

MEDICAMENTO FITOTERÁPICO

Nomenclatura botânica: *Monascus purpureus*

Nome popular: red yeast rice

Família: Monascaceae

Nomenclatura botânica: *Oryza sativa* L.

Nome popular: arroz

Família: Poaceae

Parte da planta utilizada: grãos

APRESENTAÇÕES

Cápsulas de 600 mg em embalagem com 60 cápsulas.

VIA ORAL

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada cápsula contém:

Extrato seco de *Oryza sativa* L. fermentado por *Monascus purpureus* padronizado em 0,4% a 0,6% de monacolin K.....600 mg

Excipientes: óleo de soja, lecitina de soja, cera branca de abelha, óleo vegetal hidrogenado, simeticona, gelatina, glicerol, corante vermelho amarantho FD&C n°2, corante azul brilhante FD&C n°1 e suspensão de dióxido de titânio 1:2.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Este medicamento é indicado como adjunto à dieta para o tratamento de pacientes com hiperlipoproteinemia com níveis moderados de colesterol total (200-240 mg/dL). Deve ser usado associadamente a uma dieta restrita em gorduras saturadas e colesterol quando a resposta à dieta e outras medidas não farmacológicas de forma isolada se mostrarem inadequadas.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Diversos estudos clínicos confirmaram os efeitos hipolipemiantes observados em estudos em animais^{1,2}. Lin³ estudou o efeito hipolipemiante do extrato de *Monascus purpureus* e sua tolerabilidade em 79 indivíduos com idade entre 23 e 65 anos e níveis basais de LDL de 203 mg/dL. Este foi um estudo duplo-cego, randomizado e placebo controlado com duração

de 8 semanas, no qual o grupo *Monascus purpureus* recebeu 2 doses diárias de 600 mg do produto. Ao final do tratamento, observou-se redução de 27,7% nos níveis de LDL, 21,5% de colesterol total, 15,8% de redução nos triglicérides e 26% de diminuição da apolipoproteína B. A tolerabilidade do medicamento estudado e do placebo foram semelhantes. O tratamento com *Monascus purpureus* produziu um pequeno aumento nas dosagens séricas de TGO/TGP, entretanto, nenhum paciente apresentou elevação maior do que 3 vezes dos valores basais. As dosagens de CPK (creatinofosfoquinase) não variaram de forma significativa ao longo do tempo. Estudo semelhante foi realizado por um grupo de pesquisadores norte-americanos, que estudaram 83 indivíduos com dislipidemia (valores de colesterol total entre 204-338 mg/dL, LDL-colesterol entre 128-277 mg/dL, triglicérides 55-246 mg/dL, HDL-colesterol 30-95 mg/dL), que receberam placebo ou 2,4 g de *Monascus purpureus* ao dia por 12 semanas. Após 8 semanas de tratamento, verificou-se redução significativa nos níveis de CT, TG e LDL. Esta redução foi mantida ao longo das 12 semanas e mostrou-se significativamente maior do que a redução dos níveis lipídicos no grupo que usou somente a dieta⁴.

O estudo de Wang 1997⁵, avaliou 446 pacientes dislipidêmicos por 8 semanas. Trezentos e vinte e quatro pacientes utilizaram 2 cápsulas de *Monascus purpureus* (1200 mg/dia) e 122 pacientes foram alocados para utilização de *Gynostemma pentaphylla* (1200 mg/dia), uma erva medicinal chinesa. Após 8 semanas, observou-se redução de 22,7% do colesterol total, 30,9% do LDL-colesterol e 34,1% nos níveis de TG; além disso, observou-se também um aumento de 19,9% do HDL-colesterol. Em relação aos pacientes que utilizaram *Gynostemma pentaphylla*, a redução dos níveis de colesterol total, LDL-colesterol e TG foram de 7,0%, 8,3% e 12,8%, respectivamente, e o aumento dos níveis de HDL foi de 8,4%. Estas diferenças foram estatisticamente significantes.

