

Monaless

Oryza sativa fermentado por *Monascus purpureus*

MEDICAMENTO FITOTERÁPICO

Formas farmacêuticas e apresentações

Cápsulas - embalagem com 30 e 60 cápsulas.

USO ORAL / USO ADULTO

Composição

Cada cápsula contém:

Extrato Seco de *Oryza sativa* fermentado por *Monascus purpureus*..... 600mg

Excipientes: óleo de soja, lecitina de soja, cera branca, óleo vegetal parcialmente hidrogenado, simeticone, gelatina, glicerina, corante vermelho amaranço FD&C nº 2, corante azul brilhante FD&C nº 1 e suspensão de dióxido de titânio 1:2.

Cada cápsula, contendo 600mg de Extrato Seco de *Oryza sativa* fermentado por *Monascus purpureus*, apresenta 0,4 a 0,6% de monacolin K.

Nomenclatura botânica: *Monascus purpureus*

Nome popular: red yeast rice

Família: *Monascaceae*

Nomenclatura botânica: *Oryza sativa*

Nome popular: arroz

Família: *Poaceae*

INFORMAÇÕES TÉCNICAS

Características Farmacológicas

O extrato seco de *Oryza sativa* é fermentado pelo *Monascus purpureus*. O produto de fermentação resultante é padronizado para conter 0,4 a 0,6% de inibidores da 3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A (HMG-CoA) redutase, principalmente o monacolin K também conhecida como mevinolin, 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.

Farmacodinâmica:

Alguns dos constituintes químicos do extrato de *Oryza sativa* 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-hidróxi-3-metilglutaril-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 Co A 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. O monacolin K é quimicamente idêntico à lovastatina, estatina amplamente utilizada em diversos países.

Estudos em coelhos com uma dieta contendo 0,25% de colesterol que utilizaram a levedura de

arroz (0,4 ou 1,35g/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.

Farmacocinética:

A farmacocinética do extrato em humanos não é bem conhecida por apresentar uma mistura de vários componentes como ocorre na maioria dos extratos vegetais. Contudo, sabe-se a farmacocinética da lovastatina, que é quimicamente idêntica ao monacolin K, principal substância bioativa da levedura do arroz. 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.

Toxicologia:

Nos estudos em animais, não houve relatos de toxicidade com o uso do extrato por 4 meses. As experiências em humanos não demonstraram elevação das enzimas hepáticas maior que 3 vezes o valor normal ou comprometimento renal.

Resultados de eficácia

Um estudo feito em 1995 com 324 pacientes tratados por 8 semanas com 1200mg/dia de *Monascus purpureus* mostrou uma diminuição no colesterol total de 23% e nos triglicérides de 36,5%, além de um aumento no HDL-colesterol de 10,6% (Wang et al, 1995).

Um estudo semelhante de 1996 em 101 pacientes demonstrou uma redução em média de 19,5% no colesterol total, de 31% no LDL - colesterol e de 34% nos triglicérides, além de um aumento no HDL-colesterol de 16,7% (Shen et al, 1996).

Um outro estudo prospectivo, duplo-cego, randomizado, placebo-controlado foi realizado nos EUA por 12 semanas em 83 pacientes hiperlipidêmicos. Os níveis de colesterol total, LDL, HDL e triglicérides foram medidos em 8, 9, 11 e 12 semanas e os pacientes foram instruídos a consumir uma dieta com 30% de gordura, < 10% de gordura saturada e < 300mg de colesterol por dia. No grupo tratado, as concentrações de colesterol total diminuíram após 8 semanas de uma média de 254 +- 36mg/dl para 208 +- 31mg/dl (queda de 17%). O LDL- colesterol e os triglicérides também diminuíram significativamente (queda de 23% e 16%, respectivamente) mas não houve alteração no HDL colesterol. No grupo placebo não foram observadas alterações nos parâmetros avaliados. Não houve relatos de efeitos adversos no grupo tratado e não ocorreram testes anormais de função renal ou hepática nos pacientes estudados (Heber et al, 1999).

Um outro estudo multicêntrico, aberto, utilizou a dieta (step 1) da Associação Americana de Cardiologia por 4 semanas e subseqüentemente *Monascus purpureus* 2400 mg por dia por 8 semanas em 187 pacientes hipercolesterolêmicos. Não houve diferenças significativas com a dieta isoladamente mas, após 8 semanas utilizando *Monascus*, o colesterol total diminuiu 16,4%, o LDL 21%, triglicérides 24,5% e o HDL aumentou 14,6% (Rippe et al, 1999).

