



Leia com atenção, antes de usar o produto.

VENALOT[®]

cumarina, troxerrutina

Forma farmacêutica, apresentações e via de administração

Drágea. Embalagens com 20 e 60 unidades. Uso oral.

USO ADULTO

Composição

Cada drágea contém:

Cumarina (Benzopirona) 15 mg

Troxerrutina 90 mg

Excipientes q.s.p. 1 drágea

Excipientes: sacarose, estearato de magnésio, ácido metacrílico copolímero, lactose, talco, ácido esteárico, corante amarelo tartrazina C119140, carbonato de cálcio, dióxido de silício, dióxido de titânio, goma arábica, metilparabeno.

INFORMAÇÕES AO PACIENTE

Ação esperada do medicamento

Melhora da circulação periférica venosa e linfática, diminuindo também o inchaço decorrente de problemas dos vasos linfáticos e venosos.

Cuidados de armazenamento

Conserve o produto na embalagem original e à temperatura ambiente (15°C a 30°C).

Prazo de validade

O prazo de validade está impresso na embalagem do produto. Não use medicamento com o prazo de validade vencido, pois, além de não obter o efeito desejado, você estará prejudicando sua saúde.

Gravidez e lactação

Informe ao seu médico a ocorrência de gravidez na vigência do tratamento ou após o seu término. Informe ao médico se estiver amamentando.

Cuidados de administração

Siga a orientação do seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento.

Interrupção do tratamento

Não interrompa o tratamento sem o conhecimento do seu médico.

Reações adversas

Informe ao seu médico o aparecimento de reações desagradáveis tais como problemas no estômago e intestinos, dor de cabeça e vermelhidão da pele. Têm sido relatados casos isolados de hepatites acompanhadas ou não de icterícia, que foram reversíveis com a descontinuação do tratamento.

TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.

Ingestão concomitante com outras substâncias

Não existem restrições quanto a ingestão de alimentos e bebidas.

A administração simultânea de drogas que prejudicam a função hepática, pode levar ao aumento de possíveis reações hepáticas.

Contra-indicações e precauções

O produto não deve ser usado por pacientes com hipersensibilidade conhecida aos componentes da fórmula e por portadores de hepatopatias graves, ou pacientes que já tenham apresentado doenças hepáticas.

O uso durante o primeiro trimestre da gestação e por períodos prolongados com doses altas deve ser avaliado pelo seu médico.

O uso do medicamento deve ser interrompido e o médico informado, se houver o aparecimento de sintomas como náuseas acompanhadas por urticária, urina escura ou amarelamento da pele e/ou do globo ocular.

Informe ao seu médico sobre qualquer medicamento que esteja usando, antes do início, ou durante o tratamento.

Atenção diabéticos: contém açúcar.

Este produto contém o corante amarelo de tartrazina que pode causar reações de natureza alérgica, entre as quais asma brônquica, especialmente em pessoas alérgicas ao ácido acetilsalicílico.

Riscos da automedicação: NÃO TOME REMÉDIO SEM O CONHECIMENTO DO SEU MÉDICO. PODE SER PERIGOSO PARA A SUA SAÚDE.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS

Características

Melhora da microcirculação, efeito protetor do endotélio e hemodinâmico:

Os agentes cumarina e troxerrutina contidos no Venalot® apresentam efeito protetor do endotélio capilar, melhorando a capacidade do fluxo sanguíneo através de ações hemodinâmicas e antitrombóticas. Com isto, a exsudação de plasma para o interstício é diminuída. Obtêm-se, assim, melhora do fluxo capilar que é apoiada pelos efeitos hemodinâmicos, demonstrado especialmente pela troxerrutina, para a flexibilidade dos eritrócitos. No caso de insuficiência venosa crônica, obtêm-se diminuição da adesão de leucócitos, que danifica as paredes capilares e causa inflamações, assim como da agregação de trombócitos, o que entre outros, é o centro dos processos patológicos.

Efeito antiedematoso, antiflogísticos, protetor de tecido e linfocinético:

A cumarina contida estimula o efeito proteolítico dos macrófagos, em edemas locais ricos em proteínas. Com a proteólise ocorre uma rápida remissão dos edemas e do processo inflamatório, pois, a proteína do edema, responsável pela retenção de água intersticial, causadora e mantenedora do processo inflamatório, é dividida em pequenas moléculas e frações de moléculas. Estas são transportadas através de capilares sanguíneos e linfáticos, obtendo-se um aumento da capacidade de transporte linfático, pelo visível efeito linfocinético da cumarina e da troxerrutina.

Em modelos de inflamação definidos farmacologicamente, a inflamação aguda é influenciada pela cumarina, assim como é influenciada pelos antiflogísticos clássicos (em medidas comparáveis). Os mecanismos de ação básicos podem ser considerados comprovados: a inibição do "respiratory burst" de leucócitos ativados pela cumarina e pela troxerrutina e as propriedades captadoras, especialmente da cumarina e, também da troxerrutina, em relação a espécies reativas de oxigênio, exercem um papel importante, como também a inibição do metabolismo de prostaglandina e leucotrieno. A fibrose do tecido afetado, que determina o processo terminal da doença é diminuída.