Referências Bibliográfias:

- 1 - Li C, Zhu Y, Wang Y, Zhu JS, Chang J, Kritchevsky D. *Monascus purpureus*-fermented rice (red yeast rice): A natural food product that lowers blood cholesterol in animal models of hypercholesterolemia. Nutrition Research. 1998;18(1):71-81.
- 2 - Lee CL, Tsai TY, Wang JJ, Pan TM. In vivo hypolipidemic effects and safety of low dosage *Monascus* powder in a hamster model of hyperlipidemia. Appl Microbiol Biotechnol. 2006;70(5):533-540.
- 3 - Lin CC, Li TC, Lai MM. Efficacy and safety of *Monascus purpureus* Went rice in subjects with hyperlipidemia. Eur J Endocrinol. 2005;153(5):679-686.
- 4 - Heber D, Yip I, Ashley JM, Elashoff DA, Elashoff RM, Go VL. Cholesterol-lowering effects of a proprietary Chinese red-yeast-rice dietary supplement. Am J Clin Nutr. 1999;69(2):231-236.
- 5 - Wang J, Lu Z, Chi J, Wang W, Su M, Kou W, Yu P, Yu L, Chen L, Zhu JS, Chang J. Multicenter clinical trial of the serum lipid-lowering effects of a *Monascus purpureus* (Red Yeast) rice preparation from traditional Chinese medicine. Current Therapeutic Research. 1997;58(12):964-978.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

O extrato seco de *Oryza sativa* L. é fermentado pelo *Monascus purpureus*. O produto de fermentação resultante é padronizado para conter 0,4% de inibidores da 3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A (HMG-CoA) redutase, principalmente o monacolin K também conhecido como mevinolin, padronizado em uma concentração de 0,2%, além dos esteróis (beta-sitosterol, campesterol, estigmasterol, sapogenina), isoflavonas, selênio, zinco e ácidos graxos mono-insaturados. Todos estes constituintes químicos, e não apenas o monacolin K, são responsáveis pelo efeito hipolipemiante do extrato.

Farmacocinética:

A farmacocinética do extrato em humanos não é bem conhecida por tratar-se de um extrato fitoterápico. Contudo, sabe-se a farmacocinética da lovastatina, que é quimicamente idêntica ao monacolin K, principal substância bioativa do *Monascus purpureus*. Sua absorção é de 30% e aumenta com a ingestão de alimentos. A seguir é transportada ao fígado pela circulação portal onde sofre o metabolismo de primeira passagem, sendo o fígado seu principal sítio de ação. Menos do que 5% da dose oral atinge a circulação sistêmica e é metabolizada pelo sistema do citocromo P450 3A4. A excreção é principalmente biliar (83%) e aproximadamente 10% é excretada pela urina.

Farmacodinâmica:

Alguns dos constituintes químicos do extrato de *Oryza sativa* L. fermentado por *Monascus purpureus*, derivados do monacolin, pertencem à classe dos inibidores da HMG-CoA redutase, que reduzem a biossíntese do colesterol. Esses agentes são inibidores competitivos da 3-hidroxi-3-metil-glutaril-coenzima A (HMG-CoA) redutase, a enzima que catalisa a etapa inicial limitante da velocidade de biossíntese do colesterol endógeno (conversão da HMG-CoA em mevalonato). Além do monacolin K, oito outros inibidores da HMG-CoA redutase estão presentes em quantidades menores. Todos estes compostos são responsáveis pela limitação na biossíntese do colesterol endógeno.

O primeiro relato da ação biomolecular do extrato indicou uma ação inibitória da biossíntese do colesterol nas células hepáticas. Não está claro se a ação é somente devida ao monacolin K, mas também aos outros compostos presentes (sinergismo de ação).

Estudos em coelhos com uma dieta contendo 0,25% de colesterol que utilizaram o *M. purpureus* (0,4 ou 1,35 g/Kg/dia) por 200 dias demonstraram uma redução no colesterol total (25 ou 40% respectivamente), além de redução no LDL-colesterol e triglicérides. A severidade da aterosclerose foi também reduzida em ambos os grupos.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Este medicamento é contraindicado em casos de doenças hepáticas ativas, doenças renais graves, quando há aumento inexplicável dos testes de função hepática e em casos de hipersensibilidade aos componentes da fórmula.

O colesterol e outros produtos da biossíntese do colesterol são componentes essenciais para o desenvolvimento do feto (incluindo a síntese de esteroides e membranas celulares). Sabendo-se que os inibidores da HMG-CoA redutase diminuem a síntese de colesterol, e possivelmente de outras substâncias biologicamente ativas derivadas do colesterol, estes podem causar dano ao feto quando administrados para mulheres grávidas. Assim, os inibidores da HMG-CoA redutase são contraindicados durante a gravidez e a lactação e devem ser evitados em mulheres em idade fértil que não estejam utilizando medidas contraceptivas eficazes.

Este medicamento é contraindicado para menores de 18 anos.

