



**VENORUTON<sup>®</sup>**

**Novartis Biociências S.A.**

**Cápsulas 300 mg**

**e**

**Comprimidos 500 mg**



**Venoruton®**  
rutosídeos

## **USO ORAL** **USO ADULTO**

Embalagem contendo 20 comprimidos

Embalagem contendo 20 cápsulas

**Composição** - Cada **comprimido** de VENORUTON contém 500 mg de rutosídeos. **Excipientes** - macrogol e estearato de magnésio.

**Composição** - Cada **cápsula** de VENORUTON contém 300 mg de rutosídeos. **Excipientes** - macrogol, óxido de ferro amarelo, dióxido de titânio e gelatina.

## **INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE**

### **INDICAÇÕES**

Alívio do edema e dos sintomas relacionados a insuficiência venosa crônica (IVC) como cansaço, sensação de “peso nas pernas”, inchaço, dor nas pernas, parestesias e pernas inquietas.

Como adjuvante no suporte elástico (por exemplo meias de compressão) na IVC.

Alívio dos sintomas de hemorroidas.

### **RESULTADOS DE EFICÁCIA**

O efeito de VENORUTON em pacientes com insuficiência venosa crônica (IVC) foi avaliado em diversos estudos comparativos, inclusive contra outras drogas ativas e as próprias meias de compressão elástica, altamente consideradas para o tratamento da IVC. Principalmente, pelo seu aparente papel na diminuição da filtração capilar e diminuição do volume das pernas.

Rehn et al compararam os rutosídeos de VENORUTON ao extrato de castanha-da-índia (padronizado para conter 50 mg de escina), em pacientes com varizes de membros inferiores. O resultado mostrou que VENORUTON reduziu o do volume das pernas de forma significativamente superior ao extrato de castanha-da-índia.

Outro ponto abordado nos estudos clínicos com VENORUTON foi a eficácia do uso de meias de compressão elástica em comparação ao tratamento medicamentoso. Neumann desenvolveu um estudo comparativo direto entre as meias de compressão e VENORUTON, mostrando melhora comparável da oxigenação tecidual dos membros inferiores em ambos os grupos. Neste estudo, Neumann utilizou o método de mensuração do oxigênio por via transcutânea (TcPO<sub>2</sub>). Mais tarde, o mesmo investigador recrutou um grupo de pacientes e estabilizou a IVC com o uso prévio de meias elásticas, antes de randomizá-los para receberem placebo ou VENORUTON por 4 semanas. Enquanto os pacientes tratados com placebo mantiveram os valores de TcPO<sub>2</sub> estáveis, os pacientes que foram tratados com VENORUTON demonstraram uma melhora significativamente mais evidente.

Unkauf et al repetiu parte do modelo de Neumann e fez com que todos os pacientes recrutados para um estudo também usassem previamente meias elásticas antes de serem randomizados para receberem VENORUTON (1 g /dia) ou placebo, por 12 semanas, seguidos de mais 6 semanas de observação, sem tratamento. Ao final do tratamento, o grupo tratado apenas com meias elásticas e placebo mostrou uma significativa diminuição do edema nos membros inferiores (cerca de 33 mL), mas que retornou rapidamente após 3 semanas sem tratamento. No grupo tratado com meias elásticas e VENORUTON, o resultado ao final do tratamento foi a redução de 64 mL (praticamente o dobro dos resultados apenas com meias elásticas). Isto mostrou que a eficácia de VENORUTON poderia ser comparada à das meias elásticas e que ambos poderiam ter importantes efeitos aditivos.

Em resumo, conforme corroborado pela revisão de Golden, o papel do tratamento com meias de compressão e/ou drogas de ação venosa está bem estabelecido diante das condutas cirúrgicas, motivo pelo qual os pacientes com IVC devem ser orientados para o uso de meias de compressão gradativa, tendo-se em mente o benefício adicional trazido pelo uso de VENORUTON. Inclusive, para os pacientes que não desejam ou não podem usar meias de compressão, o uso de VENORUTON é uma alternativa eficaz.