O aumento da proteólise intersticial, juntamente com a influência do "respiratory burst" em leucócitos ativados e na captação de radicais superóxidos, promovidos pelos dois agentes, formam o núcleo dos efeitos antiedematosos, antiflogísticos, protetores das paredes capilares, prevenindo assim a formação de tecido fibrótico. Assim como a combinação cumarina + troxerrutina, através do efeito hemodinâmico, promove a melhoria da perfusão sanguínea e linfática.

Propriedades farmacocinéticas

A cumarina é rapidamente absorvida e biotransformada, após administração oral. Seu principal metabólito ativo, 7-hidroxycumarina, possui um tempo de meia-vida de alguns minutos. O metabólito principal é ligado ao ácido glicurônico e eliminado na urina.

A biodisponibilidade plasmática da cumarina, após administração de 6 drágeas de Venalot®, é de 0,84%, comparada com a administração intravenosa de 90 mg. Isto se deve provavelmente, a eliminação pré-sistêmica, que é marcante na administração oral.

A cumarina é hidroxilada rapidamente. A biodisponibilidade do metabólito (7-hidroxycumarina) após administração oral, em comparação com a administração intravenosa, é de 120,6%. Dos resultados da 7-hidroxycumarina pode-se ver que o preparado é completamente absorvido, e que a biodisponibilidade do princípio ativo está assegurada.

	C _{max} (ng/ml)	t _{max} (h)	ASC ₂₄ (ng x h/ml)	t _{1/2} (h)
Cumarina	2,04 (1,07-2,78)	1,67 (0,67-3,00)	10,40 (3,44-18,88)	¹⁾
7-hidroxycumarina	6,78 (4,99-9,63)	1,67 (1,08-2,00)	18,49 (15,66-28,12)	2,22 (1,54-4,44)
Conjugado 7-hidroxycumarina	1004,39 (838,08-1290,52)	1,08 (1,08-1,50)	3012,57 (2657,30-3546,29)	7,33 (3,32-9,42)

C_{max}: concentração máxima observada, após correção basal

t_{max}: momento da correção máxima após correção basal

ASC₂₄: área sob a curva (segundo a regra do trapézio) após correção basal

t_{1/2} tempo de meia-vida, após correção basal

¹⁾: não pode ser determinado

Aproximadamente 10% de troxerrutina é absorvida após a administração oral, sendo eliminada em sua maior parte na bilis, e uma menor parte eliminada via renal. Na biotransformação não surgem os metabólitos conhecidos da rutina, especialmente a quercetina. O tempo de meia-vida é de várias horas.

Dados toxicológicos

▪ Toxicidade aguda

DL₅₀ oral em lebres: 32 drágeas de Venalot[®], correspondendo a aproximadamente 3,36 g da mistura (1:6) das substâncias ativas por Kg.

Rato: 6 g de mistura (1:6) das substâncias ativas por Kg de peso corpóreo.

Em babuínos foram testadas doses unitárias da mistura cumarina + troxerrutina na relação 1:6 (70/140/280/560/1120/2240/4480 mg/kg), com posterior observação durante 7 dias. Os animais sobreviveram a todas as doses. As intolerâncias consistiram-se em vômitos, salivação e agitação, após administração de três doses máximas durante 30 minutos. Fezes e urina apresentaram uma coloração amarelo-esverdeada após a ingestão e evacuação de 4 doses máximas.

▪ Toxicidade sub-crônica

No caso da administração repetida em ratos, durante 7 semanas, não puderam ser observadas alterações macroscópicas ou histológicas com doses de 0/50/450/4050 mg/kg. Os babuínos não apresentaram alterações, dependentes da substância, nos parâmetros clínico-químicos ou diagnósticos nos órgãos com uma administração extra de 2000 mg/kg durante 7 dias: além de vomitar alimentos e a substância de teste. Administração de 100 mg/kg durante 21 dias causou inicialmente vômitos, que diminuíram na 3^a semana do teste. Não houve perdas de peso, não houve resultados patológicos.

A administração de 100/300/1000 mg de mistura de agentes/kg, por um período de 13 semanas causou uma morte, quando administrada a dose máxima. No mais, os babuínos apresentaram vômitos. Por um tempo curto os valores de leucinoaminopeptidase e ornitincarbomiltransferase apresentaram-se elevados.

▪ Toxicidade crônica

Durante 6 meses, ratos receberam cumarina + troxerrutina (1:6) em doses de 50, 450 e 4050 mg/kg de peso. A dose máxima foi 1300 vezes maior que a dose terapêutica. Os exames bioquímicos e histopatológicos completos dos órgãos e do sangue, não apresentaram indícios para processos tóxicos, sintomas clínicos e outras reações adversas ao tratamento. No estudo clássico toxicológico em babuínos - no qual o metabolismo da cumarina e da troxerrutina é muito semelhante ao dos seres humanos - o esquema de dose era de 0, 100, 300 e 1000 mg de Venalot[®]/kg, administrados diariamente por via oral. Os pesos hepáticos relativos ao grupo recebendo 1000 mg de Venalot[®]/kg estavam elevados, porém, este não apresentou alterações histológicas ou ultraestruturais.

