

**Richtsnoer van de Minister op basis van advies van de Gemengde Commissie**  
**Ligne Conductrice de la Ministre sur base de l’avis de la Commission Mixte**

**Richtsnoer betreffende producten die rode gist rijst bevatten**

**Ligne Conductrice concernant les produits contenant de la levure de riz rouge**

**INLEIDING / ACHTERGROND:**

Dit richtsnoer betreft preparaten op basis van rijst die gefermenteerd is door monascus purpureus gist en die verschillende monacolines bevat (hierna rode gist rijst genoemd), waarvan Monacoline K de meest voorkomende is.

Monacoline K is verwant aan het statine lovastatine dat als geneesmiddel beschikbaar is in verschillende Europese landen. De preparaten op basis van rode gist rijst worden op de markt gebracht als voedingssupplement aangewezen voor de instandhouding van een normaal cholesterolgehalte in het bloed (gezondheidsbewering).

Gezien het feit dat lovastatine en Monacoline K zeer gelijkende moleculen zijn en op de markt zijn onder verschillende statuten en gezien de mogelijke bijwerkingen van statines werd aan de Hoge Gezondheidsraad gevraagd een advies te geven over de veiligheid van producten op basis van rode gist rijst. De Hoge Gezondheidsraad heeft dit advies geleverd in Advies nr. 9312. Aan de Gemengde Commissie werd gevraagd een voorstel van richtsnoer op te stellen over het statuut van deze producten.

Om dit advies uit te brengen heeft de gemengde commissie zich onder andere gebaseerd op het advies van de hoge

**INTRODUCTION/CONTEXTE :**

Cette ligne conductrice concerne les préparations à base de riz fermenté par la levure monascus purpureus et contenant différentes monacolines (nommé ci-après levure de riz rouge), dont la Monacoline K est la plus courante.

La Monacoline K est apparentée à la statine lovastatine qui est disponible comme médicament dans différents pays européens. Les préparations à base de levure de riz rouge sont mises sur le marché comme compléments alimentaires indiqués pour le maintien d’une cholestérolémie normale (allégation de santé).

Etant donné que la lovastatine et la Monacoline K sont des molécules très semblables, sur le marché sous différents statuts, et au vu des possibles effets secondaires des statines, un avis sur la sécurité des produits à base de levure de riz rouge a été demandé au Conseil Supérieur de la Santé. Le Conseil Supérieur de la Santé a remis cet avis dans l’Avis n° 9312. Il a été demandé à la Commission Mixte de préparer une proposition de ligne conductrice sur le statut de ces produits.

Pour élaborer cet avis, la Commission mixte s’est notamment basée sur l’avis du Conseil Supérieur de la Santé et elle a également

gezondheidsraad, en heeft ze daarnaast aan de interne experts van het fagg vragen gesteld over het risicoprofiel van de verschillende dosissen Monacoline K (5 mg, 10mg, 20mg). De nadruk werd gelegd op de aard van de mogelijke neveneffecten, hun ernst en hun frequentie. Daarnaast werd gevraagd na te gaan of er verschillen in werking zijn tussen gelijkaardige dosissen lovastatine en Monacoline K, rekening houdende met het feit dat lovastatine als farmaceutische substantie wordt toegediend en Monacoline K moet gezien worden als bestanddeel van een voedingssupplement, waarbij de matrix waarin het zich bevindt ook een invloed kan uitoefenen.

### **Classificatie**

De gemengde commissie neemt nota van het feit dat :

- De concentratie aan Monacoline K binnen voedingssupplementen sterk variabel is;
- Rode gist rijst schadelijke ingrediënten zoals citrinine kan bevatten. Deze substantie is nefrotoxisch;
- De standaard dosis lovastatine is 20mg tot maximaal 80 mg per dag is;
- uit systematische analyses van de wetenschappelijke studies rond rode gist rijst blijkt dat meer en diepgaande studies nodig zijn ;
- De huidige stand van de literatuur niet toelaat conclusies te trekken over een verschil in werking tussen Monacoline K in rode gist rijst en lovastatine;
- Het toxicologisch profiel van de verschillende dosissen Monacoline K (5 mg, 10 mg, 20 mg) in principe hetzelfde is als voor lovastatine. Het is te verwachten dat voor de lagere dosissen (5 mg, 10 mg) de frequentie en de ernst van de bijwerkingen proportioneel zullen verminderen. Het is bekend dat de bijwerkingen van statines, met name myopathie, dosisafhankelijk zijn ;
- De expert van het fagg van mening is

interrogé les experts internes de l'afmps sur le profil de risque de différentes doses de Monacoline K (5 mg, 10 mg, 20 mg). L'accent a été mis sur la nature des possibles effets indésirables, leur gravité et leur fréquence. Elle a également demandé de vérifier s'il y a des différences d'activité entre des doses similaires de lovastatine et de Monacoline K, compte tenu du fait que la lovastatine est administrée comme substance pharmaceutique et que la Monacoline K doit être vue en tant que composant d'un complément alimentaire dont la matrice qui la contient peut aussi avoir une influence.