### Referências Bibliográficas

1. Roztocil K et al, Eur J Clin Pharmacol; 1977; 11: 435-438
2. Cesarone MR et al, Vasa; 1992; 21: 76-80
3. Golden G, Phlebology Digest; 2004; 17: 5-7
4. Nocker W, Diebschlag W; Vasa; 1987; 16: 365-369
5. Nocker W et al; Vasa; 1989; 18: 235-238
6. Rehn D et al; Arz Forsch; 1996; 46: 483-487
7. Neumann HAM, Van den Brock; Phlebology; 1990; 5; Suppl 1: 13-20
8. Neumann HAM, Van den Brock; Phlebology; 1995; 24: 78-81
9. Unkauf M et al; Arz Forsch; 1996; 46: 478-482

### CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Grupo farmacoterapêutico: vasoprotetores sistêmicos (bioflavonoides), código ATC: C05CA51/combinações de rutosídeos.

#### Farmacodinâmica

Mecanismo de ação

Os efeitos farmacodinâmicos do HR (Hidroxi-etil Rutosídeo) tem sido demonstrado em estudos in vitro e in vivo. A nível celular, a capacidade do HR em proteger a parede vascular do ataque oxidativo de células sanguíneas ativadas e sua afinidade pelo endotélio capilar e venoso podem ser mostrados.

Em estudos com voluntários saudáveis ou pacientes com IVC, os seguintes efeitos farmacodinâmicos podem ser observados:

- redução da permeabilidade capilar
- restauração do reflexo veno-arterial
- aumento do tempo de retorno venoso
- aumento da tensão de oxigênio transcutânea.

Todos estes efeitos são compatíveis com o efeito primário do HR no endotélio microvascular, resultando na diminuição do edema.

#### Farmacocinética

A mistura padronizada de HR consiste em mono-HR, di-HR, tri-HR e tetra-HR, que diferem um do outro pelo número de hidroxetila substituinte.

Absorção

Após a administração oral de <sup>14</sup>C-HR, o pico de concentração plasmática é atingido após 2-9 horas.

Distribuição

Os níveis plasmáticos diminuem progressivamente até 40 horas, depois da qual diminui muito lentamente. Esta observação e os resultados obtidos após a administração i.v. (intra venosa), indicam que o HR deve ser distribuído no tecido (especialmente no endotélio dos vasos), com o qual é progressiva e lentamente liberado novamente na circulação.

A ligação a proteínas plasmáticas é de 27-29 %.

Metabolização

A principal reação metabólica do HR, após administração via oral, é a O-glucuronidação hepática.

Eliminação

HR e seus metabólitos são eliminados tanto por via biliar quanto renal. Eliminação por via renal é completa após 48 horas. A meia vida terminal do constituinte principal do HR, o tri-HR, é de 18,3 horas com uma variação de 13,5 a 25,7 horas.

### CONTRAINDICAÇÕES

VENORUTON é contraindicado nos casos de hipersensibilidade a rutosídeo ou a qualquer componente da formulação.

Apesar de VENORUTON ser efetivo contra edemas de tornozelo relacionados à IVC, não deve ser indicado para edemas de tornozelo relacionados à insuficiência cardíaca congestiva ou doenças renais ou hepáticas.

Por recomendações de segurança, VENORUTON não deve ser utilizado durante os três primeiros meses de gravidez.

VENORUTON não é recomendado para uso em crianças.

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



**Este medicamento é contraindicado para menores de 18 anos.**

### **ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**

Em caso de reações de hipersensibilidade, deve-se interromper o tratamento e procurar orientação médica.

#### **Gravidez e lactação**

Um número limitado de dados sobre o uso em gestantes tem demonstrado nenhum efeito colateral do O(beta-hidroxi-etil)-rutosídeo na gravidez ou na saúde de recém nascidos. Estudos em animais não indicam prejuízo direto ou indireto em relação a gravidez, desenvolvimento fetal, parto ou desenvolvimento pós-natal.

