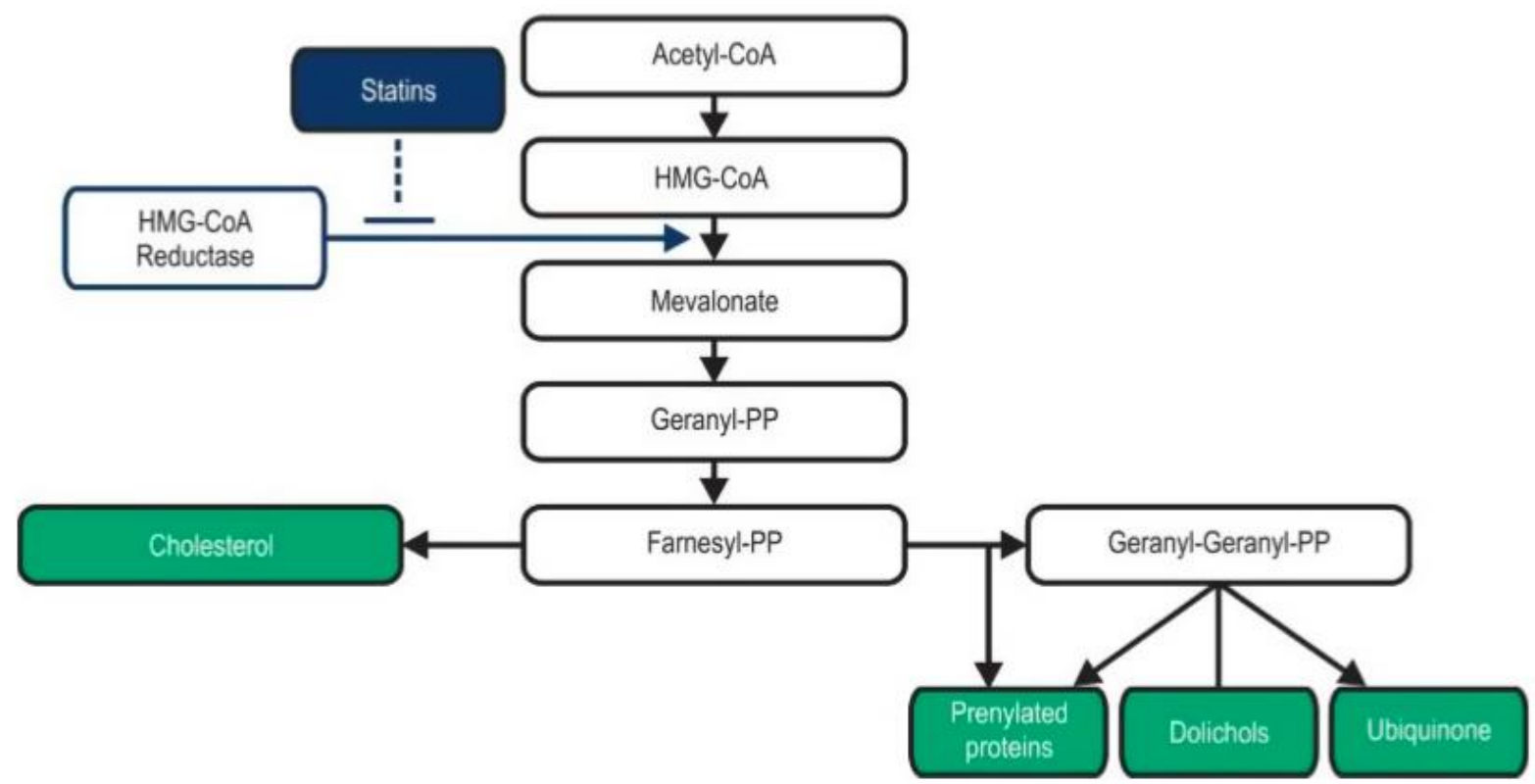


Figure 3: Biosynthetic pathway of cholesterol and statin target (Rotta Bonfim et al., 2015)

F.Firenze, Firenze

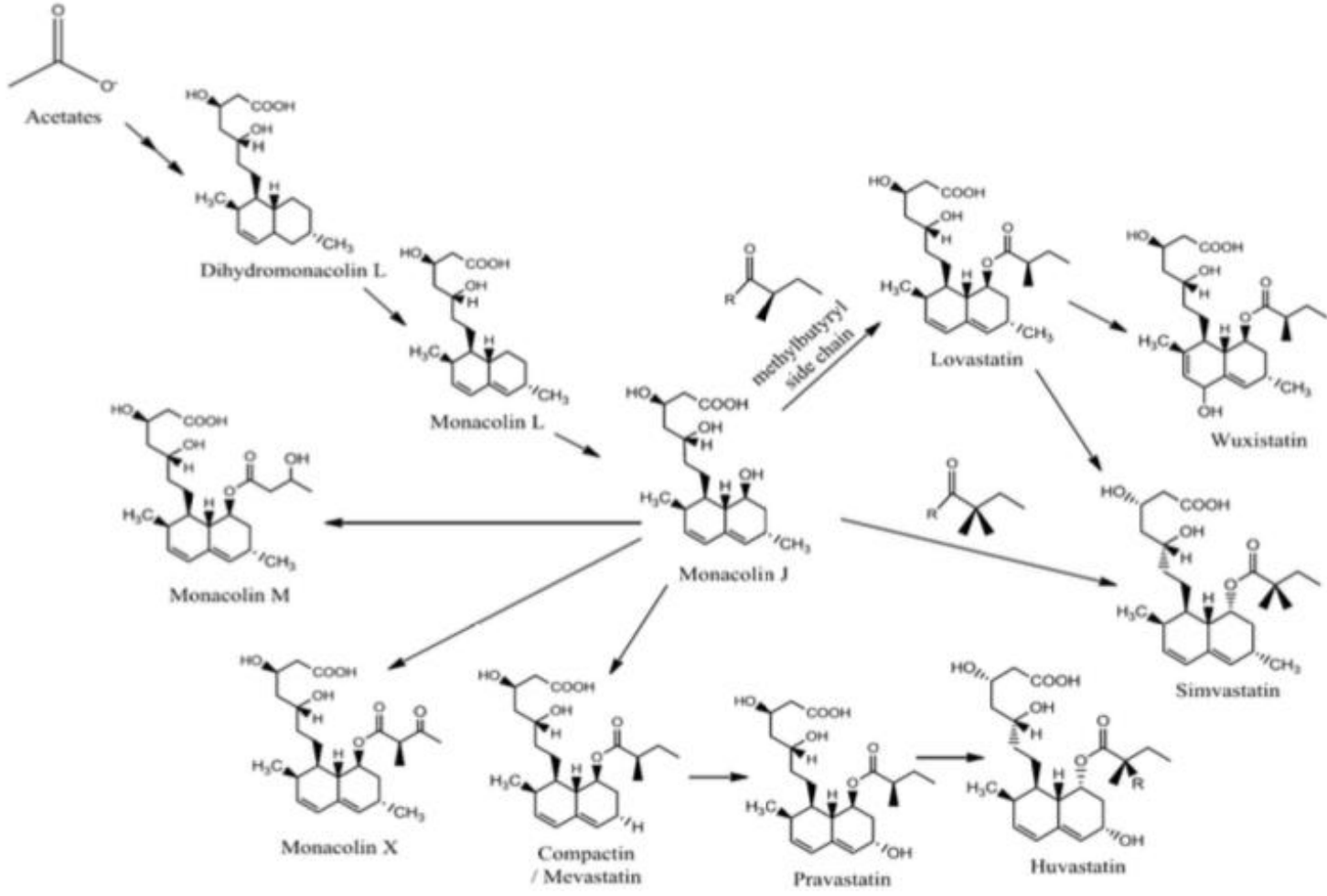


- * I funghi del genere *Monascus* producono diverse molecole chiamate monacoline, tra cui la monacolina K è la più abbondante (Ma et al., 2000). In RYR è presente anche la forma monacolina K (idrossiacido)
- * A basso pH, il **lattone di monacolina K** è la forma predominante, mentre in condizioni neutre e basiche predomina l'idrossiacido di monacolina K. E secondo Mornar et al. (2013), nella maggior parte dei campioni RYR testati, il lattone di monacolina K predomina sull'acido idrossiacido della monacolina.
- * Secondo parti interessate, prima dell'essiccamento, RYR contiene più dell'80% di monacolina K nella sua forma acida. Durante l'essiccazione una parte della forma acida perde una molecola di acqua e si converte in forma di lattone. Il rapporto finale tra forma acida e forma di lattone dopo l'essiccazione è di solito tra 6: 4 e 3: 7. Entrambe le forme di monacolina K (lattone e idrossiacido) rimangono stabili nel tempo.
- * **EFSA: la forma di lattone rappresenta approssimativamente l'85% del contenuto totale di monacolina K** e la forma acida rappresenta approssimativamente il 15% del contenuto totale.
- * Sulla base delle informazioni disponibili in letteratura, il gruppo di esperti scientifici ha osservato che sono state **identificate diverse monacoline** nei campioni di RYR. Queste molecole includono monacolina J (lovastatina diol lattone), monacolina L (il precursore della monacolina J), deidromonacolina K (deidrolovastatina), compactina (mevastatina). Le forme idrossiacidiche di monacolina K e monacolina K rappresentano rispettivamente circa il 50% e il 25% delle monacoline totali (Ma et al., 2000).

