

MINEL
(Trifolium pratense L.)

Arese Pharma Ltda.

COMPRIMIDO REVESTIDO
200 mg de extrato seco de *Trifolium pratense L.*

BULA PARA O PROFISSIONAL DA SAÚDE

MINEL

Trifolium pratense L.

MEDICAMENTO FITOTERÁPICO

Nomenclatura botânica: *Trifolium pratense* L.

Nomenclatura popular: Trevo vermelho (Red clover)

Família: Fabaceae

Parte utilizada: Folhas e Flores

APRESENTAÇÃO

Comprimidos revestidos de 200 mg – Caixa contendo 8 e 30 comprimidos revestidos.

USO ORAL

USO ADULTO

Cada comprimido revestido de MINEL contém:

Extrato seco de folhas e flores de *Trifolium pratense*.....200 mg*

*equivalente a 80 mg de isoflavonas.

Excipientes q.s.p.1 comprimido revestido
celulose microcristalina, lactose monoidratada, croscarmellose sódica, dióxido de silício, estearato de magnésio, carmelose sódica, filme de revestimento (álcool polivinílico, macrogol e talco), dióxido de titânio, vermelho de eritrosina laca de alumínio, azul brilhante 133 laca de alumínio.

1. INDICAÇÕES

MINEL é um suplemento alternativo à terapia de reposição hormonal, indicado para redução dos fogachos, um dos sintomas da menopausa.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Em um estudo clínico prospectivo, randomizado, duplo-cego, placebo controlado, cruzado, foi avaliado o efeito da suplementação de isoflavonas de *Trifolium pratense* nos sintomas vasomotores e sintomas globais da menopausa em mulheres no período pós-menopausa. Cento e nove mulheres com 40 anos ou mais foram randomicamente selecionadas para receber diariamente duas cápsulas de extrato *Trifolium pratense* (80 mg/cápsula de isoflavonas) ou para receber duas cápsulas de placebo por um período de 90 dias. Depois desse período e após um intervalo de 7 dias (*wash out*), as pacientes trocaram de grupo e receberam o tratamento (ou placebo) por um período de 90 dias. A frequência dos fogachos e suor noturno, bem como a intensidade dos sintomas globais da menopausa (índice de Kupperman) foram medidas antes do início do tratamento (*baseline*), e nos dias 90 (fim da primeira fase de tratamento), 97 (fim do intervalo de *washout*) e 187 (fim da segunda fase de tratamento). Os parâmetros medidos na *baseline* foram similares nos dois grupos. Todos os índices reduziram no grupo que recebeu o tratamento com *Trifolium pratense*, com uma redução média de 73,5%; 72,2% e 75,4% respectivamente aos tempos em que foram mensurados. Esses decréscimos foram significativamente maiores que no grupo que recebeu placebo, cujas reduções foram de 8,2%; 0,9% e 6,7% respectivamente. O grupo que passou do tratamento com as isoflavonas para placebo, após o período de *washout*, teve os valores aumentados significativamente. No grupo que iniciou com o tratamento placebo e após o período de *washout*, os valores permaneceram similares até o tratamento com as isoflavonas de *Trifolium pratense*, quando houve redução significativa dos sintomas. Não ocorreram eventos adversos em nenhum dos grupos. (LIPOVAC, M. et al. The effect of red clover isoflavone supplementation over vasomotor and menopausal symptoms in postmenopausal women. *Gynecological Endocrinology*, v. 28, n. 3, p. 203-207. Março 2012).

Um estudo duplo-cego, randomizado, controlado por placebo envolvendo sessenta mulheres na pós- menopausa, com idade superior a 40 anos, não usuárias de TH, com pontuação do índice de Kupperman igual ou superior a 15, receberam um suplemento comercialmente disponível à base de isoflavonas de *Trifolium pratense* (80 mg/dia) ou placebo por 90 dias. Após um período de eliminação (*washout*), os sujeitos foram comutados para receber o tratamento oposto por mais 90 dias. A pontuação do índice de Kupperman foi determinada e foram coletadas amostras de sangue em jejum e de citologia vaginal na linha basal, nos dias 90 e 180. Cinquenta e três mulheres concluíram o estudo. A pontuação do índice de Kupperman em relação à linha de base diminuiu significativamente após cada fase de tratamento, com uma diminuição mais evidente após a fase de isoflavona (linha basal: $27,2 \pm 7,7$; após isoflavona: $5,9 \pm 3,9$; após placebo: $20,9 \pm 5,3$, $p <$

0,05). A suplementação com isoflavona do *Trifolium pratense* diminuiu significativamente a taxa dos sintomas da menopausa e apresentou um efeito positivo na citologia vaginal como expresso pela melhora nos índices cariopictóricos, de cornificação e de maturação das células basais. Concluiu-se que em comparação ao placebo, a suplementação com isoflavona do *Trifolium pratense* em mulheres na pós-menopausa diminuiu de maneira significativa os sintomas da menopausa e apresentou um efeito positivo na citologia vaginal e nos níveis de triglicérides. (HIDALGO, L.A. et al. The effect of red clover isoflavones on menopausal symptoms, lipids and vaginal cytology in menopausal women: A randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Gynecological Endocrinology*, v. 21, n. 5, p. 257-264. November 2005).

Em um estudo duplo-cego, randomizado, prospectivo de 16 semanas selecionou 30 mulheres saudáveis não vegetarianas que estavam na pós-menopausa há pelo menos 1 ano, divididas aleatoriamente em dois grupos de 15, onde o grupo de tratamento recebeu 1 comprimido ao dia de um produto comercialmente disponível contendo 40 mg de isoflavonas (genisteína, daidzeína, formononetina e biochanina) e o segundo grupo controle recebeu 1 comprimido de placebo ao dia, de aparência idêntica em relação aos comprimidos ativos. Ao final do estudo de 16 semanas, uma redução na frequência e na gravidade dos fogachos foi relatada pelas mulheres no grupo de tratamento que relatou uma redução estatisticamente significativa de 48,5% ($7,0 \pm 0,5$ até $3,6 \pm 0,3$) na frequência de fogachos por dia em comparação a 10,5% ($5,7 \pm 0,4$ até $5,1 \pm 0,3$) no grupo controle. A análise de qui-quadrado para diferenças proporcionais da frequência de fogachos revelou que a redução no grupo de tratamento foi estatisticamente significativa ($\chi^2 = 25,25$; $P < 0,001$). O índice de gravidade para o grupo de tratamento revelou uma redução estatisticamente significativa de 2,53 para 1,33 (47% de redução), enquanto não houve alteração no grupo placebo. (JERI, A.R. The use of an Isoflavone Supplement to Relieve Hot Flashes. *The Female Patient*; v. 27, p. 35-37. August, 2002).

Neste estudo randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, foram incluídas 30 mulheres com amenorreia há mais de 12 meses, entre 49 e 65 anos de idade e apresentando mais de cinco episódios de fogachos por dia. Todas receberam comprimidos de placebo durante uma fase simples-cega de semanas e foram subsequentemente randomizadas para placebo ou isoflavonas 80 mg por mais 12 semanas. Durante as primeiras 4 semanas de placebo, a frequência dos fogachos diminuiu em 16%. Na fase subsequente duplo-cega, uma diminuição estatisticamente ainda mais significativa de 44% foi observada no grupo Isoflavonas ($P < 0,01$), ao passo que não ocorreu mais redução no grupo placebo. No final do estudo, houve uma diminuição significativa nos fogachos de 44% entre o grupo com o tratamento ativo (80 mg de isoflavonas) e do placebo, demonstrando a eficácia do produto no controle dos fogachos. (WEIJER, P.H.M; BARENTSEN, R. Isoflavones from red clover significantly reduce menopausal hot flush symptoms compared with placebo. *Maturitas*; v. 42, p.187-193, 2002).

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

O medicamento MINEL é composto pelo extrato seco de folhas e flores de *Trifolium pratense*, padronizado em isoflavonas, sendo as principais a biochanina, formononetina, daidzeína e a genisteína. O uso de *Trifolium pratense* como uma terapia de reposição hormonal ocorreu devido à sua atividade estrogênica. Fitoestrogênios parecem agir como um agonista parcial em alguns tecidos e como antagonista em outros, exibindo propriedades hormonais e não hormonais. Eles possuem maior afinidade pelos receptores β -estrogênicos do que pelos receptores α -estrogênicos.

4. CONTRAINDICAÇÕES

MINEL está contraindicado em casos de hipersensibilidade ou alergia a qualquer componente da fórmula.

Este medicamento é contraindicado em casos de doenças associadas a hormônios, devido aos possíveis efeitos hormonais.

Este medicamento é contraindicado para menores de 12 anos.

Este medicamento é contraindicado para uso por lactantes.

Este medicamento é contraindicado para uso por mulheres grávidas.

De acordo com a categoria de risco fármacos destinados às mulheres grávidas, este fitoterápico apresenta categoria de risco C: “Não foram realizados estudos em animais e nem em mulheres grávidas; ou então, os estudos em animais revelaram risco, mas não existem estudos disponíveis realizados em mulheres grávidas.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Este medicamento é contraindicado em casos de doenças associadas a hormônios, devido aos possíveis efeitos hormonais.

Este medicamento é contraindicado para menores de 12 anos.

Este medicamento é contraindicado para uso por lactantes.

Este medicamento é contraindicado para uso por mulheres grávidas.

De acordo com a categoria de risco fármacos destinados às mulheres grávidas, este fitoterápico apresenta categoria de risco C: “Não foram realizados estudos em animais e nem em mulheres grávidas; ou então, os estudos em animais revelaram risco, mas não existem estudos disponíveis realizados em mulheres grávidas.

Atenção: Contém lactose (tipo de açúcar) abaixo de 0,25g/comprimido revestido.

Este medicamento não deve ser usado por pessoas com síndrome de má-absorção de glicose-galactose.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Tamoxifeno: O uso concomitante pode resultar na diminuição da eficácia do tamoxifeno. Evitar o uso concomitante.

Anticoagulantes, agentes trombolíticos e heparinas de baixo peso molecular: Possível aumento de risco de hemorragias. Evitar o uso concomitante com anticoagulantes, agentes trombolíticos e heparinas de baixo peso molecular. Se forem administrados concomitantemente, devem ser monitorados os sinais e sintomas de sangramento excessivo.

Contraceptivos: O uso concomitante com contraceptivos com estrogênio pode causar uma alteração na eficácia contraceptiva ou aumento dos eventos adversos. Recomenda-se cautela se administrados com contraceptivos orais.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

O medicamento deve ser armazenado em temperatura ambiente (entre 15°C e 30° C), protegido da luz e umidade. Válido por 24 meses a partir da data de fabricação indicada na embalagem.

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

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

MINEL é um comprimido revestido, com superfície lisa, biconvexo, redondo, de cor lilás e odor característico.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Os comprimidos de MINEL devem ser ingeridos inteiros, sem mastigar e com quantidade de água suficiente para serem deglutidos.

Posologia:

MINEL 200 mg (equivalente a 80 mg de isoflavonas) – Ingerir 1 comprimido ao dia, de 200 mg ou a critério médico.

A dose máxima recomendada é de 2 comprimidos ao dia (160 mg de isoflavonas ao dia).

O período mínimo de tratamento é de 90 dias ou poderá ser definido conforme critério médico.

Este medicamento não deve ser partido ou mastigado.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Reações raras (ocorre entre 0,01% e 0,1% dos pacientes que utilizam este medicamento): alterações gastrointestinais como dor de estômago, enjoos (náuseas) e diarreia; leve sangramento gengival ou nasal ou reações de hipersensibilidade, como manchas elevadas (erupção), vergões com coceira (urticária) e coceira na pele.

ATENÇÃO: este produto é um medicamento que possui nova concentração no país, e embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos.

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

10. SUPERDOSE

MINEL é um fitomedicamento bem tolerado e até o momento não há dados de superdose.

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

DIZERES LEGAIS

Registro: 1.5819.0019

Registrado e produzido por Arese Pharma Ltda.

Rua Marginal à Rodovia Dom Pedro I, 1081 • Caixa Postal 4117 • Contendas
CEP: 13.273-902 • Valinhos-SP • CNPJ: 07.670.111/0001-54 • Indústria Brasileira

VENDA SOB PRESCRIÇÃO.



Histórico de Alteração da Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data de expediente	Nº de expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data da aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
17/12/2019	3487720/19-7	10460 - MEDICAMENTO FITOTERÁPICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula - RDC 60/12	27/09/2019	2275952/19-2	10759 - MEDICAMENTO FITOTERÁPICO – Alteração ou inclusão de local de fabricação com prazo de análise	11/11/2019	N/A	VP/VPS	200 MG COM REV CT BL AL PLAS INC X 08 200 MG COM REV CT BL AL PLAS INC X 30
01/06/2020	1729458/20-4	1769 - MEDICAMENTO FITOTERÁPICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula	N/A	N/A	N/A	N/A	Itens: 8.QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? 9.REAÇÕES ADVERSAS	VP/VPS	200 MG COM REV CT BL AL PLAS INC X 08 200 MG COM REV CT BL AL PLAS INC X 30
09/03/2021	3619831/21-1	1769 - MEDICAMENTO FITOTERÁPICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula	N/A	N/A	N/A	N/A	Item 9. Reações adversas	VPS	200 MG COM REV CT BL AL PLAS INC X 08 200 MG COM REV CT BL AL PLAS INC X 30
29/02/2024	0248912/24-1	10453 - MEDICAMENTO FITOTERÁPICO - Notificação de Alteração de Texto	N/A	N/A	N/A	N/A	Itens: 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO DIZERES LEGAIS	VP	200 MG COM REV CT BL AL PLAS INC X 08 200 MG COM REV

		de Bula - publicação no Bulário RDC 60/12							CT BL AL PLAS INC X 30
Xx/12/2025	-	10453 - MEDICAMENTO FITOTERÁPICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - publicação no Bulário RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO 5. ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO? 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO	VP/VPS	200 MG COM REV CT BL AL PLAS INC X 08 200 MG COM REV CT BL AL PLAS INC X 30