### **Classification**

La chambre relève que :

- La concentration en Monacoline K dans les compléments alimentaires est très variable;
- La levure de riz rouge peut contenir des ingrédients nocifs comme la citrinine. Cette substance est néphrotoxique;
- Le dosage standard de la lovastatine est de 20 mg par jour, avec une dose maximale de 80 mg;
- Les analyses systématiques des études scientifiques sur la levure de riz rouge concluent que des études supplémentaires et plus approfondies sont nécessaires;
- Les données actuelles de la littérature ne permettent pas de tirer de conclusion quant à une différence d'activité entre la Monacoline K dans la levure de riz rouge et la lovastatine;
- Le profil toxicologique des différentes doses de Monacoline K (5 mg, 10 mg, 20 mg) est en principe le même que celui de la lovastatine. Il est attendu que pour les doses les plus basses (5 mg, 10 mg), la fréquence et la gravité des effets indésirables seront diminuées

dat in het ideale geval rode gist rijst geregistreerd moet worden als geneesmiddel teneinde de correcte dosering van de diverse ingrediënten te garanderen, het gehalte aan hoeveelheid citrinine te beperken en de veiligheid en de doeltreffendheid aan te tonen door klinische studies;

- Er geen grensdosis Monacoline K wordt vastgesteld waaronder Monacoline K als niet significant farmacologisch actief moet worden gezien;
- De hoeveelheid citrinine in voedingssupplementen op Europees niveau wordt gecontroleerd in het kader van de wetgeving rond voedingsmiddelen.

### **Conclusie**

Gelet op de huidige beschikbare wetenschappelijke gegevens rond de activiteit van rode gist rijst en het toxicologisch profiel van Monacoline K in functie van zijn dosis, wordt aanbevolen dat preparaten op basis van rode gist rijst die meer dan 10 mg Monacoline K per dag aanbrengen als geneesmiddelen moeten beschouwd worden op basis van hun werking.

Producten die maximum 10 mg Monacoline K per dag aanbrengen kunnen als voedingssupplement beschouwd worden voor zover de dosis Monacoline K gestandaardiseerd (maximum 10% afwijking) is teneinde de neveneffecten, die geassocieerd zijn met hogere dosissen, te vermijden.

Daarnaast moet de etikettering waarschuwingen bevatten om het risico op neveneffecten te vermijden, namelijk bij zwangere of lacterende vrouwen, personen met

proportionnellement. Il est connu que les effets indésirables des statines, notamment la myopathie, sont dose-dépendants;

- L'expert de l'afmps estime que la levure de riz rouge devrait idéalement être enregistrée comme médicament afin de garantir les doses exactes des différents ingrédients, de limiter la teneur en citrinine et de démontrer sa sécurité et son efficacité par des essais cliniques;
- Aucune dose limite de Monacoline K n'est déterminée en dessous de laquelle la Monacoline K doit être considérée comme n'ayant pas une activité pharmacologique significative;
- La teneur en citrinine dans les compléments alimentaires est contrôlée au niveau européen dans le cadre de la législation alimentaire.

### **Conclusion**

Au vu des éléments scientifiques actuellement disponibles sur l'activité de la levure de riz rouge et du profil toxicologique attendu pour la Monacoline K en fonction des doses, il est recommandé de considérer les préparations à base de levure de riz rouge apportant plus de 10 mg de Monacoline K par jour comme des médicaments sur base de leur activité.

Les produits qui apportent maximum 10 mg de Monacoline K par jour peuvent être considérés comme des compléments alimentaires si la dose en Monacoline K est standardisée (maximum 10% d'écart) afin d'éviter les effets indésirables associés aux doses supérieures.

De plus, l'étiquetage doit comporter des avertissements pour limiter le risque d'effets indésirables, notamment chez les femmes enceintes et allaitantes, les



lever-, nier-, of musculaire problemen, personen ouder dan 70 jaar, kinderen en adolescenten, personen die geneesmiddelen gebruiken die interacties kunnen geven (vb. cholesterolverlagers), personen die intolerant zijn voor statines.

Deze waarschuwingen moeten opgesteld worden in een voor de gemiddelde gebruiker gemakkelijk begrijpelijke bewoordingen, en in geval van twijfel zou de gebruiker moeten aangeraden worden een apotheker of arts te raadplegen.

Er wordt benadrukt dat dit richtsnoer enkel een algemene regel is en dat in geval van twijfel, overeenkomstig de jurisprudentie van het Hof van Justitie van de Europese Unie, er geval per geval moet beoordeeld worden of een preparaat al dan niet aan de definitie van geneesmiddel voldoet. Dit richtsnoer werd opgesteld in het kader van de huidige kennis van de wetenschap en kan aangepast worden in functie van nieuwe inzichten.

personnes ayant des problèmes hépatiques, rénaux ou musculaires, les personnes de plus de 70 ans, les enfants et les adolescents, les personnes prenant des médicaments qui peuvent donner lieu à des interactions (ex.: les hypocholestérolémiants), les personnes intolérantes aux statines.

Ces avertissements doivent être formulés de façon à être facilement compréhensibles pour le consommateur moyen et le consommateur devrait être invité à demander conseil à un pharmacien ou à un médecin en cas de doute.

Il y a lieu de noter que la présente ligne directrice ne peut que constituer une règle générale et qu'en cas de doute, en vertu de la jurisprudence de la Cour de justice de l'Union européenne, une évaluation au cas par cas doit être réalisée pour déterminer si une préparation satisfait ou non à la définition du médicament. Cette ligne directrice a été élaborée dans le cadre des connaissances scientifiques actuelles et peut être adaptée sur base de nouvelles connaissances.



Maggie De Block,

Minister van Volksgezondheid – Ministre de Santé Publique

Datum/Date : 07 DEC. 2016