F.Firenzuoli, Firenze



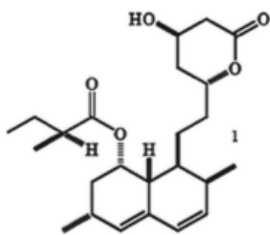
B



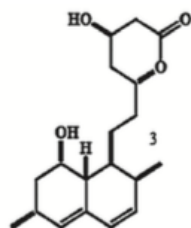
F.Firenzuoli, Firenze



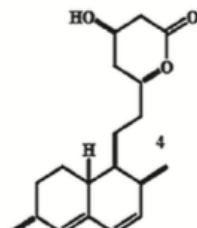
Composizione complessa



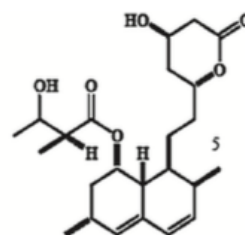
Monacolin K lactone (MK)



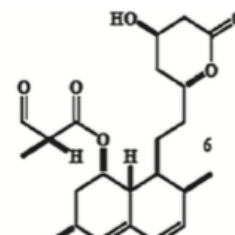
Monacolin J lactone (MJ)



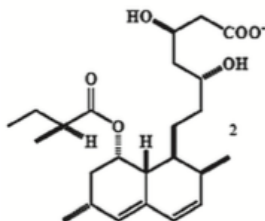
Monacolin L lactone (ML)



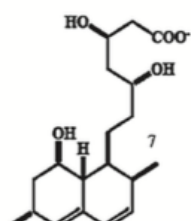
Monacolin M lactone (MM)



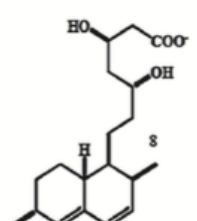
Monacolin X lactone (MX)



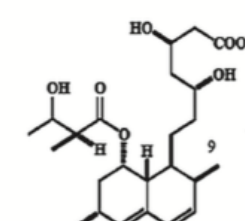
MK hydroxy acid (MKA)



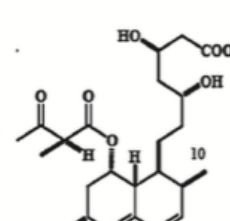
MJ hydroxy acid (MJA)



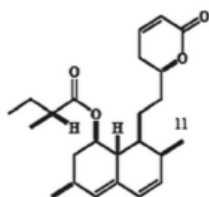
ML hydroxy acid (MLA)



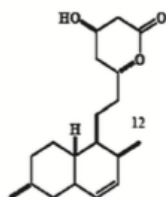
MM hydroxy acid (MMA)



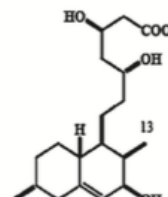
MX hydroxy acid (MXA)



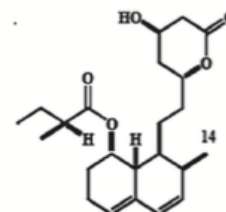
Dehydromonacolin K (DMK)



Dihydromonacolin L (DML)



3-OH-3,5-dihydromonacolin L (HDML)



Compactin (PI)



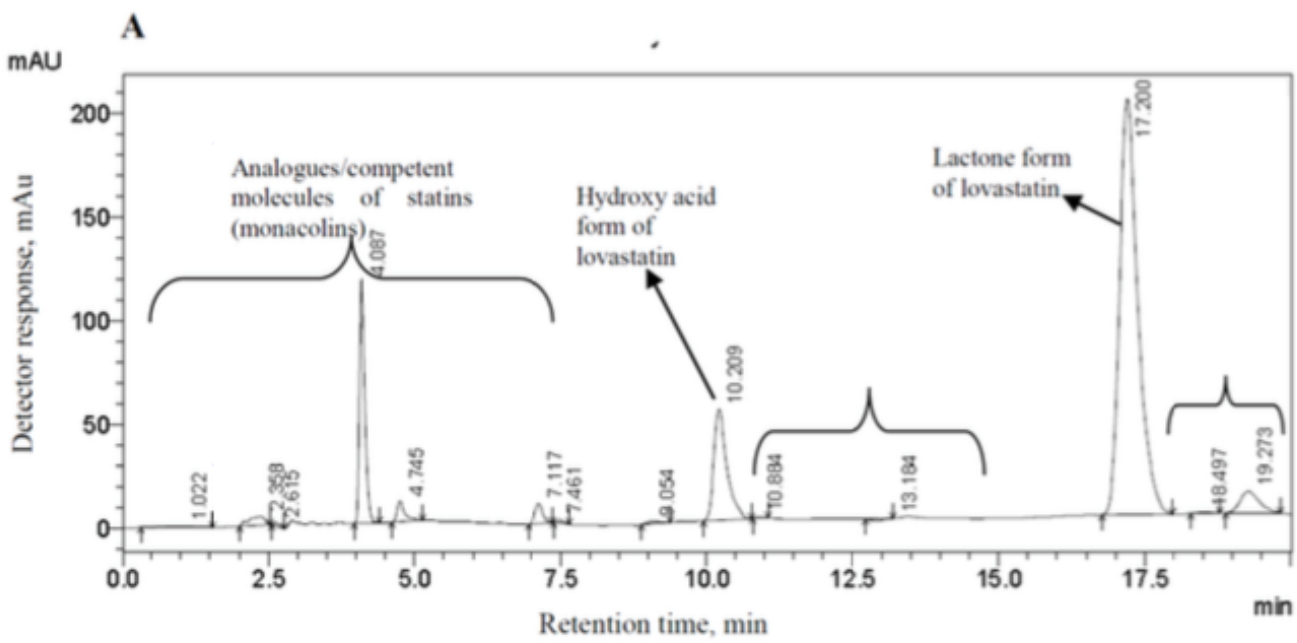


Composizione complessa



Quantification of Lovastatin Produced by *M. purpureus*

The Open Biotechnology Journal, 2015, Volume 9 11



F.Firenzuoli, Firenze



e variabile



Table 3: Contents of monacolins and citrinin in nine Chinese RYR products sold in US market (Klimek et al., 2009)

RYR supplements	Monacolin K (mg/capsule)	Monacolin L (mg/capsule)
Citric acid	1.35	< 0.006
Citric acid	2.87	< 0.006
Citric acid	1.80	< 0.006
Citric acid-Reg	3.37	< 0.006
Cholesterol	0.15	0.02
Citric acid	2.86	< 0.005
Citric acid power	2.51	< 0.007
Ferrous sulfate	1.56	< 0.006
Citric acid	2.46	0.015



MK / Monacoline



Table 4: Level of monacolins in 10 commercial products (Li et al., 2004)

Product	Reference	Total monacolins	MK	MKA	MKA/MK	MJ	MJA	MX	MXA	ML	MLA	MM	MMA	DMK	PI
RYRP	µg/g	622.65	362.37	103.23	0.28	12.64	7.08	4.74	3.64	23.32	15.36	5.19	0.72	72.22	12.14
CP1	µg/capsule	307.08	302.48	3.57	0.01	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	1.03	ND
CP2	µg/capsule	98.20	93.65	2.81	0.03	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	1.74	ND
CP3	µg/capsule	142.34	112.76	6.9	0.06	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	22.98	ND
CP4	µg/capsule	135.68	126.61	3.44	0.03	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	5.63	ND
CP5	µg/tablet	17.27	10.52	6.75	0.64	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
CP6	µg/tablet	13.91	ND	12.8	ND	ND	1.11	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
CP7	µg/tablet	155.68	112.00	19.60	0.18	ND	ND	ND	ND	4.48	ND	0.91	ND	15.05	1.75
CP8	µg/capsule	18.69	34.19	11.55	0.34	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	7.14	ND
CP9	µg/capsule	357.76	198.65	63.48	0.32	7.22	4.33	2.75	2.08	13.47	8.86	3.01	0.44	46.5	6.97
CP10	µg/tablet	461.56	259.32	82.66	0.32	8.56	3.62	2.94	3.12	18.46	9.23	3.22	0.52	59.68	8.23
Average ^(a)	µg/unit	170.82	138.91	21.36	0.15									15.98	ND
St Dev ^(a)		155.25	97.39	28.10										21.11	ND
Median ^(a)	µg/unit	139.01	119.68	9.23										6.39	ND

RYRP: RYR powder; CP: Commercial product; MK: monacolin K; MKA: monacolin K acid form; MJA: monacolin J acid form; MJ: monacolin J; MXA: monacolin X acid form; MIA: monacolin L acid form; MX: monacolin X; ML: monacolin L; MMA: monacolin M acid form; MM: monacolin M; DMK: dehydroxymonacolin K; PI: compactin, ND: not detectable.
Products C1-C6 were from US store market; C7 and C8 from Taiwan; and C9 and C10 from China marketing.
(a): Calculated by the Panel on CP values, where ND was considered 0.01.