De acordo com a categoria de risco de fármacos destinados às mulheres grávidas, este medicamento apresenta a categoria de risco C.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Devido à presença do monacolin K, deve ser considerado o monitoramento das enzimas hepáticas periodicamente com o uso crônico. Precaução maior deve ser tomada quando o medicamento é administrado a pacientes com histórico de doença hepática ou de grande ingestão alcoólica. Pode também exacerbar uma gastrite pré-existente.

Se os aumentos da alanina aminotransferase (ALT) e do aspartato aminotransferase (AST) igualem-se ou excederem em três vezes o limite superior normal, e/ou forem persistentes, a terapia deverá ser descontinuada.

A terapia deverá ser descontinuada se ocorrerem aumentos acentuados dos níveis de CPK ou se houver suspeita ou diagnóstico de miopatia.

Nos estudos em animais não houve relatos de toxicidade com o uso do extrato por 4 meses. As experiências em humanos não demonstraram elevações das enzimas hepáticas ou comprometimento renal.

Não há restrições específicas para o uso do extrato de *Oryza sativa* L. em pacientes idosos e grupos especiais, desde que observadas as contraindicações e advertências comuns ao medicamento.

Este medicamento é contraindicado para menores de 18 anos.

De acordo com a categoria de risco de fármacos destinados às mulheres grávidas, este medicamento apresenta a categoria de risco C.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Interação Monaless® – Medicamento

Devido à presença do monacolin K, devem ser consideradas teoricamente as mesmas interações medicamentosas das estatinas. Assim, deve-se evitar a coadministração de genfibrozil, antifúngicos azóis, fibratos, estatinas, derivados da cumarina, ácido nicotínico, eritromicina, claritromicina, nefazodona e inibidores da protease, além do consumo de “grapefruit” e álcool.

Monascus purpureus pode reduzir os níveis de coenzima Q₁₀.

O uso concomitante de *Hypericum perforatum* e *M. purpureus* pode reduzir os níveis de monacolin K.

O uso concomitante com ciclosporina pode levar à miopatia. Teoricamente, o uso concomitante de drogas que inibam o citocromo P450 pode levar ao aumento dos níveis de monacolin K constantes no extrato de *Monascus purpureus*, e aumentar a incidência de efeitos adversos. Algumas destas drogas são: claritromicina, eritromicina, itraconazol, cetoconazol, cimetidina, inibidores da protease, etc.

O uso de *Monascus purpureus* associado a drogas potencialmente hepatotóxicas pode aumentar o risco de dano hepático.

O uso concomitante de *Monascus purpureus* com outras estatinas pode aumentar o risco de eventos adversos, assim como

o uso concomitante com niacina em altas doses pode elevar o risco de miopatia. O uso concomitante de *Monascus purpureus* e varfarina pode levar a sangramentos.

A ingestão de álcool durante o tratamento com *Monascus purpureus* pode levar à lesão hepática.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Monaless® deve ser conservado em temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C). Proteger da luz e umidade.

Este medicamento tem validade de 24 meses a partir da data de sua fabricação.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

As cápsulas gelatinosas moles de Monaless® são oblongas de coloração violeta.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Uso oral. As cápsulas devem ser ingeridas inteiras e sem mastigar com quantidade suficiente de água para que sejam deglutidas, preferencialmente às refeições.

O paciente deverá ser submetido a uma dieta redutora de colesterol antes de iniciar o tratamento, que deverá ser mantida durante o tratamento.

Posologia: 1 a 2 cápsulas de 600 mg, 2 vezes ao dia às refeições. Esta é a dose recomendada especificamente para adultos com níveis de colesterol moderadamente elevados na faixa de 200-240 mg/dL.

Utilizar apenas a via oral. O uso deste medicamento por outra via, que não a oral, pode causar a perda do efeito esperado ou mesmo promover danos ao seu usuário.

Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Este medicamento apresenta incidência de efeitos adversos extremamente baixa, se comparado às estatinas. Sugere-se que a presença de outros monacolíns, além do monacolin K, possa explicar o baixo número de efeitos adversos. Usualmente é bem tolerado com efeitos adversos leves.

As reações adversas abaixo foram classificadas por ordem de frequência, usando a seguinte convenção:

- Muito comum (maior que 10%);
- Comum (entre 1% e 10%);
- Incomum (entre 0,1% e 1%);
- Rara (entre 0,01% e 0,1%);
- Muito rara (menor que 0,01%).

Distúrbios Cutâneos

Comuns: erupções cutâneas.

Distúrbios Gastrointestinais

Comuns: azia, flatulência e desconforto abdominal.

Distúrbios Musculoesqueléticos

Rara: mialgia.

Distúrbios do Sistema Nervoso

Incomum: vertigem.

Rara: cefaleia.

Houve relato de anafilaxia resultante da inalação do medicamento.

Rabdomiólise foi relatado em um paciente transplantado renal usando *Monascus purpureus* e outro com imunossupressão, que desapareceu após a interrupção do uso.

Estudos em coelhos com uma dieta promotora de aterosclerose e suplementados com *Monascus purpureus* não apresentaram efeitos adversos. Estudos em ratos com uma dose de 5 g/kg (50 vezes a dose humana) por 90 dias não demonstraram alteração na função hepática.

Em um estudo em humanos por 8 semanas houve relatos de epigastralgia e um caso isolado de enzimas musculares elevadas. Em outro estudo por 12 semanas, placebo-controlado, não houve relatos de efeitos adversos.

Devido à presença do monacolin K, deve ser considerado o monitoramento das enzimas hepáticas periodicamente no uso em longo prazo.

Em casos de eventos adversos, notifique pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE

Até o momento não foram relatados sintomas por superdosagem, recomendando-se adotar as medidas habituais de controle das funções vitais.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

DIZERES LEGAIS

Reg. M.S. nº: 1.0155.0238

Farmacêutica Responsável: Regina Helena Vieira de Souza Marques

CRF/SP nº 6.394

Fabricado por: Catalent Indústria e Comércio Ltda

Av. Jerome Case, 1277 • Zona Industrial • Sorocaba/SP • CEP: 18087-220

Registrado por: Marjan Indústria e Comércio Ltda

Rua Gibraltar, 165 • Santo Amaro • São Paulo/SP • CEP: 04755-070

CNPJ nº 60.726.692/0001-81

Indústria Brasileira

SAC 0800 055 45 45

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 07/12/2022.



Ref. Bula PA 408002

HISTÓRICO DE ALTERAÇÃO DA BULA DO PROFISSIONAL DA SAÚDE

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
15/07/2010	604391/10-7	10274 - MEDICAMENTO FITOTERÁPICO - Alteração de Texto de Bula (que não possui Bula Padrão) - adequação à RDC 47/2009	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	Adequação a RDC 47/2009	(VP/VPS)	600 mg 30 e 60 cápsulas moles
29/10/2010	924311/10-9	10277 - MEDICAMENTO FITOTERÁPICO - Alteração de Texto de Bula (que não possui Bula Padrão)	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	8. Posologia e modo de usar	(VP/VPS)	600 mg 30 e 60 cápsulas moles
19/11/2012	0935124/12-8	1769 - MEDICAMENTO FITOTERÁPICO - Notificação da Alteração de Texto de Bula	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	Identificação do medicamento 2. Resultados de eficácia	(VP/VPS)	600 mg 30 e 60 cápsulas moles
26/08/2013	0710330/13-1	1769 - MEDICAMENTO FITOTERÁPICO - Notificação da Alteração de Texto de Bula	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	Identificação do medicamento	(VP/VPS)	600 mg 10, 30 e 60 cápsulas moles
04/08/2014	0634835/14-1	1769 - MEDICAMENTO FITOTERÁPICO - Notificação da Alteração de Texto de Bula	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	Identificação do medicamento 9. Reações adversas	(VP/VPS)	600 mg 10, 30 e 60 cápsulas moles
30/07/2015	0672093/15-5	1769 - MEDICAMENTO FITOTERÁPICO - Notificação da Alteração de Texto de Bula	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	Dizeres Legais Identificação do medicamento 2. Resultados de eficácia	(VP/VPS)	600 mg 10, 30 e 60 cápsulas moles
05/03/2020	0674362/20-5	1769 - MEDICAMENTO FITOTERÁPICO - Notificação da Alteração de Texto de Bula	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	9. Reações adversas	(VPS)	600 mg 10, 30 e 60 cápsulas moles
06/03/2020	0681518/20-9	10453 - MEDICAMENTO FITOTERÁPICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	9. Reações adversas	(VPS)	600 mg 10, 30 e 60 cápsulas moles

18/11/2020	4068135/20-1	10453 - MEDICAMENTO FITOTERÁPICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	Dizeres Legais 9. Reações adversas	(VP/VPS)	600 mg 10, 30 e 60 cápsulas moles
------------	--------------	--	------------------	------------------	------------------	---------------	---	----------	---