Não obstante, de acordo com as recomendações de segurança, HR não devem ser utilizados nos 3 primeiros meses de gravidez.

Estudos em animais, traços de HR foram encontrados no feto e no leite materno. Estas pequenas quantidades de HR não são clinicamente significantes.

#### **Fertilidade**

Estudos em animais não indicaram efeitos na fertilidade por administração repetida de O-(βhidroxi-etil)-rutosídeos.

#### **Efeitos na habilidade de dirigir e uso de máquinas**

VENORUTON não interfere ou tem interferência limitada na sua capacidade de dirigir ou operar máquinas.

Em raras situações cansaço e tontura foram reportados em pacientes usando o produto. Se afetado, pacientes são advertidos para não dirigir ou operar máquinas.

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

### **INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**

VENORUTON não apresentou, até o momento, qualquer evidência de interação com outras drogas ou alimentos, incluindo inibidores da coagulação do tipo cumarínicos (varfarina). Os componentes do HR são derivados da rutina e quercetina (presentes em pequenas quantidades – traços). quercetina tem demonstrado ser um inibidor hepático de CYP3A humana e sulfotransferase in vitro, mas não in vivo. Nenhuma atividade inibitória da rutina foi demonstrada em enzimas hepáticas. Portanto, é entendido que HR oral não irá produzir efeito inibitório ou interferir no metabolismo de outras substâncias ativas farmacologicamente. Recomenda-se não ingerir álcool concomitantemente ao uso deste e de outro medicamentos.

### **CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO**

VENORUTON comprimidos e cápsulas devem ser mantidos à temperatura ambiente (entre 15 e 30°C) e protegidos da umidade.

VENORUTON comprimidos e cápsulas tem prazo de validade de 24 meses a partir da data de fabricação.

Características físicas e organolépticas:

VENORUTON cápsula: cápsula gel dura amarela, de liberação imediata.

VENORUTON comprimido: comprimido de liberação imediata, redondos, biconvexos, verde-amarelado, sem gravação.

**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.**

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

**TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.**

### **POSOLOGIA E MODO DE USAR**

VENORUTON comprimidos 500 mg: no início do tratamento, em casos de doenças venosas, tomar 2 comprimidos ao dia. Esta dose deve ser mantida até o completo alívio dos sintomas e do edema. O alívio dos sintomas geralmente devem ser observados em até de 2 semanas. Após o alívio dos sintomas, o tratamento poderá ser continuado com 1 comprimido ao dia (terapia de manutenção, entre 500-600 mg por dia).

VENORUTON cápsulas 300 mg: no início do tratamento, 1 cápsula, 2 a 3 vezes ao dia. Após o alívio dos sintomas, o tratamento poderá ser continuado com 1 cápsula 2 vezes ao dia (terapia de manutenção, entre 500-600 mg por dia).



Após o completo alívio dos sintomas e do edema, o tratamento poder ser finalizado. No caso de recorrência dos sintomas, o tratamento pode ser reiniciado, na mesma dosagem ou na dosagem mínima de manutenção de 500-600 mg de HR por dia.

#### Hemorroidas

Em 4 estudos o efeito do HR no tratamento para alívio dos sintomas de hemorroidas foram avaliados, com HR na dose de 600, 1.000 e 1.800 mg por dia. A duração do tratamento foi entre 1 a 4 semanas. Em todos esses estudos o tratamento resultou em uma redução da gravidade dos sintomas (dor, sangramento, prurido, exsudato) e uma melhora da aparência proctoscópica da mucosa retal. A dose recomendada para tratamento de hemorroidas é a mesma que para alívio dos sintomas observados em casos de IVC.

Dose em populações especiais:

#### **Pacientes com problemas renais, cardíacos ou hepáticos**

Pacientes que possuem edemas nos membros inferiores devido a doenças do coração, rim ou fígado não devem utilizar VENORUTON, devido ao efeito não ter sido analisado nestas indicações.