Composizione multipla



Table 2: Levels of monacolins in 12 commercial products available in the US market (Gordon et al., 2010)

Product	Daily intake	Total monacolins	MK	MKA	MKA/MK	MJ	MJA	MX	MXA	ML	MLA	MM	MMA	DMK
	Capsule	mg/600 mg-capsule			MKA/MK	µg/600 mg-capsule								
A	4	5.3	2.53	1.96	0.77	4	27	76	59	122	19	29	NT	473
B	4	2.16	1.02	0.61	0.59	19	12	0	8	55	80	7	NT	212
C	1-2	4.18	1.74	1.63	0.93	32	49	108	24	67	33	18	73	281
D	2	1.65	1.12	0.22	0.19	0	13	55	0	49	11	0	0	140
E	4	6.03	3.63	1.22	0.33	31	169	125	18	88	85	64	31	386
F	2	0.31	0.1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	160	51
G	4	6.18	2.5	2.3	0.92	43	54	104	20	36	49	19	51	929
H	1	11.15	10.09	0.52	0.05	0	58	73	0	43	38	45	71	141
I	2	1.60	0.99	0.23	0.23	0	0	0	0	42	0	210	0	93
J	2	3.97	2.66	0.46	0.17	0	25	98	0	126	53	88	41	305
K	2	1.36	0.97	0.19	0.19	0	14	0	0	39	0	0	0	110
L	2-4	6.13	3.12	2.07	0.66	42	64	112	16	56	83	59	19	315
m ± SD		4.17 ± 3.00	2.54 ± 2.60	0.95 ± 0.84		14 ± 18	40 ± 46	63 ± 49	12 ± 17	60 ± 36	38 ± 33	40 ± 59	45 ± 49	286 ± 239
Median		4.08	2.12	0.57		20	26	75	4	52	36	24	36	246

MK: monacolin K; MKA: monacolin K hydroxyacid; MJ: monacolin J; MJA: monacolin J hydroxyacid; MX: monacolin X; MXA: monacolin X hydroxyacid; ML: monacolin L; MLA: monacolin L hydroxyacid; MM: monacolin M; MMA: monacolin M hydroxyacid; DMK: dehydroxymonacolin K.





Composizione multipla



Table 2: Levels of monacolins in 12 commercial products available in the US market (Gordon et al., 2010)

Product	Daily intake	Total monacolins	MK	MKA	MKA/MK	MJ	MJA	MX	MXA	ML	MLA	MM	MMA	DMK
	Capsule	mg/600 mg-capsule	mg/600 mg-capsule	mg/600 mg-capsule	mg/600 mg-capsule	µg/600 mg-capsule								
A	4	5.3	2.53	1.96	0.77	4	27	76	59	122	19	29	NT	473
B	4	2.16	1.02	0.61	0.59	19	12	0	8	55	80	7	NT	212
C	1-2	4.18	1.74	1.63	0.93	32	49	108	24	67	33	18	73	281
D	2	1.65	1.12	0.22	0.19	0	13	55	0	49	11	0	0	140
E	4	6.03	3.63	1.22	0.33	31	169	125	18	88	85	64	31	386
F	2	0.31	0.1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	160	51
G	4	6.18	2.5	2.3	0.92	43	54	104	20	36	49	19	51	929
H	1	11.15	10.09	0.52	0.05	0	58	73	0	43	38	45	71	141
I	2	1.60	0.99	0.23	0.23	0	0	0	0	42	0	210	0	93
J	2	3.97	2.66	0.46	0.17	0	25	98	0	126	53	88	41	305
K	2	1.36	0.97	0.19	0.19	0	14	0	0	39	0	0	0	110
L	2-4	6.13	3.12	2.07	0.66	42	64	112	16	56	83	59	19	315
m ± SD		4.17 ± 3.00	2.54 ± 2.60	0.95 ± 0.84		14 ± 18	40 ± 46	63 ± 49	12 ± 17	60 ± 36	38 ± 33	40 ± 59	45 ± 49	286 ± 239
Median		4.08	2.12	0.57		20	26	75	4	52	36	24	36	246

MK: monacolin K; MKA: monacolin K hydroxyacid; MJ: monacolin J; MJA: monacolin J hydroxyacid; MX: monacolin X; MXA: monacolin X hydroxyacid; ML: monacolin L; MLA: monacolin L hydroxyacid; MM: monacolin M; MMA: monacolin M hydroxyacid; DMK: dehydroxymonacolin K.





Variability in strength of red yeast rice supplements purchased from mainstream retailers

Pieter A Cohen, Bharathi Avula, Ikhlas A Khan

First Published June 23, 2017 | Research Article | Find in PubMed | Check for updates
<https://doi.org/10.1177/20474873177115714>

Altmetric 123

Article information ▾

Abstract

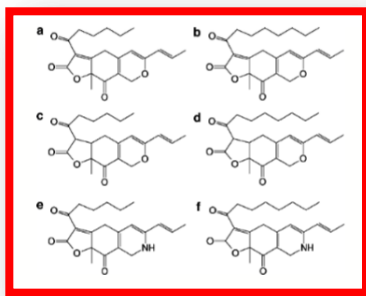
The United States Food and Drug Administration (FDA) has introduced manufacturing standards for dietary supplements, including red yeast rice, to assure their identity, purity, strength, and composition. One supplement commonly used to self-treat high cholesterol, red yeast rice, may contain monacolin K, an ingredient identical to prescription lovastatin. We examined whether FDA's manufacturing standards led to standard concentrations of the statin monacolin K in red yeast rice supplements. We analyzed 28 brands of red yeast rice supplements by ultra-high performance liquid chromatography-diode array detector-quadrupole time-of-flight mass spectrometry for monacolin K content. Monacolin K was not detected in two brands. In the 26 brands that contained monacolin K, the quantity ranged more than 60-fold from 0.09 to 5.48 mg per 1200 mg of red yeast rice. Following the manufacturers' recommendations for daily servings, the quantity of monacolin K consumed per day would range more than 120-fold from 0.09 to 10.94 mg. Despite FDA manufacturing standards, strength and composition of red yeast rice supplements sold at mainstream retail stores in the United States remains unpredictable.





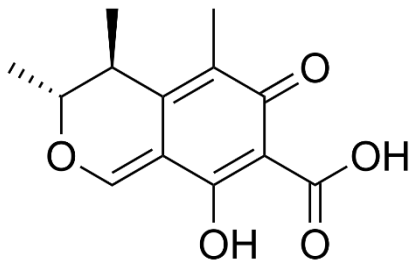
Altri costituenti

- * **Amido** (73.4%)
- * **Proteine** (5.8%)
- * **Acidi grassi** (3%): saturi (a. palmitico, stearico and eicosanoici) ed insaturi (a. oleico, linoleico e linolenico)
- * **Fibre** (0.8%)
- * **Pigmenti** (0.3 %) rubropunctatine, monascorubrina, monascina, ankaflavina, rubropunctamina, monascorubramina
- * **Minerali** (fosforo, sodio, calcio, ferro, magnesio, alluminio, manganese, rame, argento)
- * **Fitosteroli** (b-sitosterolo, campesterolo, stigmasterolo)
- * **Saponine**





Citrinina



- * In alcune condizioni, i ceppi di Monasco producono un metabolita tossico secondario chiamato citrinina, una **micotossina epato e nefrotossica** prodotta anche dai generi *Aspergillus* e *Penicillium*.
- * Può essere presente nel grano immagazzinato, così come in altri prodotti vegetali come fagioli, frutta, succhi di frutta o verdura, piante utilizzate per scopi medicinali o condimenti, spezie e prodotti lattiero-caseari contaminati (EFSA CONTAM Panel, 2012).
- * Livello massimo consentito di **2 mg / kg** secondo la Commissione Regolamento (UE) n. 212/2014 ("Documentazione fornita all'EFSA" n. 5, 6, 7, 9, 10 e 11).





Citrinina

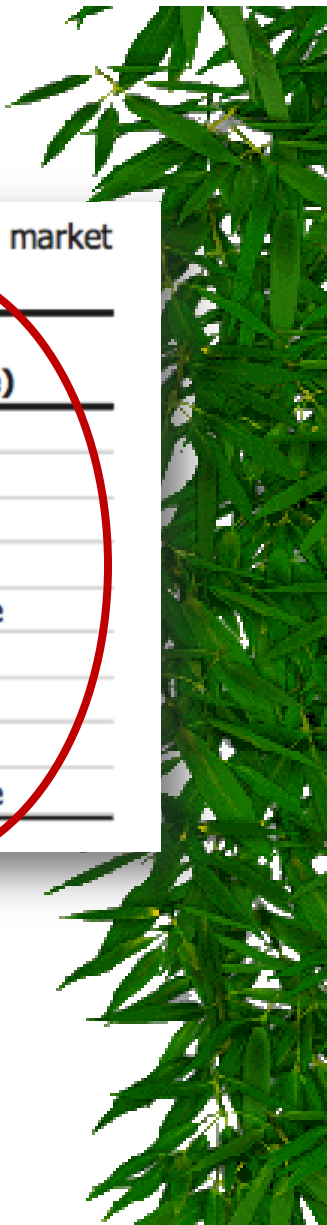


Table 3: Contents of monacolins and citrinin in nine Chinese RYR products sold in US market (Klimek et al., 2009)

RYR supplements	Monacolin K (mg/capsule)	Monacolin L (mg/capsule)	Citrinin (µg/capsule)
C...ex	1.35	< 0.006	4.87
C...e	2.87	< 0.006	2.22
C...e	1.80	< 0.006	6.06
C...-Reg	3.37	< 0.006	3.23
E...holesterol	0.15	0.02	Not available
F...	2.86	< 0.005	11.82
C...ol power	2.51	< 0.007	0.47
F...t rice	1.56	< 0.006	64.7
C...	2.46	0.015	Not available



Composizione multipla



Table 2: Levels of monacolins in 12 commercial products available in the US market (Gordon et al., 2010)