Em um outro estudo multicêntrico, randomizado, 502 pacientes hiperlipidêmicos foram tratados com 1200mg/dia de *Monascus purpureus* por 8 semanas. O colesterol total reduziu em 22,7% LDL-colesterol em 30,9%, triglicérides em 34,1% e HDL- colesterol aumentou em 19,9%.

Um estudo piloto em 12 pacientes com dislipidemia HIV - relacionada demonstrou uma diminuição no colesterol total e LDL em 2 e 8 semanas, sem efeitos adversos (Keithley et al, 2002).

Indicações

Indicado como adjunto à dieta para o tratamento de pacientes com hiperlipoproteinemia com níveis moderados de colesterol total (200-240mg/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 mostrarem-se inadequadas.

Contra-Indicações

Contra-indicado em casos de doenças hepáticas ativas e doenças renais graves ou quando há

aumento inexplicável dos testes de função hepática e em casos de hipersensibilidade aos componentes da fórmula. Não deve ser utilizado em crianças, gestantes e lactantes e em mulheres em idade fértil que não estejam utilizando medidas contraceptivas eficazes.

Gravidez e lactação:

Seu uso não é recomendado durante a gravidez e a lactação. O colesterol e outros produtos da biossíntese do colesterol são componentes essenciais para o desenvolvimento do feto (incluindo a síntese de esteróides 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 em mulheres grávidas. Assim, os inibidores da HMG-CoA redutase são contra-indicados durante a gravidez e a lactação.

Modo de usar e cuidados de conservação depois de aberto

Uso oral. As cápsulas devem ser ingeridas às refeições.

O prazo de validade é de 24 meses.

Posologia

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

Este medicamento deve ser administrado por via oral às refeições.

Salvo critério médico diferente, a posologia recomendada é a seguinte: 1 a 2 cápsulas de 600mg 2 vezes ao dia às refeições. Esta é a dose recomendada especificamente para adultos com níveis de colesterol moderadamente elevados na faixa de 200-240mg/dl.

Advertências

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) igualarem-se ou excederem em três vezes o limite superior normal, e 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.

Gravidez:

Ver CONTRA-INDICAÇÕES.

Lactação:

Mães em tratamento com Monaless não deverão amamentar.

Uso Pediátrico:

Não foram estabelecidas ainda a segurança e a eficácia em pacientes com menos de 18 anos de idade. Por esta razão, o tratamento não é recomendado para esta faixa etária.

Uso em idosos, crianças e outros grupos de risco:

Não há restrições específicas para o uso em pacientes idosos desde que observadas as contra-indicações e precauções comuns ao produto.

Este medicamento é contra-indicado para a faixa etária pediátrica (crianças).

Interações medicamentosas

Devido à presença do monacolin K, devem ser consideradas teoricamente as mesmas interações medicamentosas das estatinas. Assim, deve-se evitar a co-administração de genfibrozil, ciclosporina, antifúngicos azóis, fibratos, estatinas, derivados da cumarina, ácido nicotínico,

eritromicina, claritomicina, nefazodona e inibidores da protease, além do consumo de *grapefruit* e álcool.

O uso concomitante com warfarina pode levar a sangramentos.

Reações adversas e medicamentosas

Sugere-se que a presença de outros monacolíns, além do monacolin K, possa explicar o baixo número de efeitos adversos, quando comparado às estatinas.

Usualmente é bem tolerado com efeitos adversos leves e em uma frequência extremamente baixa (< 2%) como pirose, flatulência, desconforto abdominal e vertigem.

Houve um relato de anafilaxia resultante da inalação do medicamento.

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

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

Estudos em humanos não demonstraram alteração de enzimas hepáticas maior que 3 vezes o valor normal ou comprometimento renal.

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

Nenhum estudo clínico avaliou a creatinina fosfoquinase (CPK) e a coenzima Q10. Por isto uma suplementação com coenzima Q10 diariamente pode ser aconselhável.

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

ATENÇÃO: este é um medicamento novo e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis para comercialização, efeitos indesejáveis e não conhecidos podem ocorrer. Neste caso, informe seu médico.

Superdose

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

Armazenagem

Este medicamento deve ser armazenado em temperatura ambiente (temperatura entre 15 e 30°C).

DIZERES LEGAIS

Registro M.S.: 1.0155.0238

Farmacêutica responsável: Regina Helena Vieira de Souza CRF-SP nº 6394

MARJAN INDÚSTRIA E COMÉRCIO LTDA. CNPJ Nº 60.726.692/0001-81

Rua Gibraltar, 165 - Sto. Amaro - SP/SP - CEP 04755-070

SAC: 0800-554545

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA