



Varicoss®

cumarina - DCB: 02649

troxerrutina - DCB: 08990

## I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

Nome comercial: Varicoss®

Nome genérico: cumarina (DCB 02649) + troxerrutina (DCB 08990)

### APRESENTAÇÃO

Drágeas – (15mg + 90mg) – Embalagem contendo 20 e 60 drágeas.

### USO ORAL

#### USO ADULTO

### COMPOSIÇÃO

Cada drágea de VARICOSS® contém:

cumarina (benzopirona).....	15 mg
troxerrutina.....	90 mg
Excipientes q.s.p.....	1 drágea (goma arábica, metilparabeno, carbonato de cálcio, cera de carnaúba, corante amarelo tartrazina, água purificada, dióxido de silício, dióxido de titânio, polimetacrilatos, lactose, talco, estearato de magnésio, sacarose, ácido esteárico e álcool isopropílico).

## II - INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

### 1. INDICAÇÕES

**VARICOSS®** é indicado nas síndromes varicosas, varizes, hemorroidas, úlceras das pernas; flebites, tromboflebites, periflebites, síndromes pré-flebiticas, estases linfáticas, linfangites, linfadenites, linfedemas, estases venosas, edemas, arterites; profilaxia de trombose pré e pós-operatória e na gravidez; profilaxia e tratamento de edemas e estases linfáticas pós-operatórias e pós-traumáticas; braquialgias, cervicalgias e lombalgias.

### 2. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Melhora da microcirculação, efeito protetor do endotélio e hemodinâmico: Os agentes cumarina e troxerrutina contidos no **VARICOSS®** apresentam efeito protetor do endotélio capilar, melhorando a capacidade de fluxo sanguíneo através de ações hemodinâmicas e antitrombóticas. Com isto, a exsudação de plasma para o interstício é diminuída. Obtém-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, obtém-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, antiflogístico, protetor de tecido e linfocinético: A cumarina 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 às espécies reativas de oxigênio, exercem um papel importante, como também a inibição do metabolismo de prostaglandina e leucotrieno. A fibrose de 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 a combinação cumarina + troxerrutina, através do efeito hemodinâmico, promove a melhoria de perfusão sanguínea e linfática.

### Farmacocinética:

A cumarina é rapidamente absorvida e biotransformada, após administração oral. Seu principal metabólito ativo, 7-hidroxicumarina, 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 **VARICOSS®**, 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-hidroxicumarina) após a administração oral, em comparação

com a administração intravenosa, é de 120,6%. Dos resultados da 7-hidroxicumarina pode-se ver que o preparado é completamente absorvido, e que a biodisponibilidade do princípio ativo está assegurada.

	<b>C<sub>max</sub>(ng/mL)</b>	<b>T<sub>max</sub>(h)</b>	<b>ASC<sub>24</sub>(ng x h/mL)</b>	<b>t<sub>1/2</sub>(h)</b>
<b>Cumarina</b>	2,04 (1,07–2,78)	1,67 (0,67–3,00)	10,40 (3,44–18,88)	***
<b>7-hidroxicumarina</b>	6,78 (4,99–9,63)	1,67 (1,08–2,00)	18,49 (15,66–28,12)	2,22 (1,54–4,44)
<b>Conjugado 7-hidroxicumarina</b>	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<sub>max</sub> : concentração máxima observada, após correção basal.

T<sub>max</sub> : momento da correção máxima após correção basal.

ASC<sub>24</sub> : área sob a curva (segundo a regra do trapézio) após correção basal.

t<sub>1/2</sub>: tempo de meia-vida, após correção basal.

\*\*\*: não pode ser determinado.

Aproximadamente 10% de troxerrutina são absorvidos após a administração oral, sendo eliminada em sua maior parte na bélis, 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

DL<sub>50</sub> oral lebres: 32 drágeas de **VARICOSS®** correspondem 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 constituíram-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<sup>a</sup> semana de teste. Não houve perdas de peso e nem 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 leucinoamonoepitidase 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 histopatológico completos dos órgãos e do sangue, não apresentaram indícios clínicos 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 **VARICOSS® /Kg**, administrados diariamente por via oral. Os pesos hepáticos relativos ao grupo recebendo 1000 mg de **VARICOSS® /Kg** estavam elevados, porém, este não apresentou alterações histológicas ou ultra estruturais.

##### Toxicidade de reprodução

No estudo combinado sobre teratogenia e fertilidade em ratazanas SPF-Wistar, foram administradas até 128 vezes a dose diária terapêutica de **VARICOSS®**. 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 **VARICOSS®,** 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.

##### Mutagênese

Teste Ames: Não houve indícios para a existência de potencial mutagênico de **VARICOSS®** em 5 tribos de *Salmonella typhimurium* testadas. Nem com, nem sem ativação metabólica ou na presença de frações de microssomos de ratos ou de babuínos apareceram mutações. A troxerrutina também não apresentou propriedades mutagênicas.



### **3. CONTRAINDICAÇÕES**

**VARICOSS®** é contraindicado a pacientes com hipersensibilidade conhecida aos componentes da fórmula, hepatogias graves, ou hepatopatias progressas.

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

**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.**

### **4. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**

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 **VARICOSS®**, 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.

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

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

**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.**

**Não use medicamento sem o conhecimento do seu médico, pode ser perigoso para a sua saúde.**

### **5. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**

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

### **6. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO**

**VARICOSS®** deve ser conservado em sua embalagem original à temperatura ambiente (entre 15 e 30°C), protegido da luz.

**VARICOSS®** possui prazo de validade de 24 meses a partir da data da sua fabricação desde que observados os cuidados de conservação.

**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.**

**VARICOSS®** é uma drágea circular com revestimento açucarado de coloração amarelada.

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

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

### **7. POSOLOGIA E MODO DE USAR**

Posologia média recomendada: 1 drágea, 3 vezes ao dia. Qualquer mudança nessa posologia ficará a critério médico.

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

Este medicamento não deve ser partido ou mastigado.

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

**Não interrompa o tratamento sem o conhecimento do seu médico.**

### **8. REAÇÕES ADVERSAS**

Têm sido relatados rubor (vermelhidão), distúrbios gastrintestinais e cefaleia. 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 de casos isolados de doenças gastrintestinais.

**Em casos de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária – NOTIVISA, 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.**

### **9. SUPERDOSE**

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

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

**III - DIZERES LEGAIS****VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.**

MS 1.1560. 0158

Farm. Resp.: Dra. Michele Caldeira Landim - CRF/GO: 5122

**Fabricado por:**

CIFARMA – Científica Farmacêutica Ltda.

Av. das Indústrias, 3651 – Bicas

CEP: 33040-130 – Santa Luzia / MG

CNPJ: 17.562.075/0003-20 – Indústria Brasileira

**Registrado por:**

CIFARMA – Científica Farmacêutica Ltda.

Rod. BR 153 Km 5,5 – Jardim Guanabara

CEP: 74675-090 – Goiânia / GO

CNPJ: 17.562.075/0001-69 – Indústria Brasileira

**CAC: 0800 707 1212**