Product	Daily intake Capsule	Total monacolins mg/600 mg-capsule	MK	MKA	MKA/ MK	µg/600 mg-capsule									
						MJ	MJA	MX	MXA	ML	MLA	MM	MMA	DMK	Citrinin
A	4	5.3	2.53	1.96	0.77	4	27	76	59	122	19	29	NT	473	0
B	4	2.16	1.02	0.61	0.59	19	12	0	8	55	80	7	NT	212	0
C	1-2	4.18	1.74	1.63	0.93	32	49	108	24	67	33	18	73	281	0
D	2	1.65	1.12	0.22	0.19	0	13	55	0	49	11	0	0	140	14.3
E	4	6.03	3.63	1.22	0.33	31	169	125	18	88	85	64	31	380	0
F	2	0.31	0.1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	160	5	114.2 *
G	4	6.18	2.5	2.3	0.92	43	54	104	20	36	49	19	51	920	0
H	1	11.15	10.09	0.52	0.05	0	58	73	0	43	38	45	71	140	0
I	2	1.60	0.99	0.23	0.23	0	0	0	0	42	0	210	0	93	57.5
J	2	3.97	2.66	0.46	0.17	0	25	98	0	126	53	88	41	305	0
K	2	1.36	0.97	0.19	0.19	0	14	0	0	39	0	0	0	110	70.4
L	2-4	6.13	3.12	2.07	0.66	42	64	112	16	56	83	59	19	315	0
m ± SD		4.17 ± 3.00	2.54 ± 2.60	0.95 ± 0.84		14 ± 18	40 ± 46	63 ± 49	12 ± 17	60 ± 36	38 ± 33	40 ± 59	45 ± 49	286 ± 239	21.4 ± 38.2
Median		4.08	2.12	0.57		20	26	75	4	52	36	24	36	246	0

MK: monacolin K; MKA: monacolin K hydroxyacid; MJ: monacolin J; MJA: monacolin J hydroxyacid; MX: monacolin X; MXA: monacolin X hydroxyacid; ML: monacolin L hydroxyacid; MM: monacolin M; MMA: monacolin M hydroxyacid; DMK: dehydroxymonacolin K.

*190 mg/Kg





Nuove norme Citrinina

- ★ Commissione Regolamento UE 1901/2019 del 7 novembre 2019 (GU 2° n4 del 16.1.2020)
- ★ Livelli max di citrinina in integratori di riso rosso fermentato
- ★ **100 microgrammi/kg** (*attualmente 2 mg/Kg*)
- ★ In vigore dal 1° aprile 2020
- ★ Gli attuali in circolazione fino alla data di scadenza





Riso rosso fermentato

Regolamentazione oggi

- * Autorità italiane (inizialmente) – integratori:
- * dosaggio giornaliero di 3 mg/ die monacolina

- * EFSA 2011: dosaggio ammesso integratori:
- * 10 mg/die monacolina

- * 2019: preparazioni galeniche solo magistrali





A Meta-Analysis of Red Yeast Rice: An Effective and Relatively Safe Alternative Approach for Dyslipidemia

Yinhua Li, Long Jiang, Zhangrong Jia, Wei Xin, Shiwei Yang, Qiu Yang*, Luya Wang*

Department of Arteriosclerosis, Beijing Institute of Heart, Lung and Blood Vessel Diseases, Beijing Anzhen Hospital, Capital Medical University, Beijing, China

Abstract

Objective: To explore whether red yeast rice is a safe and effective alternative approach for dyslipidemia.

Methods: Pubmed, the Cochrane Library, EBSCO host, Chinese VIP Information (VIP), China National Knowledge Infrastructure (CNKI), Wanfang Databases were searched for appropriate articles. Randomized trials of RYR (not including Xuezhikang and Zhibituo) and placebo as control in patients with dyslipidemia were considered. Two authors read all papers and independently extracted all relevant information. The primary outcomes were serum total cholesterol (TC), low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C), triglyceride (TG), and high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C). The secondary outcomes were increased levels of alanine transaminase, aspartate aminotransferase, creatine kinase, creatinine and fasting blood glucose.

Results: A total of 13 randomized, placebo-controlled trials containing 804 participants were analyzed. Red yeast rice exhibited significant lowering effects on serum TC [WMD = -0.97 (95% CI: -1.13, -0.80) mmol/L, $P < 0.001$], TG [WMD = -0.23 (95% CI: -0.31, -0.14) mmol/L, $P < 0.001$], and LDL-C [WMD = -0.87 (95% CI: -1.03, -0.71) mmol/L, $P < 0.001$] but no significant increasing effect on HDL-C [WMD = 0.08 (95% CI: -0.02, 0.19) mmol/L, $P = 0.11$] compared with placebo. No serious side effects were reported in all trials.

Conclusions: The meta-analysis suggests that red yeast rice is an effective and relatively safe approach for dyslipidemia. However, further long-term, rigorously designed randomized controlled trials are still warranted before red yeast rice could be recommended to patients with dyslipidemia, especially as an alternative to statins.

Citation: Li Y, Jiang L, Jia Z, Xin W, Yang S, et al. (2014) A Meta-Analysis of Red Yeast Rice: An Effective and Relatively Safe Alternative Approach for Dyslipidemia. PLoS ONE 9(6): e98611. doi:10.1371/journal.pone.0098611

Editor: Laura Calabresi, University of Milano, Italy

Received: December 16, 2013; **Accepted:** May 5, 2014; **Published:** June 4, 2014

Copyright: © 2014 Li et al. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

Funding: This study was supported by grants from the National Natural Science Foundation of China (No. 81271923, 81170810) and Beijing Natural Science Foundation (No. 7112022). The funders had no role in study design, data collection and analysis, decision to publish, or preparation of the manuscript.

Competing Interests: The authors have declared that no competing interests exist.

* E-mail: yangqiu6666@163.com (QY); wangluya@126.com (LW)

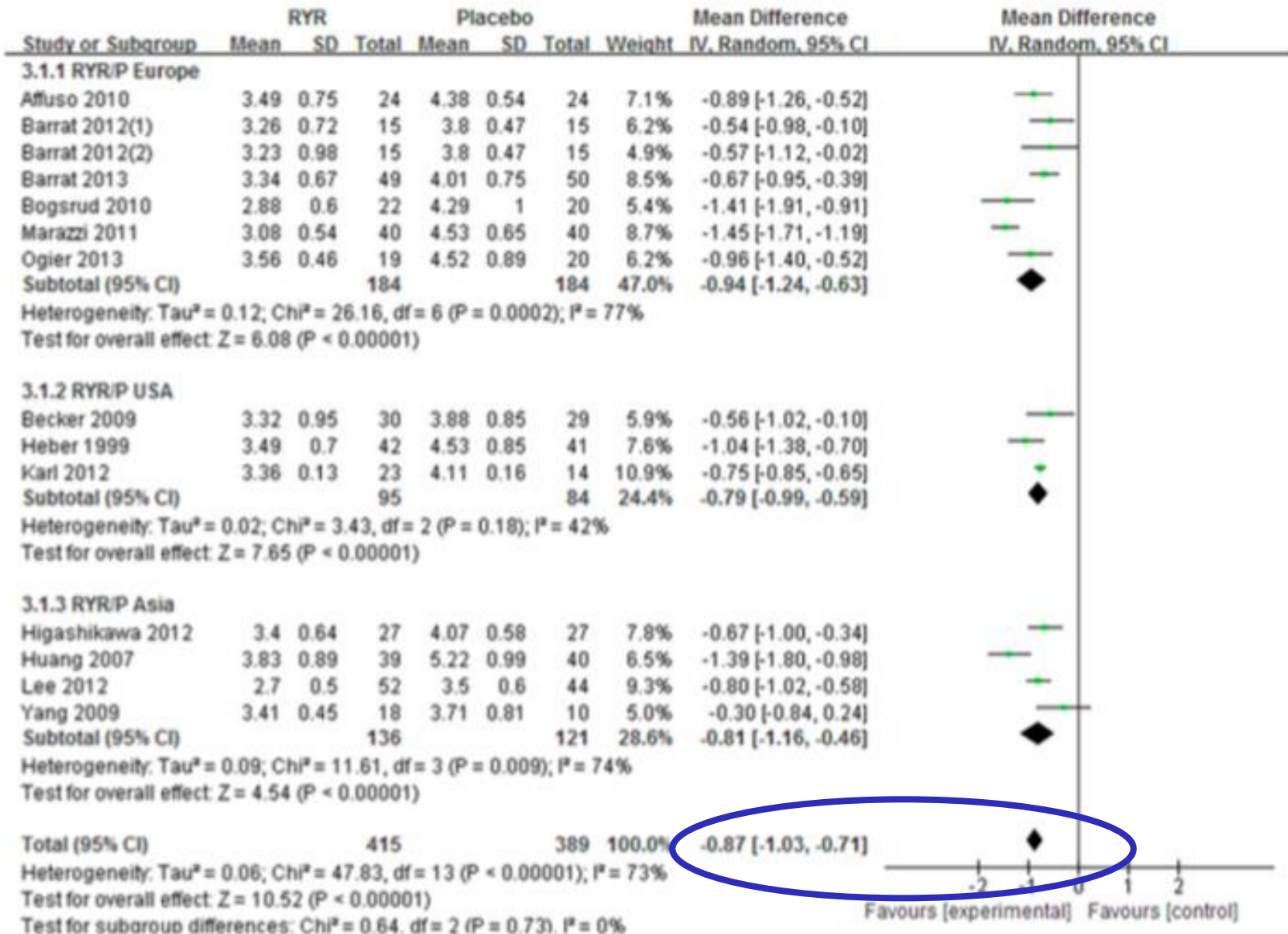


Figure 4. Meta-analysis of Red yeast rice on serum low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C).

