**IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO**

Citar o nome comercial do medicamento.

**MEDICAMENTO FITOTERÁPICO**

**Nomenclatura botânica oficial**: *Glycine max* (L.) Merr.

**Nome popular:** Soja

**Família:** Fabaceae

**Parte da planta utilizada:** Sementes

**APRESENTAÇÕES**

Citar apresentações comercializadas, informando:- a forma farmacêutica;- a concentração do(s) princípio(s) ativo(s), por unidade de medida ou unidade farmacotécnica, conforme o caso; - a quantidade total de peso, volume líquido ou unidades farmacotécnicas, conforme o caso;- a quantidade total de acessórios dosadores que acompanha as apresentações, quando aplicável.

**USO** **ORAL**

**USO** **ADULTO**

**COMPOSIÇÃO**

Cada (forma farmacêutica) contém:

Derivado vegetal (a empresa deve indicar o derivado vegetal aprovado no dossiê de registro do fitoterápico) de *Glycine max* (L.) Merr........ XXX mg (padronizado em XXX mg/unidade de medida ou XXX% de isoflavonas)

Equivalente a XXX mg de isoflavonas /unidade de medida ou unidade farmacotécnica do produto terminado.

Para os excipientes, descrever a composição qualitativa, conforme DCB.

Para formas farmacêuticas líquidas, quando o solvente for alcoólico, mencionar a graduação alcoólica do produto final.

Para medicamentos com forma farmacêutica líquida e em gotas, informar a equivalência de gotas para cada mililitro (gotas/mL) e massa por gota (mg/gotas).

**INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE**

1. **INDICAÇÕES**

Este medicamento é indicado como coadjuvante no alívio dos sintomas do climatério: sintomas vasomotores, tais como ondas de calor e sudorese. São considerados moduladores seletivos dos receptores de estrógenos, apresentando ações estrogênicas nos vasos sanguíneos.

1. **RESULTADOS DE EFICÁCIA**

Um estudo multicêntrico, randomizado, duplo cego, avaliou 177 mulheres em fase de pós-menopausa, recebendo uma dose diária de extrato de *G. max* padronizado em 50 mg de isoflavonas ou placebo. Os resultados demonstram uma redução estatisticamente significativa na severidade e frequência das ondas de calor, durante as 12 semanas, no grupo que recebeu extrato de soja, quando comparado ao grupo placebo. Não houve alteração significativa na espessura do endométrio, no pH e na mucosa vaginal, nos dois grupos de pacientes, quando comparados com o início do estudo (UPMALIS *et al*., 2000). Outro estudo randomizado, duplo cego, prospectivo, foi realizado com 79 pacientes na pós-menopausa para avaliar a melhora de fogachos característicos de menopausa com administração de extrato de soja contendo isoflavonas. As pacientes foram divididas, conforme programa de randomização, em dois grupos. O primeiro recebeu 150 mg de extrato de *G. max* contendo 60 mg de isoflavonas, por via oral a cada 12 horas, continuamente por 6 meses. O segundo grupo recebeu duas cápsulas, por via oral de 12 em 12 horas, continuamente, das quais uma continha 0,625 mg de estrogênios conjugados equinos e outra, era de placebo. A partir do estudo verificou-se que as isoflavonas, de maneira similar aos estrogênios, aliviaram os sintomas climatéricos após o segundo mês de tratamento. Os efeitos sobre os sintomas vasomotores foram semelhantes aos dos estrogênios durante os seis meses de tratamento, sem ocorrer alteração no pH e na mucosa vaginal e sem acarretar proliferação endometrial nas pacientes que receberam isoflavonas (KAARI, 2003; KAARI *et al*, 2006).

1. **CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS**

Isoflavonas pertencem à classe de fitoestrógenos presentes em distintas espécies de grãos utilizados na alimentação (soja e lentilha, entre outros). Soja é uma fonte rica de isoflavonas, incluindo a genisteína, daidzeína e gliciteína. Apresentam estrutura similar ao estrógeno fisiológico, 17β-estradiol, com uma estrutura fenólica comum que parece ser o pré-requisito para a interação com receptores estrogênicos (KAARI *et al*, 2006). As moléculas de isoflavonas têm uma fraca atividade estrogênica, assim como algumas atividades antiestrogênica (UPMALIS *et al*., 2000). São considerados moduladores seletivos dos receptores de estrógenos, apresentando ações estrogênicas nos vasos sanguíneos.