▪ Toxicidade de reprodução

No estudo combinado sobre teratogenia e fertilidade em ratas SPF-Wistar, foram administradas até 128 vezes a dose diária terapêutica de Venalot[®]. Por meio de procedimentos histológicos, foram controladas, também, as malformações não letais de órgãos. A mistura dos agentes cumarina + troxerrutina não influenciou a fertilidade, nem na geração P, que recebeu o tratamento, nem na geração F-1 que não foi tratada. Da mesma forma não puderam ser comprovados efeitos teratogênicos. O desenvolvimento peri e pós-natal ocorreu sem distúrbios, tanto na primeira como na segunda geração de filhos, o ensaio não apresentou indício para um risco toxicológico na reprodução.

Outro estudo embriotóxico foi efetuado em porcos miniaturas Göttinger. Os animais receberam 100 vezes a dose terapêutica de Venalot[®], juntamente com a alimentação. Os úteros e os fetos examinados macroscopicamente e histologicamente, sobre malformações e intoxicações orgânicas, não apresentaram influência da substância testada para a taxa de absorção e malformação.

▪ Mutagenese

Teste Ames

Não houve indícios para a existência de potencial mutagênico de Venalot[®] em 5 tribos de *Salmonella typhimurium* testadas. Nem com, nem sem ativação metabólica ou na presença de frações de microsomos de ratos ou de

babuínos apareceram mutações. A troxerrutina também não apresentou propriedades mutagênicas.

Indicações

Síndromes varicosas, varizes, hemorróidas, úlceras das pernas.

Flebites, tromboflebites, periflebites, síndromes pós-flebíticas. Estases linfáticas, linfangites, linfadenites, linfedemas. Estases venosas, edemas, arterites.

Profilaxia da trombose pré e pós-operatória e na gravidez.

Profilaxia e tratamento de edemas e estases linfáticas pós-operatórias e pós-traumáticas.

Braquialgias, cervicalgias, lombalgias.

Contra-indicações

Hipersensibilidade conhecida aos componentes da fórmula. Hepatopatias graves, ou hepatopatias progressas.

Precauções e advertências

O uso durante o primeiro trimestre de gestação requer avaliação médica da relação risco/benefício. O uso de doses altas (mais de 3 drágeas ao dia) de Venalot[®], em tratamentos prolongados (mais de um mês de duração), deve ser acompanhado de avaliação médica criteriosa da função hepática.

O uso do medicamento deve ser interrompido e o médico informado, se houver o aparecimento de sintomas como náuseas acompanhadas por urticária, urina escura ou amarelamento da pele e/ou do globo ocular.

Atenção diabéticos: contém açúcar.

Este produto contém o corante amarelo de tartrazina que pode causar reações de natureza alérgica, entre as quais asma brônquica, especialmente em pessoas alérgicas ao ácido acetilsalicílico.

Interações medicamentosas

A administração simultânea de drogas que prejudicam a função hepática, pode levar ao aumento de possíveis reações hepáticas.

Reações adversas e alteração dos exames laboratoriais

Tem sido relatados rubor (vermelhidão), distúrbios gastrointestinais, cefaléia.

Elevações eventuais de enzimas hepáticas (transaminases séricas, gama-glutamil transpeptidases) podem ocorrer, predominantemente durante o período inicial do tratamento, as quais diminuem com a descontinuação do uso do produto. Casos isolados de hepatite acompanhados ou não de icterícia foram relatados, e os mesmos foram reversíveis após a interrupção do tratamento. Houve relatos isolados de doenças gastrointestinais.

Posologia

Os estudos clínicos recentes têm demonstrado a eficácia do produto com doses diárias que variam entre uma e seis drágeas (2 drágeas, 3 vezes ao dia).

A posologia média recomendada é de 1 drágea, 3 vezes ao dia; qualquer mudança nesta posologia ficará à critério médico.

Superdose

Na eventualidade da ingestão acidental de doses muito acima das preconizadas, recomenda-se adotar as medidas habituais de controle das funções vitais.

Pacientes idosos

Não há restrições ou recomendações especiais com relação ao uso do produto por pacientes idosos.

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

MS – 1.0639.0117

Farmacêutico Responsável: Wagner Moi – CRF-SP 14.828

N.º do lote, data da fabricação e data da validade: vide cartucho.

EM CASO DE DÚVIDAS LIGUE GRATUITAMENTE

SAC: 0800-7710345

www.nycomed.com.br

Fórmula original de

Schaper & Brümmer

Alemanha

Nycomed Pharma Ltda.

Rodovia SP 340, S/N – Km 133,5

Jaguariúna / SP

CNPJ 60.397.775/0008-40

Indústria Brasileira

VEDR_0199_0507