doi:10.1371/journal.pone.0098611.g004

ADOPTED: 25 June 2018

doi: 10.2903/j.efsa.2018.5368

Scientific opinion on the safety of monacolins in red yeast rice

EFSA Panel on Food Additives and Nutrient Sources added to Food (ANS), Maged Younes, Peter Aggett, Fernando Aguilar, Riccardo Crebelli, Birgit Dusemund, Metka Filipić, Maria Jose Frutos, Pierre Galtier, David Gott, Ursula Gundert-Remy, Gunter Georg Kuhnle, Claude Lambré, Jean-Charles Leblanc, Inger Therese Lillegaard, Peter Moldeus, Alicja Mortensen, Agneta Oskarsson, Ivan Stankovic, Ine Waalkens-Berendsen, Rudolf Antonius Woutersen, Raul J. Andrade, Cristina Fortes, Pasquale Mosesso, Patrizia Restani, Fabiola Pizzo, Camilla Smeraldi and Matthew Wright

Abstract

The Panel on Food Additives and Nutrient Sources added to Food (ANS) was asked to deliver a scientific opinion on the safety of monacolins in red yeast rice (RYR) and to provide advice on a dietary intake of monacolins that does not give rise to concerns about harmful effects to health. The Panel reviewed the scientific evidences available as well as the information provided by interested parties in response of a public 'Call for data' launched by EFSA. The Panel considered that monacolin K in lactone form is identical to lovastatin, the active ingredient of several medicinal products authorised for the treatment of hypercholesterolaemia in the EU. On the basis of the information available, the Panel concluded that intake of monacolins from RYR via food supplements, could lead to estimated exposure to monacolin K within the range of the therapeutic doses of lovastatin. The Panel considered that the available information on the adverse effects reported in humans were judged to be sufficient to conclude that monacolins from RYR when used as food supplements were of significant safety concern at the use level of 10 mg/day. The Panel further considered that individual cases of severe adverse reactions have been reported for monacolins from RYR at intake levels as low as 3 mg/day. The Panel concluded that exposure to monacolin K from RYR could lead to severe adverse effects on musculoskeletal system, including rhabdomyolysis, and on the liver. In the reported cases, the product contained other ingredients in addition to RYR. However, these reported effects in particular musculoskeletal effects, have both occurred after ingestion of monacolin K and lovastatin independently. On the basis of the information available and several uncertainties highlighted in this opinion, the Panel was unable to identify a dietary intake of monacolins from RYR that does not give rise to concerns about harmful effects to health, for the general population, and as appropriate, for vulnerable subgroups of the population.

© 2018 European Food Safety Authority. *EFSA Journal* published by John Wiley and Sons Ltd on behalf of European Food Safety Authority.

Keywords: monacolin K, red yeast rice, *Monascus purpureus*, lovastatin, food supplements, musculoskeletal effects, cholesterol

2018





2018 EFSA Panel

- * **The profile of adverse effects to RYR is similar to that of lovastatin**

- * through consultation of four sources of case reports (WHO, ANSES, Italian Surveillance system, FDA), the most important targets for adverse events are:
 - musculoskeletal and connective tissue (29.9–37.2% of cases, including 1–5% of rhabdomyolysis)
 - liver (9–32%)
 - nervous system (12.8– 26.9%)
 - gastrointestinal tract (12–23.1%)
 - skin and subcutaneous tissue (8–17.3%).

F.Firenzuoli, Firenze





EFSA criticità

- * the composition and content of monacolins (and their relative abundance) in food supplements containing RYR;
- * monacolins in RYR are used in multi-ingredients botanical preparations, the components of which have not been fully evaluated individually or in combination;
- * the ratio between monacolin K lactone and monacolin K HA is variable in food supplements containing RYR;
- * lack of data on the bioactivity of components in RYR other than monacolin K;
- * due to the lack of data, the safe use of monacolins in certain groups of consumers cannot be evaluated (pregnant women, nursing women, breastfed infants);
- * the effects of concomitant consumption of RYR-based food supplements with foods or drugs inhibiting CYP3A4;
- * in the majority of cases, RYR-based food supplements are multi-ingredients products
- * Interactions with other ingredients on the safety of monacolins are unknown.



Appendix B – Case collected by FDA and European phytovigilance Units with assessment of level of causality^(a)

Organ/system involved	ANSES (2009–May 2013)			Italian surveillance system (Apr 2002–Sep 2015)			FDA (CAERS)		
	Number cases for symptom ^(b)	% Total cases	Causality	Number cases for symptom ^(b)	% total cases	Causality	Number cases for symptom ^(b)	% Total cases	Causality
Musculoskeletal and connective tissue	8	32.0	VL = 1 L = 7	19	36.5	L = 11 P = 8	47	28.7	SP = 31 CM = 16
Rhabdomyolysis	1	4.0	L = 1	1	1.9	C = 1	2	1.2	SP = 2
Nervous system (including psychiatric disorders)	0	0		0	0		21	12.8	SP = 9 CM = 12
Gastrointestinal system	3	12.0	L = 2 UN = 1	12	23.1	L = 6 P = 5 UN = 1	31	18.9	SP = 21 CM = 10
Skin and subcutaneous tissue	2	8.0	VL = 1 P = 1	9	17.3	L = 3 P = 4 UN = 2	20	12.2	SP = 10 CM = 10
Hepatobiliary system	8	32.0	L = 3 P = 4 UN = 1	10	19.2	L = 7 P = 1 UN = 2	25	15.2	SP = 8 CM = 17
Other	7	28.0	P = 3 UN = 3 EX = 1	4	7.7	L = 4	56	34.1	SP = 41 CM = 15
TOTAL CASES	25	–		52			164		

NR: Not Reported; C: Certain; VL: Very Likely; L: Likely; P: Possible; UN: unassessable, unlikely; EX: Excluded; SP: Suspected; CM: concomitant.

(a): www.vigiaccess.org, <https://www.fda.gov>; ANSES; 2014; Mazzanti et al, 2017.

(b): Symptoms for each subject can be more than one.



Table 8: Adverse effects reported in 36 papers (20 clinical trials) (modified from Gerards et al., 2015)

Organ/system	RYR-treated group	Control group
Gastrointestinal disorders (diarrhoea, GI discomfort, other symptoms)	51	20
Musculoskeletal (arthralgia, weakness)	15	9
Laboratory value alterations (LDL, leucocytosis, leukopenia, hyperglycaemia)	3	2
Infectious problems (influenza, urinary tract, pneumonia)	10	5
Immunologic problems (rash, alopecia, allergic reactions)	7	4
General problems (dizziness, malaise, fatigue)	6	6
CNS disorders (headache)	5	5
Cardiovascular disorders (QT prolongation, uncontrolled hypertension, oedema, erectile dysfunction)	2	6
Miscellaneous problems (breast cancer, unspecified)	23	29

RYR: red yeast rice; LDL: low-density lipoprotein; CNS: central nervous system.

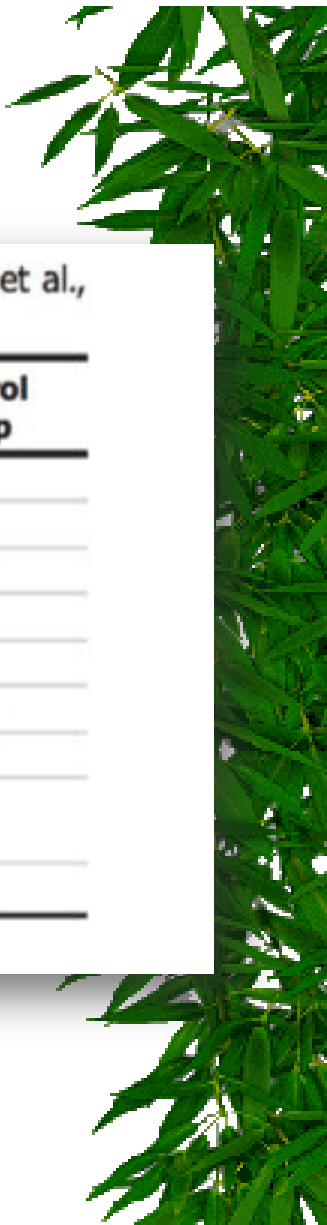


Table 9: Case reports of myopathy and rhabdomyolysis associated with intake of food supplements containing monacolin K from RYR preparations, published in the scientific literature

Patient data	Daily intake of monacolin K	Period of intake	Adverse effects	Reference
Female, 52 years old	2.6 mg	90 days	Increase level of serum CK; Myalgia	Philibert et al. (2016)
Female, 53 years old	3 mg	60 days	Increased level of serum CK	Lapi et al. (2008)
Sex unknown, 48 years old	3 mg	60 days	Rhabdomyolysis (hospitalisation)	Mazzanti et al. (2017)
Female, 45 years old	3 mg	24 days	Nocturnal leg muscle cramps	Mazzanti et al. (2017)
Female, 45 years old	3 mg	54 days	Myalgia in the leg	Mazzanti et al. (2017)
Female, 53 years old	3 mg	97 days	Generalised muscle aches	Mazzanti et al. (2017)
Female, 57 years old	3 mg	60 days	Increased level of serum CK (10 times).	Mazzanti et al. (2017)
Female, 65 years old	3 mg	31 days	Cramps and myalgia of lower extremities	Mazzanti et al. (2017)
Female, 67 years old	3 mg	31 days	Increased level of serum CK, myopathy, asthenia. Previous myopathy by statins	Mazzanti et al. (2017)
Female, 68 years old	3 mg	62 days	Localised muscle pain; increased level of serum CK	Mazzanti et al. (2017)
Female, 69 years old	3 mg	25 days	Myalgia of lower extremities	Mazzanti et al. (2017)
Female, 70 years old	3 mg	90 days	Myalgia, increased level of serum CK, Previous statin intolerance	Mazzanti et al. (2017)
Female, age unknown	3 mg	> 365 days	Increased level of serum CK, previously observed with statins	Mazzanti et al. (2017)
Male, 60 years old	3 mg	165 days	Increased level of serum CK	Mazzanti et al. (2017)
Female,	4-8 mg	4 months	Myalgia	Venhuis et al. (2016)
Male, 49 years old	5 mg	60 days	Increased level of serum CK	Lapi et al. (2008)
Female, 64 years old	10.2 mg	30 days	Increase level of serum CK	Philibert et al. (2016)
Female, 51 years old	19.8 mg	30 days	Myalgia	Philibert et al. (2016)
Male, 37 years old	19.2 mg	48 days	Rhabdomyolysis, increased level of serum CK	Philibert et al. (2016)
Female, 51 years old	19.8 mg	30 days	Myalgia	Philibert et al. (2016)

CK: creatine kinase.

Table 10: Case reports of liver function alteration associated with intake of food supplements containing monacolin K from RYR preparations, published in the scientific literature

Patient data	Daily intake of monacolin K ^(a)	Period of intake	Adverse effects	Reference
Female, 63 years old	15–30 mg	6 months	Severe lobular necroinflammatory changes at liver biopsy; previous mild hepatotoxicity during therapy with lovastatin	Grieco et al. (2009)
Female, 53 years old	3 mg	60 days	Increased level of ALT and AST, GGT	Lapi et al. (2008)
Male, 49 years old	5 mg	60 days	Increased level of ALT and AST	Lapi et al. (2008)
Female, 42 years old	3 mg	30 days	Acute hepatitis with hospitalisation	Mazzanti et al. (2017)
Female, 46 years old	3 mg	50 days	Acute hepatitis with hospitalisation	Mazzanti et al. (2017)
Female, 58 years old	3 mg	60 days	Increased level of AST (2x normal level)	Mazzanti et al. (2017)
Female, 68 years old	3 mg	15 days	Increased level of pancreas and hepatic enzymes	Mazzanti et al. (2017)
Female, 68 years old	3 mg	1 year	Increased level of transaminases; previous statin intolerance	Mazzanti et al. (2017)
Male, 35 years old	3 mg	60 days	Toxic acute hepatitis with hospitalisation	Mazzanti et al. (2017)
Male, 36 years old	3 mg	76 days	Acute hepatitis with hospitalisation	Mazzanti et al. (2017)

ALT: alanine aminotransferase; AST: aspartate aminotransferase; GGT: gamma-glutamyl transpeptidase.

(a): Ingredients other than monacolin K may be present in the products.




DRUG SAFETY

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

Correspondence Gabriela Mazzanti, Department of Physiology and Pharmacology ‘Vittorio Erspamer’, Sapienza University of Rome, Piazzale Aldo Moro 5, 00185 Rome, Italy. Tel.: +39 06 4991 2903; E-mail: gabriela.mazzanti@uniroma1.it

Received 8 March 2016; **Revised** 11 October 2016; **Accepted** 23 October 2016

Gabriela Mazzanti¹, Paola Angela Moro², Emanuel Raschi³ , Roberto Da Cas⁴ and Francesca Menniti-Ippolito⁴

¹Department of Physiology and Pharmacology ‘Vittorio Erspamer’, Sapienza University of Rome, Piazzale Aldo Moro 5, 00185 Rome, Italy, ²Poison Control Center, Niguarda Ca’ Grande Hospital, Piazza Ospedale Maggiore 3, 20162 Milan, Italy, ³Pharmacology Unit, Department of Medical and Surgical Sciences, University of Bologna, Via Imerio 48, 40126 Bologna, Italy, and ⁴Centre for Epidemiology, National Institute of Health, Viale Regina Elena 299, 00161 Rome, Italy





- ★ The most frequent adverse effects to lovastatin have as a target the following organs/systems, in decreasing order of frequency:
 - Musculoskeletal and connective tissue, including rhabdomyolysis (53.4% of reports)
 - Nervous system (20.3%)
 - Gastrointestinal tract (14.9%)
 - Kidney (11.3%)
 - Liver (10%)
 - Skin and subcutaneous tissue (8.9%)
 - Other minor targets





Conclusioni EFSA

- * Nel valutare la sicurezza delle monacoline, il gruppo di esperti scientifici ha considerato la monacolina K e la lovastatina identiche, essendo questi i principi attivi del medicinale autorizzato nell'UE per il trattamento dell'ipercolesterolemia.
- * Il gruppo di esperti scientifici ha osservato che nell'indicazione sulla salute (EFSA NDA Panel, 2013), l'assunzione di monacolina K è di 10 mg / die per il mantenimento delle normali concentrazioni ematiche di colesterolo LDL.
- * Questa assunzione di monacolina K si sovrappone alla dose terapeutica più bassa di 10 mg / die di lovastatina indicata come dose iniziale per il trattamento dell'ipercolesterolemia.





- * Il gruppo di esperti scientifici ha ritenuto che le informazioni disponibili sugli effetti avversi segnalati nell'uomo siano state ritenute sufficienti per concludere che le monacoline da RYR quando usate come integratori alimentari costituivano una significativa preoccupazione per la sicurezza a livello di utilizzo di 10 mg / die. Il gruppo di esperti scientifici ha inoltre considerato che sono stati riportati singoli casi di reazioni avverse gravi per monacoline da RYR a livelli di assunzione di soli 3 mg / die.
- * Il gruppo di esperti scientifici ha concluso che l'esposizione alla monacolina K da RYR potrebbe portare a gravi effetti avversi sul sistema muscolo-scheletrico, inclusa la rhabdomiolisi e sul fegato. Nei casi segnalati, il prodotto conteneva altri ingredienti oltre a RYR. Tuttavia, questi effetti riportati, in particolare gli effetti muscolo-scheletrici, si sono verificati entrambi dopo l'ingestione di monacolina K e lovastatina in modo indipendente.
- * Sulla base delle informazioni disponibili e di varie incertezze evidenziate nel presente parere, il gruppo di esperti scientifici non è stato in grado di identificare un apporto dietetico di monacoline da RYR che non desta preoccupazioni in merito agli effetti dannosi per la salute, per la popolazione generale e, se del caso, per sottogruppi vulnerabili della popolazione.



Vigilanza

**Sotto
segnalazione**

F.Firenze, Firenze





Search Mayo Clinic

- Request an Ap
- Find a Doctor
- Find a Job
- Give Now

PATIENT CARE & HEALTH INFO

DEPARTMENTS & CENTERS

RESEARCH

EDUCATION

FOR MEDICAL PROFESSIONALS

GIVING TO MAYO CLINIC

Red yeast rice

Products and services

By Mayo Clinic

The Mayo Clinic Diet

What is your weight-loss goal?

5-10 lbs »

11-25 lbs »

25+ lbs »

Free E-newsletter

Subscribe to Housecall

Our general interest e-newsletter keeps you up to date on a wide variety of health topics.

Sign up now

Overview

Red yeast rice is grown on what is a staple in Asia.

Red yeast rice

Red yeast rice contains the same ingredients as the drug lovastatin.

As an oral statin, it can lower cholesterol.

Evidence

Research on

- **High cholesterol.** Red yeast rice can lower lipoprotein triglyceride

Our take

Caution

Red yeast rice is capable of lowering blood cholesterol levels and total blood cholesterol levels. While the supplement is generally considered safe, it might carry side effects as statin cholesterol

Red yeast rice might cost less than a supplement, there's less assurance much active ingredient is actually present. Some products might contain only small amounts and potentially have little effect on

Safety and side effects

Red yeast rice can cause mild

- Abdominal discomfort
- Heartburn
- Gas
- Headache
- Dizziness

Red yeast rice might contain niacin that is in the prescription cholesterol drug Lovastatin side effects include (myopathy).

Don't take red yeast rice if you are pregnant or breast-feeding.

An older study raised the concern that some products contain a contaminant that can cause kidney failure. However, a more recent study of red yeast rice dietary supplements



Interactions

Possible interactions include:

- **Alcohol.** Don't drink alcohol if you are taking red yeast rice. The combination might increase the risk of liver damage.
- **Cyclosporine (Neoral, Sandimmune).** Taking this immunosuppressive drug with red yeast rice might increase the risk of myopathy.
- **Cytochrome P450 3A4 (CYP3A4) inhibitors.** Taking red yeast rice with drugs, such as erythromycin, that inhibit this enzyme might increase the risk of harmful red yeast rice side effects.
- **Grapefruit.** Drinking grapefruit juice and taking red yeast rice might increase the risk of the supplement's harmful side effects.
- **Gemfibrozil (Lopid).** Taking this cholesterol drug with red yeast rice might increase the risk of myopathy.
- **Hepatotoxic drugs, herbs and supplements.** Red yeast rice might contain monacolin K, which can cause liver damage in some people. Taking red yeast rice with these types of drugs, herbs and supplements could increase the risk of liver damage.
- **Niacin.** Taking red yeast rice with high-dose niacin might increase the risk of myopathy.
- **St. John's wort.** Taking this supplement with red yeast rice might reduce the effectiveness of red yeast rice.
- **Statin.** Taking red yeast rice with other statins might increase the risk of harmful side effects.