#### **Pacientes idosos**

Não foram realizados estudos clínicos específicos em pacientes idosos. Portanto, nenhuma dose específica é recomendada para IVC em pessoas idosas.

#### **Pacientes pediátricos**

Não foram realizados estudos clínicos específicos em pacientes pediátricos. Também é raro encontrar IVC neste tipo de população.

Portanto, a segurança e eficácia de VENORUTON não foram estabelecidas em crianças. Assim sendo, VENORUTON não é recomendado para uso em crianças.

**Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.**

## **REAÇÕES ADVERSAS**

### **Resumo do perfil de segurança**

VENORUTON pode causar raros casos de efeitos colaterais gastrointestinais ou reações cutâneas como problemas gastrointestinais, flatulência, diarreia, dor abdominal, desconforto estomacal, dispepsia, rash, prurido e urticária. Efeitos colaterais muito raros como tontura, dor de cabeça, rubor, fadiga e reações de hipersensibilidade como reações anafilactóides, podem ocorrer.

### **Lista tabulada das reações adversas**

Reações adversas listadas abaixo estão classificadas por órgão alvo e frequência. Frequências são definidas como: muito frequentes ( $\geq 1/10$ ); comuns ( $\geq 100$  a  $< 1/10$ ); incomuns ( $\geq 1/1000$  a  $< 1/100$ ); raras ( $\geq 1/10000$  a  $< 1/1000$ ); muito raras ( $< 1/10000$ ) ou desconhecidas (não possuem dados necessários). Com cada grupo de frequência, as reações adversas são apresentadas em ordem decrescente de gravidade.

<b>Órgão alvo</b>	<b>Efeito colateral</b>
Sistema imunológico Muito raro	Reações anafilactóides Reações de hipersensibilidade
Sistema nervosos Muito raro	Tontura Cefaléia
Sistema cardiovascular Muito raro	Rubor
Sistema gastrintestinal Raras	Problemas gastrointestinais Flatulência Diarreia Dor abdominal

	Desconforto estomacal Dispepsia
Sistema cutâneo e subcutâneo Raras	Rash Prurido Urticária
Desordens gerais e locais (administração / aplicação) Muito raras	Fadiga

**Em casos de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária, disponível em [www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm](http://www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm), ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.**

#### **SUPERDOSE**

Até o momento, não foram relatados casos de superdoses com VENORUTON.

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

#### **DIZERES LEGAIS**

MS 1.0068.0870

Farm. Resp.: Flavia Regina Pegorer – CRF SP - 18.150

Fabricado por: Anovis Industrial Farmacêutica Ltda., Taboão da Serra - SP

Registrado por: Novartis Biociências S.A.

Av. Prof. Vicente Rao, 90, São Paulo – SP

CNPJ: 56.994.502/0001-30 - Indústria Brasileira



**Siga corretamente o modo de usar, não desaparecendo os sintomas procure orientação médica.**

**CDS 30.01.2014**

**VPS04**

Esta bula foi aprovada em 19/01/2015.



**Histórico de Alterações da Bula**

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	No. expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
12/04/2013	0276305/13-2	Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	03/10/2012	0807651/12-1	Notificação da Alteração de Texto de Bula	03/10/2012	Dizeres Legais	VP VPS	Cápsulas 300mg Comprimidos 500mg
22/05/2014	0400468/14-0	Notificação de Alteração de texto de bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	Bula do Profissional da Saúde: - Correção de DCB - O que devo saber antes de usar este medicamento? - Contraindicações - Cuidados de armazenamento do medicamento - Posologia e modo de usar - Exclusão de informações - Dizeres legais	VPS04	Cápsulas 300mg Comprimidos 500mg
19/01/2015		Notificação de Alteração de texto de bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	Bula do Profissional da Saúde: - Dizeres legais	VPS04	Cápsulas 300mg Comprimidos 500mg