

SOYFEMME

Aché Laboratórios Farmacêuticos S.A.
Cápsulas duras
150 mg

BULA PARA PROFISSIONAL DE SAÚDE

Bula de acordo com a Resolução-RDC nº 47/2009

I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

SOYFEMME

Glycine max (L.) Merr.

extrato seco

semente

APRESENTAÇÕES

Cápsulas gelatinosas. Embalagens com 20 e 30 unidades.

USO ORAL

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada cápsula gelatinosa de Soyfemme contém:

extrato seco de *Glycine max* 40%150 mg*

*Contém 60 mg de isoflavonas por cápsula

Excipientes: celulose microcristalina, dióxido de silício, talco e estearato de magnésio.

II - INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Soyfemme é indicado no tratamento dos sintomas vasomotores, tais como fogachos (ondas de calor) e sudorese, associados ao climatério.

Este medicamento é indicado também como coadjuvante no controle da hipercolesterolemia.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

O extrato seco de *Glycine max* (L.) Merr. (isoflavonas) demonstrou-se eficiente na redução da frequência e severidade dos fogachos, com ausência de estímulo do endométrio.

Para determinar a eficácia e a segurança do uso de isoflavona de soja (50 mg de daidzeína e genisteína por dia) no tratamento de sintomas vasomotores pós-menopáusicos, 177 mulheres com queixas de 5 ou mais fogachos por dia, foram avaliadas em estudo duplo-cego, randomizado, com grupos paralelos e multicêntricos. Obteve-se redução progressiva de sintomas, já a partir da segunda semana, no grupo recebendo isoflavonas em relação ao placebo, com diminuição estaticamente significativa após 6 semanas ($p < 0,03$) e 12 semanas ($p = 0,01$), não havendo mudanças na espessura endometrial, marcadores ósseos, SHBG, FSH e citologia vaginal entre os dois grupos.

Em estudo randomizado, duplo-cego, controlado por estrogênio (estrogênio equino conjugado na dose de 0,625 mg/dia) realizado com 79 mulheres brasileiras durante 6 meses, observou-se que o extrato de soja na dose de 120 mg/dia de isoflavonas (Soyfemme) teve efeito similar ao estrogênio sobre os sintomas climatéricos, avaliados através do Índice Menopausal de Kupperman, entretanto sem efeito no endométrio ou na mucosa vaginal.

Um interessante estudo comparou os efeitos da administração de um extrato de soja, correspondendo a 50 mg de isoflavona/dia. O estudo foi realizado por 6 semanas, em 20 pacientes, comparado a um grupo placebo, sendo que, após tal período administrou-se 0,625 mg/dia de estrogênios equinos conjugados (CEE) conjuntamente à dieta, por mais de 4 semanas e, ao final deste, a concomitância do extrato de soja ou do placebo. Ao final do estudo, quando comparado ao pré-tratamento, as participantes que receberam a preparação rica em isoflavonas apresentaram significativa redução no número de fogachos por semana ($p < 0,01$). Após administração de estrógenos, como esperado, a redução dos sintomas ocorreu em ambos os grupos, sendo mais marcante no grupo que recebeu isoflavonas ($p < 0,001$). Não foram verificadas alterações na citologia vaginal, espessamento endometrial ou pulsatilidade arterial no grupo que recebeu a preparação de isoflavonas, nem houve modificações induzidas pelo seu uso com a administração de estrógenos conjugados.

Em estudo duplo-cego e randomizado incluindo 80 pacientes, com média de idade entre 48 e 50 anos, a administração de 100 mg/dia de isoflavonas foi comparada ao placebo. Após 16 semanas de seguimento, o grupo de pacientes que recebeu isoflavonas (N=40) apresentou diferença estatisticamente significativa em relação ao placebo (80% x 12,55%, respectivamente). Além da redução dos sintomas, verificou-se também diferença significativa em relação à redução dos níveis de colesterol sanguíneo. Em relação ao peso corporal, 45% das pacientes que receberam isoflavonas apresentaram redução de peso. A análise de espessamento endometrial pela ultra-sonografia não mostrou diferença significativa entre os grupos, sendo que a citologia vaginal mostrou alteração celular compatível com estrogenismo em 70% dos casos tratados com isoflavonas.

Dessa maneira, o extrato apresenta-se como uma opção eficaz e segura como terapia adjuvante no alívio dos sintomas vasomotores associados ao climatério e menopausa.

O efeito das isoflavonas sobre o perfil lipídico foi estudado em meta-análise elaborada pela *Agency for Healthcare Research and Quality* (AHRQ). Nesse estudo, foram avaliados 68 estudos clínicos randomizados que avaliaram dados de colesterol total, LDL, HDL e/ou triglicérides. O total de dose de isoflavonas nos estudos variou até 185 mg/dia, com média de 80 mg/dia. A maioria dos estudos demonstrou efeitos favoráveis pequenos a moderados da isoflavona sobre o perfil lipídico, com média de diminuição do colesterol total de -5 mg/dL (cerca de -2,5%). Demonstrou-se também nesse estudo um aumento dos níveis de HDL da ordem de +0,6 mg/dL. Sobre os triglicérides, a influência das isoflavonas foi maior, com redução média de -8 mg/dL (cerca de -6%).

Upmalis, DH, et al: Vasomotor symptom relief by soy isoflavone extract tablets in postmenopausal women: a multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Menopause* 7(4): 236-242, 2000.

Kaari C, et al. Ensaio clínico randomizado comparando estrogênios eqüinos conjugados e isoflavonas em mulheres pós-menopáusicas: um estudo piloto. *Maturitas* 53:49-58, 2006.

Scambia G, et al. Clinical effects of a standardized soy extract in postmenopausal women: a pilot study. *Menopause* 7:105-111, 2000.

Yim,DK et al: Efeitos da isoflavona na síndrome do climatério. *Revista Brasileira de Medicina. Caderno de Ginecologia e Obstetria* 57: 21-24, 2000.

Balk E, et al. Effects of soy on health outcomes. AHRQ Publication Number 05-E024-1, Current as of August 2005. <http://www.ahrq.gov/Clinic/epcs/soysum.htm>, acesso em janeiro de 2010.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Os fitoestrógenos são compostos não-esteróides vegetais que apresentam estrutura similar aos estrógenos humanos, tendo como sua principal característica estrutural, a presença de uma cadeia fenólica, essencial para a ligação seletiva e de alta afinidade com os receptores estrogênicos.

As isoflavonas da soja incluem-se entre esse grupo, apresentando uma estrutura similar não só aos estrógenos, possuindo também efeitos semelhantes aos moduladores seletivos dos receptores de estrógenos.

As isoflavonas podem ocorrer tanto como agliconas (forma não conjugada), destacando-se entre estas a genisteína e a daidzeína, bem como sob a forma de glicosídeos conjugados que requerem a desconjugação para se tornarem ativos, como a genistina ou daidizina.

Em relação à sua potência, os fitoestrógenos apresentam uma fraca atividade estrogênica (na ordem de 10^{-2} a 10^{-3}) em relação ao 17 beta-estradiol, ligando-se predominantemente aos receptores beta e fracamente aos receptores alfa, sendo, portanto, agonistas para o sistema cardiovascular, osso, cérebro e não-agonistas para o tecido glandular mamário e útero. Dessa forma, as ações estrogênicas das isoflavonas podem ser tanto agonistas como antagonistas, dependendo da saturação dos receptores e do nível circulante de estrógenos, assemelhando-se à ação dos moduladores seletivos dos receptores de estrógenos.

Diversos estudos clínicos comprovaram a ação da daidzeína e genisteína na redução de sintomas climatéricos, notadamente na ocorrência de ondas de calor, sem acarretar a ocorrência de proliferação endometrial.

Também associadas às isoflavonas, relacionam-se suas ações antioxidantes e antiateroscleróticas, tanto através do aumento na função das enzimas antioxidantes, como pelas alterações benéficas obtidas sobre o equilíbrio lipídico, a reatividade vascular e a progressão da doença aterosclerótica.

Além das ações hormonais, as isoflavonas apresentam potente ação inibitória sobre a tirosina-quinase, podendo afetar a DNA topoisomerase II e a quinase ribossomal S6, com grande influência sobre o ciclo celular, diferenciação, proliferação e apoptose.

Farmacocinética

As enzimas intestinais como a betaglucoronidase podem hidrolisar as isoflavonas conjugadas formando agliconas, as quais são rapidamente reabsorvidas. De outra forma, a microflora intestinal pode metabolizar e degradar as isoflavonas prevenindo sua reabsorção pelo cólon, havendo, portanto, alta variabilidade individual no seu metabolismo.

Em estudo avaliando a farmacocinética de uma preparação de soja em dose única, observou-se que as concentrações de genisteína e daidzeína no plasma elevaram-se lentamente, atingindo valores máximos de $4,09 \pm 0,94$ $\mu\text{mol/L}$ em $8,42 \pm 0,69$ horas para genisteína e de $3,14 \pm 0,36$ $\mu\text{mol/L}$ em $7,42 \pm 0,74$ horas para daidzeína.

Embora alguns estudos tenham demonstrado biodisponibilidade sistêmica da genisteína maior que a da daidzeína, em estudos posteriores, comparando-se as áreas sobre as curvas plasmáticas de ambas isoflavonas, verificou-se que as mesmas se mostravam semelhantes, apresentando biodisponibilidade similar.

A excreção é predominantemente pela via urinária, mostrando-se linear em relação às doses, sendo a eliminação de daidzeína maior do que a de genisteína, com recuperação média de $62 \pm 6\%$ e $22 \pm 4\%$, respectivamente.

A excreção fecal é extremamente baixa, variando de 1 a 2%.

A meia-vida da genisteína, após consumo de uma refeição única de soja, foi de 5,7 horas.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Soyfemme não deve ser utilizado em pacientes com história de hipersensibilidade à soja e seus derivados ou a qualquer componente da fórmula.

Este medicamento não deve ser administrado a crianças.

Não há estudos disponíveis suficientes sobre a teratogenicidade de preparações com alta concentração de isoflavonas, bem como não há evidências científicas disponíveis sobre a segurança de seu emprego durante a gestação e a lactação, devendo seu uso ser evitado nessas situações.

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

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

O uso de Soyfemme por períodos longos deve ser sempre acompanhado de avaliação médica periódica.

Não há estudos disponíveis suficientes sobre a teratogenicidade de preparações com alta concentração de isoflavonas, bem como não há evidências científicas disponíveis sobre a segurança de seu emprego durante a gestação e a lactação, devendo seu uso ser evitado nessas situações.

Gravidez e Lactação

Categoria de risco na gravidez: C.

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

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Interação medicamento-medicamento

Gravidade menor

Efeito da interação: redução da absorção de ferro.

Medicamento: ferro

Gravidade moderada

Efeito da interação: redução da efetividade da levotiroxina por alteração da absorção.

Medicamento: levotiroxina

Gravidade moderada

Efeito da interação: redução da efetividade da varfarina com diminuição do INR.

Medicamento: varfarina

Gravidade maior

Efeito da interação: redução da efetividade do tamoxifeno.

Medicamento: tamoxifeno

O uso de medicamentos que alteram a flora intestinal como, por exemplo, antibióticos, pode interferir sobre o metabolismo das isoflavonas.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Conservar em temperatura ambiente (entre 15 e 30 °C). Proteger da luz e umidade.

Desde que respeitados os cuidados de armazenamento, o medicamento apresenta uma validade de 24 meses a contar 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.

Características físicas e organolépticas: cápsulas de coloração verde com gravação Soyfemme no corpo e na tampa, contendo pó fino de cor creme amarronzada.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

A dose inicial recomendada é de uma cápsula ao dia, podendo ser aumentada, a critério médico, para duas cápsulas ao dia, divididas em duas doses.

As cápsulas devem ser ingeridas inteiras, sem mastigar, com um pouco de líquido.

Este medicamento não deve ser aberto ou mastigado.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Níveis baixos de estrógenos circulantes e prolongamento do ciclo menstrual foram relatados com o uso de preparações de soja ricas em isoflavonas em mulheres pré-menopausadas.

Dermatite atópica pode ocorrer, porém anafilaxia é extremamente rara.

A literatura apresenta reações adversas relacionadas, como aumento do ciclo menstrual e redução dos níveis de estrógeno, com frequência estimada de ocorrência não calculada.

A ocorrência de eventos gastrointestinais é uma reação muito comum, presente em cerca de 17,9% das pacientes, podendo-se apresentar como constipação, diarreia, gastroenterite, flatulência, náuseas e vômitos, dor abdominal, dispepsia, dor epigástrica e outros.

Reação muito comum (>1/10): distúrbios gastrintestinais.

Reação muito rara ($\leq 1/10.000$): dermatite atópica, anafilaxia.

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

10. SUPERDOSE

Não há relatos de superdose relacionada à ingestão de isoflavonas.

Na eventualidade da ingestão de doses muito acima das preconizadas, recomenda-se adotar medidas de suporte e monitorização das funções vitais.

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

III - DIZERES LEGAIS

MS - 1.0573.0280

Farmacêutica Responsável: Gabriela Mallmann – CRF-SP nº 30.138

Registrado por:

Aché Laboratórios Farmacêuticos S.A.

Av. Brigadeiro Faria Lima, 201 – 20º andar

São Paulo – SP

CNPJ 60.659.463/0029-92

Indústria Brasileira

Fabricado e embalado por:

Aché Laboratórios Farmacêuticos S.A.

Guarulhos – SP

Ou

Embalado por:

Aché Laboratórios Farmacêuticos S.A.

Cabo de Santo Agostinho – PE

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.



0800 701 6900
cac@ache.com.br
8:00 h às 17:00 h (seg. a sex.)



Histórico de Alterações da Bula

| Dados da submissão eletrônica | | | Dados da petição/notificação que altera a 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 |
| 13/07/2010 | 0504669/14-6 | Inclusão Inicial de Texto de Bula RDC 60/12 | N/A | N/A | N/A | N/A | Adequação à RDC 47/09 | VP/VPS | Capsula gelatinosa 150 mg |
| 22/05/2017 | 0963551/17-3 | Notificação de Alteração de Texto de Bula RDC 60/12 | N/A | N/A | N/A | N/A | III – DIZERES LEGAIS | VP/VPS | Capsula gelatinosa 150 mg |
| 07/04/2021 | 1327504/21-6 | 10453 - MEDICAMENTO FITOTERÁPICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário - RDC 60/12 | NA | NA | NA | NA | VPS 9. REAÇÕES ADVERSAS | VPS | Capsula gelatinosa 150 mg |
| 27/09/2021 | - | 10453 - MEDICAMENTO FITOTERÁPICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - publicação no Bulário RDC 60/12 | 14/09/2021 | 3632501/21-5 | 10620 - MEDICAMENTO FITOTERAPICO - Alteração ou inclusão de local de embalagem primária | | III. DIZERES LEGAIS | VP/VPS | Capsula gelatinosa 150 mg |