F.Firenzuoli, Fire

2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: *lipid modification to reduce cardiovascular risk*

The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS)

Authors/Task Force Members: François Mach* (Chairperson) (Switzerland), Colin Baigent* (Chairperson) (United Kingdom), Alberico L. Catapano^{1*} (Chairperson) (Italy), Konstantinos C. Koskinas (Switzerland), Manuela Casula¹ (Italy), Lina Badimon (Spain), M. John Chapman¹ (France), Guy G. De Backer (Belgium), Victoria Delgado (Netherlands), Brian A. Ference (United Kingdom), Ian M. Graham (Ireland), Alison Halliday (United Kingdom), Ulf Landmesser (Germany), Borislava Mihaylova (United Kingdom), Terje R. Pedersen (Norway), Gabriele Riccardi¹ (Italy), Dimitrios J. Richter (Greece), Marc S. Sabatine (United States of America), Marja-Riitta Taskinen¹ (Finland), Lale Tokgozoglu¹ (Turkey), Olov Wiklund¹ (Sweden)

fermento...



Parlamento europeo

BG ES CS DA DE ET EL EN FR GR HR IT LW LT HU MT NL PL PT RO SK SI FI SV

Interrogazioni parlamentari 6k 18k

16 novembre 2018 E-005806-18

[Interrogazione con richiesta di risposta scritta E-005806-18 alla Commissione](#)
[Articolo 130 del regolamento](#)
[Mara Bizzotto \(ENF\)](#)

▶ **Oggetto: Integratori alimentari e sicurezza dei consumatori: il caso della monacolina K da riso rosso fermentato** Risposta scritta

Gli integratori alimentari contenenti monacolina K da riso rosso fermentato sono stati utilizzati in Italia per circa 20 anni da milioni di consumatori per la gestione del colesterolo. A fronte di circa 30 milioni di confezioni vendute in Italia tra il 2002 ed il 2015 si sono registrati solamente 52 casi sospetti di reazioni avverse la maggior parte non serie. Le autorità italiane avevano fissato un livello di apporto massimo di 3 mg. Il parere dell'Autorità europea per la sicurezza alimentare (EFSA) del 28 luglio 2011 ha fissato poi un apporto a 10 mg per la rivendicazione degli effetti della sostanza sul colesterolo. Il successivo parere dell'EFSA del 3 agosto 2018 sostiene che non è stato possibile identificare un apporto di monacolina da riso rosso fermentato che non susciti preoccupazioni per la salute.

Alla luce di quanto precede, può la Commissione chiarire:

- 1) come il regolamento 1924/2006/CE garantisce la sicurezza del consumatore se, contestualmente alla validazione scientifica dell'indicazione sulla salute, non si valutano anche profili di sicurezza come nel caso della monacolina;
- 2) come intende gestire proporzionalmente il supposto rischio della monacolina in funzione di una probabilità statisticamente pari a circa zero di reazioni avverse;
- 3) se sta considerando le migliori pratiche degli Stati membri che, attraverso apporti inferiori a 10 mg nei prodotti con monacolina e con avvertenze opportune in etichetta, hanno negli anni garantito la sicurezza dei consumatori?

Ultimo aggiornamento: 11 dicembre 2018 Avviso legale



Contents lists available at [ScienceDirect](https://www.sciencedirect.com)

Pharmacological Research

journal homepage: www.elsevier.com/locate/yphrs



Review

Safety of red yeast rice supplementation: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials



Federica Fogacci^{a,1}, Maciej Banach^{b,c,d,*,*,1}, Dimitri P. Mikhailidis^e, Eric Bruckert^f, Peter P. Toth^{g,h}, Gerald F. Wattsⁱ, Željko Reiner^j, John Mancini^k, Manfredi Rizzo^l, Olena Mitchenko^m, Daniel Pellaⁿ, Zlatko Fras^o, Amirhossein Sahebkar^{p,q}, Michal Vrablik^r, Arrigo F.G. Cicero^{a,*}, on behalf of the Lipid and Blood Pressure Meta-analysis Collaboration (LBPMC) Group, the International Lipid Expert Panel (ILEP)

^a Department of Medicine and Surgery Sciences, University of Bologna, Bologna, Italy

^b Department of Hypertension, Chair of Nephrology and Hypertension, Medical University of Lodz, Poland

^c Polish Mother's Memorial Hospital Research Institute (PMMHRI), Lodz, Poland

^d Cardiovascular Research Centre, University of Zielona Gora, Zielona Gora, Poland

^e Department of Clinical Biochemistry, Royal Free Campus, University College London Medical School, University College London (UCL), London, UK

^f Institute of Cardiometabolism and Nutrition (ICAN), Endocrinology Department, Hospital Pitié Salpêtrière, Paris, France

^g The Johns Hopkins Ciccarone Center for the Prevention of Heart Disease, Baltimore, MD, USA

^h Preventive Cardiology, CGH Medical Center, Sterling, IL, USA

ⁱ Cardiometabolic Service, Department of Cardiology, Royal Perth Hospital, School of Medicine, University of Western Australia, Perth, Western Australia, Australia

^j University Hospital Centre Zagreb, School of Medicine, University of Zagreb, Department of Internal Medicine, Zagreb, Croatia

^k Department of Medicine, Division of Cardiology, University of British Columbia, Vancouver, British Columbia, Canada

^l Biomedical Department of Internal Medicine and Medical Specialties, University of Palermo, Palermo, Italy

^m Dyslipidaemia Department, Institute of Cardiology AMS of Ukraine, Ukraine

ⁿ 1st Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, Pavol Jozef Safarik University, Košice, Slovakia

^o Preventive Cardiology Unit, Department of Vascular Medicine, Division of Internal Medicine, University Medical Centre Ljubljana, Slovenia

^p Biotechnology Research Center, Pharmaceutical Technology Institute, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran

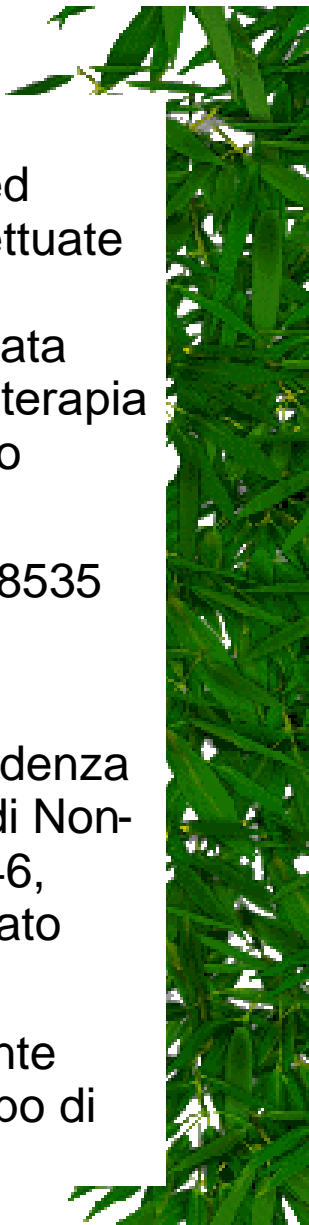
^q Neurogenic Inflammation Research Center, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran

^r Third Department of Internal Medicine, First Medical Faculty, Charles University, Prague, Czech Republic



- * Gli esiti primari erano i disturbi muscoloscheletrici (MuD). Gli esiti secondari erano eventi avversi non muscoloscheletrici (Non-MuD) ed eventi avversi gravi (SAE). Le analisi dei sottogruppi sono state effettuate considerando l'intervento (RYR da solo o in associazione con altri composti nutraceutici), dose giornaliera di monacolina K somministrata (≤ 3 , $3,1-5$ o > 5 mg / giorno), follow-up (> 12 o ≤ 12 settimane), con terapia con statine o intolleranza alle statine e tipo di trattamento di controllo (trattamento con placebo o statine).
- * I dati sono stati raccolti **da 53 studi randomizzati** che includevano 8535 soggetti, 4437 nel braccio **RYR** e 4303 in quello di **controllo**.
- * La somministrazione di Monacolina K non è stata associata ad un aumentato rischio di MuD (odds ratio (OR) = 0,94, intervallo di confidenza al 95% (CI) 0,53,1,65). Inoltre, è stata riscontrato un rischio ridotto di Non-MuD (OR = 0,59, IC 95% 0,50, 0,69) e SAE (OR = 0,54, IC 95% 0,46, 0,64) rispetto al controllo. Le analisi dei sottogruppi hanno confermato l'alto profilo di tollerabilità di RYR.
- * Conclusioni: l'uso di RYR come integratore alimentare ipolipemizzante sembra essere complessivamente tollerabile e sicuro in un ampio tipo di soggetti moderatamente ipercolesterolemici.

F.F. Irenzuoli, Firenze



BfR - Istituto federale tedesco per la valutazione dei rischi

Startseite | Sitemap | Kontakt | -A +A | English

Suchbegriff eingeben | Suchen | erweiterte Suche

A-Z Index | Suche

Risiken erkennen - Gesundheit schützen

Das sind die Aufgaben, denen das BfR für einen unabhängigen und fortschrittlichen Verbraucherschutz verpflichtet ist. Das BfR wurde 2002 als Anstalt des Öffentlichen Rechts im Geschäftsbereich des BMEL gegründet.