Esses fitoestrógenos têm uma maior afinidade pelo receptor estrogênico β que α, apresentando efeito tecido-seletivo, uma vez que a distribuição desses receptores é variável nos diferentes tecidos. Em consequência, esperam-se ações mais marcadas em tecidos onde predominam receptores β, como nos vasos sanguíneos e ossos (KUIPER *et al*., 1998; MOLL *et al*., 2000) .

As isoflavonas podem ocorrer tanto como agliconas, bem como sob a forma de glicosídeos conjugados, que sofrem hidrólise quando submetidos à ação de enzimas elaboradas pela microbiota intestinal, aumentando significativamente a quantidade de isoflavonas livres. As isoflavonas são submetidas ao ciclo entero-hepático, de modo que após sua absorção pelo intestino, passam pelo fígado e são excretadas na bile na forma conjugada, o que favorece a manutenção de concentrações plasmáticas adequadas. A meia vida da genisteína é de 8,36 horas e da daidzeína, de 5,79 horas. Esse dado indica a conveniência de administrar duas doses diárias das formulações que contêm esses compostos. A excreção é predominantemente pela via urinária, sendo a excreção fecal bastante inferior (MOLL *et al*., 2000).

**4.CONTRAINDICAÇÕES**

**Este medicamento é contraindicado para menores de 12 anos.**

Pacientes com histórico de hipersensibilidade e alergia a qualquer um dos componentes da fórmula não devem fazer uso deste medicamento.

1. **ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**

Em caso de hipersensibilidade ao produto, recomenda-se descontinuar o uso e consultar o médico.

Pode ocorrer reação alérgica cruzada com o amendoim.

De acordo com a categoria de risco de fármacos destinados às mulheres grávidas, este medicamento apresenta categoria de risco C. Não há estudos disponíveis sobre a teratogenicidade de preparações com alta concentração de isoflavonas, bem como não há evidências científicas disponíveis sobre a segurança de seu uso durante a gestação e lactação, devendo seu emprego ser evitado nessas condições.

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

1. **INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**

Evitar a associação deste medicamento com contraceptivos e outros medicamentos de ação estrogênica (YIM *et al*., 2000).

A efetividade do tamoxifeno pode ser diminuída por medicamentos à base de soja ([JU](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=%22Ju%20YH%22%5BAuthor%5D)  *et al*., 2002).

A proteína da soja pode reduzir a absorção de levotiroxina no trato digestivo, portanto não se deve tomar os dois medicamentos ao mesmo tempo. É necessário aguardar 2 horas entre uma e outra tomada (TSOURONIS, 2001). As isoflavonas genisteína e daidzeína podem bloquear a tireóide peroxidase e inibir a síntese de tiroxina. Pode ocorrer hipotireoidismo durante tratamentos prolongados (DIVI *et al*., 1997).

O uso de medicamentos que alteram a microbiota intestinal, como os antibióticos, pode interferir no metabolismo das isoflavonas. São enzimas produzidas pelos micro-organismos do trato intestinal que hidrolisam as isoflavonas conjugadas para a formação de isoflavonas agliconas ativas (TSOURONIS, 2001).

1. **CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO**

Descrever os cuidados específicos para o armazenamento do medicamento e informar o prazo de validade do medicamento a partir da data de fabricação, aprovado no registro, citando o número de meses.

**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.**

Descrever os cuidados específicos de conservação para medicamentos que uma vez abertos ou preparados para o uso sofram redução do prazo de validade original ou alteração do cuidado de conservação original, incluindo uma das seguintes frases, em negrito**:Após aberto, válido por \_\_\_\_\_** (indicando o tempo de validade após aberto, conforme estudos de estabilidade do medicamento) **Após preparo, manter \_\_\_\_\_ por \_\_\_\_** (indicando o cuidado de conservação e o tempo de validade após preparo, conforme estudos de estabilidade do medicamento)

Descrever as características físicas e organolépticas do produto e outras características do medicamento, inclusive após a reconstituição e/ou diluição.

**Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.**

**Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.**

**8. POSOLOGIA E MODO DE USAR**

Ingerir XXX (inserir a unidade de medida ou unidade farmacotécnica), de XXX em XXX horas, ou a critério médico. (A dose diária deve estar entre 50 e 120 mg de isoflavonas,  e a empresa deve informar o valor rotulado da dose diária de seu medicamento, dentro dessa faixa, conforme aprovado no dossiê de registro) (KAARI, 2003; KAARI *et al*, 2006;UPMALIS *et al., 2000;* MOLL, *et al*., 2000).

Incluir o risco de uso por via de administração não recomendada, quando aplicável.

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.

Para soluções para diluição ou pós ou granulados para solução, suspensão ou emulsão de uso oral ou injetável, incluir:

- o procedimento detalhado para reconstituição e/ou diluição antes da administração;

- o(s) diluente(s) a ser(em) utilizado(s);

- o volume final do medicamento preparado; e

- concentração do medicamento preparado.

Descrever a posologia, incluindo as seguintes informações:- dose para forma farmacêutica e concentração, expresso, quando aplicável, em unidades de medida ou unidade farmacotécnica correspondente em função ao tempo, definindo o intervalo de administração em unidade de tempo;- a dose inicial e de manutenção, quando aplicável;- duração de tratamento; - vias de administração;

- orientações para cada indicação terapêutica nos casos de posologias distintas;

- orientações para uso adulto e/ou uso pediátrico, de acordo com o aprovado no registro;

- orientações sobre o monitoramento e ajuste de dose para populações especiais.

Para as formas farmacêuticas de liberação modificada expressar a dose liberada por unidade de tempo e tempo total de liberação do princípio ativo.

Descrever o limite máximo diário de administração do medicamento expresso em unidades de medida ou unidade farmacotécnica correspondente.

**Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.** (para comprimidos revestidos, cápsulas e compridos de liberação modificada e outras que couber) ou **Este medicamento não deve ser cortado.** (para adesivos e outras que couber)

1. **REAÇÕES ADVERSAS**

O uso deste medicamento pode provocar distúrbios gastrointestinais leves como constipação, flatulência e náusea (TSOURONIS, 2001).

Não foram relatadas reações adversas graves para este medicamento nas doses diárias recomendadas (MOLL *et al*., 2000; BLOEDON *et al*., 2002)

Em caso de hipersensibilidade ao produto, recomenda-se descontinuar o uso e consultar o médico.

Em casos de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária **-** NOTIVISA, disponível em www.\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal. (incluindo no espaço o endereço eletrônico atualizado do NOTIVISA)

1. **SUPERDOSE**

Não há relatos de intoxicações por superdosagem na literatura.

Suspender a medicação e procurar orientação médica de imediato. Recomenda-se tratamento de suporte sintomático pelas medidas habituais de apoio e controle das funções vitais.

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

**DIZERES LEGAIS**

Informar a sigla “MS” mais o número de registro no Ministério da Saúde conforme publicado em Diário Oficial da União (D.O.U.), sendo necessários os 9 (nove) dígitos iniciais.

Informar o nome, número de inscrição e sigla do Conselho Regional de Farmácia do responsável técnico da empresa titular do registro.

Informar o nome e endereço da empresa titular do registro no Brasil. Informar o número do Cadastro Nacional de Pessoa Jurídica (CNPJ) do titular do registro.

Inserir a expressão “Indústria Brasileira”, quando aplicável.

Informar o telefone do Serviço de Atendimento ao Consumidor (SAC), de responsabilidade da empresa titular do registro.

Informar o nome e endereço da empresa fabricante, quando ela diferir da empresa titular do registro, citando a cidade e o estado precedidos pela frase “Fabricado por:” e inserindo a frase “Registrado por:” antes dos dados da detentora do registro.

Informar o nome e endereço da empresa fabricante, quando o medicamento for importado, citando a cidade e o país precedidos pela frase “Fabricado por” e inserindo a frase “Importado por:” antes dos dados da empresa titular do registro.

Informar o nome e endereço da empresa responsável pela embalagem do medicamento, quando ela diferir da empresa titular do registro ou fabricante, citando a cidade e o estado ou, se estrangeira, a cidade e o país, precedidos pela frase “Embalado por:” e inserindo a frase “Registrado por:” ou “Importado por:”, conforme o caso, antes dos dados da empresa titular do registro;

Informar, se descrito na embalagem do medicamento, o nome e endereço da empresa responsável pela comercialização do medicamento, citando a cidade e o estado precedidos pela frase “Comercializado por” e incluindo a frase “Registrado por:” antes dos dados da detentora do registro.

É facultativo incluir a logomarca da empresa farmacêutica titular do registro, bem como das empresas fabricantes e responsáveis pela embalagem e comercialização do medicamento, desde que não prejudiquem a presença das informações obrigatórias e estas empresas estejam devidamente identificadas nos dizeres legais.

Incluir as seguintes frases, quando for o caso:

Siga corretamente o modo de usar, não desaparecendo os sintomas procure orientação médica. (para os medicamentos vendidos sem exigência de prescrição médica)Uso sob prescrição médica. (para embalagens com destinação institucional);

Venda proibida ao comércio. (para os medicamentos com destinação institucional)

**Esta bula foi atualizada conforme Bula Padrão aprovada pela Anvisa em (dia/mês/ano)** (informando a data de publicação da respectiva Bula Padrão no Bulário Eletrônico com a qual a bula foi harmonizada e/ou atualizada)

Incluir símbolo da reciclagem de papel.

**REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

KAARI, C. Efeitos da isoflavona nos sintomas climatéricos, na qualidade de vida, no trato genital e na mama de mulheres pós-menopausicas. São Paulo: Unifesp, 2003. 96 p. (Tese apresentada à Universidade Federal de São Paulo, Escola Paulista de Medicina para obtenção do título de doutor em medicina).

KAARI, C. *et al*. Randomized clinical trial comparing conjugated equine estrogens and isoflavones in postmenopausal women: a pilot study. Maturitas, 53: 49-58, 2006.

KUIPER, G. et al. Interaction of estrogenic chemicals and phytoestrogens with estrogen receptor beta. Endocrinology 139: 4252-63, 1998.

UPMALIS D. *et al*. Vasomotor symptom relief by soy isoflavone extract tablets in postmenopausal women: a multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled study. Menopause. 7 (4) 2000.

MOLL, M. *et al*. Fitoestrógenos: posibilidades terapêuticas. Revista de Fitoterapia,1 (3): 165- 180, 2000.

TSOURONIS C. Clinical effects of phytoestrogens. Clin. Obstet Gynecol 2001; 44: 836-42.

NAHAS E. A. P., Nahas-Neto J. The effect of soy isoflavones in Postmenopausal women: Clinical review. Bentham Science Publishers Ltd., 2006.

DIVI RL, Chang HC Doerge DR. Anti-thiroid isoflavones from soy bean. Isolation, characterization and mechanisms of action. Biochem Pharmacol 1997; 54: 1087-96.

YIM, D. *et al*. Efeito da isoflavona na síndrome do climatério. São Paulo: UNIFESP/EPM. 2000.

BLOEDON, LA. *et al*. Safety and pharmacokinetics of purified soy isoflavones: single-dose administration to postmenopausal women. Am J Clin Nutr. 76: 1126-37, 2002.

SCAMBIA, G. *et al*. Clinical effects of a standardizes soy extract in postmenopausal women: a pilot study. Menopause. 7 (2) 2000.

[JU YH](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=%22Ju%20YH%22%5BAuthor%5D) et al. Dietary genistein negates the inhibitory effect of tamoxifen on growth of estrogen-dependent human breast cancer (MCF-7) cells implanted in athymic mice. Cancer Res. 62(9):2474-7, 2002.