DAS INSTITUT | LEBENSMITTELSICHERHEIT | PRODUKTSICHERHEIT | CHEMIKALIENSICHERHEIT

Sie befinden sich hier: **Startseite**

- Risikokommunikation
- Forschung
- Science News

» Presse

» Publikationen

AKTUELLES

Kann das neuartige Coronavirus über Lebensmittel und Spielzeug übertragen werden?

Nach dem Ausbruch von Atemwegserkrankungen durch eine Infektion mit dem neuartigen Coronavirus (2019-nCoV) und der daraus resultierenden Epidemie in verschiedenen Regionen Chinas sind auch erste Infektionen bei Menschen in Deutschland und Europa diagnostiziert worden. Das BfR hat die wichtigsten Fragen und Antworten zum Thema zusammengefasst.

» mehr

Twitter | YouTube | Instagram | LinkedIn

DEUTSCHES ZENTRUM ZUM SCHUTZ VON VERSUCHSTIEREN

BFR-APPS



- * **I gruppi di controllo** hanno generalmente ricevuto un **placebo**. In alcuni studi, nei gruppi di controllo sono state somministrate sostanze medicinali attive come
- * *atorvastatina 10 mg, pravastatin 40 mg, fluvastatina 20 mg, simvastatina 20 mg, una "statina a basso dosaggio" (non ulteriormente specificato), berberina 500 mg*
- * La meta-analisi ha esaminato prodotti a base di riso con lievito rosso con dosi giornaliere di monacolina K <3 mg, 3,1-5 mg e > 5 mg.
- * In **38/53 studi** il prodotto a base di **riso rosso fermentato in realtà** conteneva anche altre sostanze attive: *coenzima Q10, fitosteroli, estratto di carciofo, acido folico, berberina, idrossitirosolo, policosanoli, astaxantina, silimarina, nattokinasi, estratto di tè verde, quercetina, resveratrolo, estratto di guggul, estratto di semi d'uva, estratto di pepe nero, estratto di aglio, estratto di corteccia di pino, niacina, vitamina E, procianidine o melone amaro.*



Lo studio più corposo...

Effect of Xuezhikang, an Extract From Red Yeast Chinese Rice, on Coronary Events in a Chinese Population With Previous Myocardial Infarction

Zongliang Lu, MD, PhD^a, Wenrong Kou, MD^a, Baomin Du, MD^b, Yangfeng Wu, MD^c, Shuiping Zhao, MD, PhD^d, Osvaldo A. Brusco, MD^e, John M. Morgan, MD^f, and David M. Capuzzi, MD, PhD^{f,*} on behalf of the Chinese Coronary Secondary Prevention Study Group

Results of well-controlled prospective clinical trials showed the efficacy of lipid-lowering therapies in the reduction of cardiovascular (CV) events in western populations, but they were not reported with a Chinese population. This multicenter study was conducted to determine the effects of Xuezhikang (XZK), a partially purified extract of red yeast rice, on lipoprotein and CV end points in Chinese patients who experienced a previous myocardial infarction. Nearly 5,000 of these patients with average low-density lipoprotein cholesterol levels at baseline were randomly assigned either to placebo or to XZK daily for an average of 4.5 years. The primary end point was a major coronary event that included nonfatal myocardial infarction and death from coronary heart disease. Frequencies of the primary end point were 10.4% in the placebo group and 5.7% in the XZK-treated group, with absolute and relative decreases of 4.7% and 45%, respectively. Treatment with XZK also significantly decreased CV and total mortality by 30% and 33%, the need for coronary revascularization by 1/3, and lowered total and low-density lipoprotein cholesterol and triglycerides, but raised high-density lipoprotein cholesterol levels. In conclusion, long-term therapy with XZK significantly decreased the recurrence of coronary events and the occurrence of new CV events and deaths, improved lipoprotein regulation, and was safe and well tolerated. © 2008 Elsevier Inc. All rights reserved. (Am J Cardiol 2008;101:1689–1693)





- * Con una durata dello studio di 4,5 anni (il valore medio dichiarato in base alla pubblicazione originale di sole cinque pagine) lo studio più lungo con un ampio margine ha arruolato sensibilmente più pazienti rispetto agli altri studi citati in la meta-analisi (n = 4.870, somma di 2.429 pazienti nel gruppo di trattamento e 2.441 pazienti nel gruppo placebo). → **notevole disallineamento** tra questo studio e gli altri studi, ciascuno con un numero di partecipanti molto inferiore e una durata dello studio molto più breve, che solleva la questione di un potenziale errore sistematico (bias) nel trarre conclusioni .
- * Lo studio è stato condotto in Cina e tutti i 4.870 pazienti arruolati avevano un **infarto miocardico** precedentemente diagnosticato nella loro storia medica.
- * Questa è una condizione grave che, dal punto di vista medico, non è un'indicazione particolarmente tipica per i prodotti a base di riso a lievito rosso presi come integratore alimentare.





- ★ 24/53 studi clinici della metanalisi non chiariscono se e come siano stati registrati dati sulla sicurezza e tollerabilità del trattamento

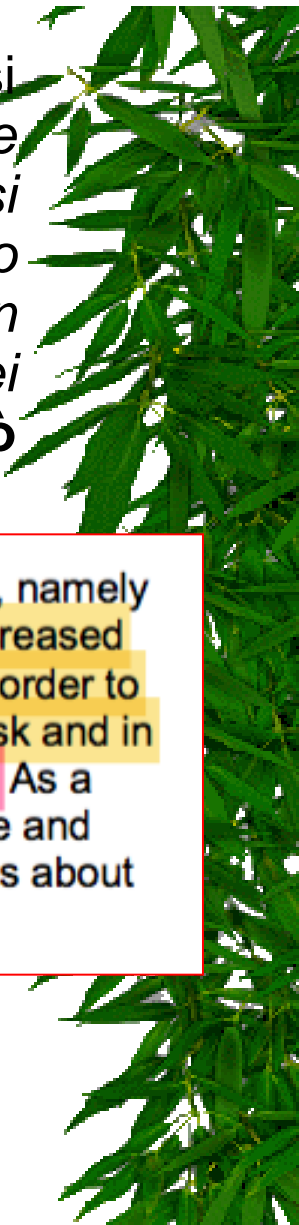
- ★ 2 studi in lingua cinese non è stato possibile esaminarli

BfR





In definitiva, le conclusioni tratte dagli Autori della meta-analisi in questione, vale a dire che *l'integrazione di "RYR è sicura e non è associata ad una maggiore incidenza di effetti avversi muscolari che questo composto nutraceutico può essere usato per promuovere la salute nella popolazione generale con un lieve aumento del rischio di malattie cardiovascolari e nei pazienti intolleranti alle statine"* (Fogacci et al., 2019), **non può essere adeguatamente motivata.**



Ultimately, the conclusions as drawn by the authors of the meta-analysis in question, namely that " RYR [Red Yeast Rice] supplementation is safe and is not associated with increased incidence of muscular adverse effects this nutraceutical compound can be used in order to promote health in general population with mildly increased cardiovascular disease risk and in statin-intolerant patients" (Fogacci et al., 2019), cannot be adequately substantiated. As a result of the stated limitations, the meta-analysis in question is not sufficiently reliable and therefore offers no appropriate basis on which to rebut the significant health concerns about red yeast rice food supplement products containing monacolin K.



Conclusioni



- * Integratori a base di di riso rosso fermentato presentano nella maggior parte dei casi composizione multipla
- * Gli estratti di Riso rosso fermentato presentano un titolo di Monacoline variabile e più alto rispetto alla Monacolina K
- * Possibile presenza di citrinina
- * Insufficienti dati per definirne i margini di sicurezza (3-10 mg MK)
- * Safety non valutabile dall'analisi dei RCT
- * Ridiscutere la loro presenza all'interno della categoria degli integratori senza una supervisione medica
- * Titolazione monacoline totali e loro limiti
- * Adeguata informazione medica adeguata
- * Educazione alla segnalazione di sospetta reazione avversa



Massima del giorno...

Riso rosso fermentato
Naturale, sì, ma...

In questo caso vale forse il detto:

- ★ *Efficacia* Fidarsi è bene
- ★ *Sicurezza* Non fidarsi è meglio ?





Massima del giorno...

Riso rosso fermentato
Naturale, sì, ma...

In questo caso vale forse il detto:

- ★ *Efficacia* Fidarsi è bene
- ★ *Sicurezza* Non fidarsi è meglio ?





19° Congresso Nazionale
Società Italiana di Tossicologia

Paracelso nel XXI secolo:
«Dosis sola facit, ut venenum non fit»

BOLOGNA
11-12 Febbraio 2020
Savoia Regency Hotel



Azienda Ospedaliera
Universitaria
Careggi

cerfit
Centro di Riferimento Regionale in Fitoterapia | www.cerfit.org



UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI
FIRENZE



Case study: il caso monacolina

Fabio Firenzuoli

Responsabile del CERFIT

Centro di ricerca e innovazione in Fitoterapia

Struttura di riferimento per la Fitoterapia, Regione Toscana

Azienda Ospedaliera Universitaria Careggi, Firenze

Coordinatore Master Fitoterapia clinica, Università di Firenze

www.cerfi.org

fabio.firenzuoli@unifi.it



19° Congresso Nazionale
Società Italiana di Tossicologia

Paracelso
nel XXI secolo:
«Dosis sola facit,
ut venenum non fit»

BOLOGNA
10-11-12 Febbraio 2020
Savoia Regency Hotel

www.sitox.org