

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**VENALEX COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 360 mg**

**VENALEX®**  
 EXTRACTO SECO DE HOJA DE *VITIS VINÍFERA*  
 Comprimidos recubiertos de 360 mg

INSTITUTO DE SALUD PÚBLICA DE CHILE	
AGENCIA NACIONAL DE MEDICAMENTOS	
SUBDEPTO. REGISTRO Y AUTORIZACIONES SANITARIAS	
OFICINA PRODUCTOS FARMACÉUTICOS NUEVOS	
02 JUL 2013	
N° Ref.:	RF389003/12
N° Registro:	N-509/13
Firma Profesional:	<i>[Firma]</i>

**Composición**

Cada comprimido recubierto contiene:

Extracto seco de hojas de ~~uva tinta~~ vid (4-6:1) 360 mg

(~~Extractum Vitidis viniferae foliae aquosum siccum~~ *Vitis vinífera* L.; agente de extracción: agua)

Excipientes: Celulosa microcristalina, croscarmelosa sódica, fosfato hidrógeno de calcio (anhidro), crospovidona **Kollidon CL**, sílice coloidal (anhidro), estearato de magnesio; hipromelosa, gliceril triestearato, dióxido de titanio (E 171), talco, óxido de hierro rojo (E 172), agua purificada.

**Indicaciones**

**Tratamiento a corto plazo de los síntomas de la insuficiencia venosa crónica.**

~~Prevención y tratamiento de los síntomas atribuidos a insuficiencia venosa crónica conocida, asociada a venas varicosas, incluyendo edema de extremidades inferiores, piernas pesadas o cansadas, sensación de tensión, hormigueo y dolor. [1-4]~~

**Usos**

**En síntomas como hinchazón de las piernas, venas varicosas, sensación de pesadez, dolor, cansancio, hormigueo, tensión y calambres en las pantorrillas.**

**Dosis y administración**

La dosis recomendada para adultos es de 1 comprimido recubierto de 360 mg. La dosis se puede elevar hasta 2 comprimidos recubiertos de 360 mg diarios en la mañana. Éstos se deben tragar enteros con suficiente agua antes de las comidas.

**Contraindicaciones**

VENALEX® comprimidos recubiertos no se debe utilizar en pacientes con hipersensibilidad conocida a extractos de hoja de uva tinta o a algún otro de los componentes del producto.

**Advertencias y precauciones especiales**

**No administrar a niños menores de 12 años.**

**No administrar en casos de antecedentes de hipersensibilidad a *Vitis Vinífera* o a cualquiera de los componentes de esta formulación.**



**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**VENALEX COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 360 mg**

**Su uso no es a permanencia. No usar por más de 6 semanas en forma consecutiva, sin prescripción médica. Después de 30 días de descanso se puede reiniciar el tratamiento, de ser necesario.**

~~Se debe consultar al médico si aparece en forma súbita, especialmente en una de las piernas, hinchazón, enrojecimiento de la piel, sensación de tensión, calor y dolor. Estos síntomas podrían deberse a tromboflebitis. No se debe al tratamiento con extracto de hoja de uva tinta, el cual se puede continuar.~~

~~En el caso de una respuesta sintomática insuficiente o insatisfactoria dentro de 6 semanas, se debe solicitar asesoría médica ya que los síntomas podrían tener causas alternativas.~~

**Interacciones**

Ninguna conocida.

**Fertilidad, embarazo y lactancia**

VENALEX®-comprimidos recubiertos no se recomienda durante el embarazo o en madres que amamantan. No existen estudios en mujeres embarazadas o que amamantan.

No hay estudios sobre los efectos de VENALEX® en la fertilidad.

**Efectos en la capacidad para conducir y utilizar maquinaria**

No se han efectuado estudios sobre los efectos en la capacidad para conducir y utilizar maquinaria.

**Efectos secundarios**

Trastornos gastrointestinales:

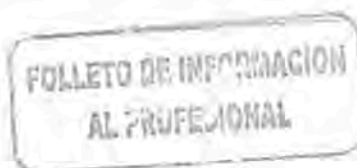
Náusea, malestar estomacal y otros síntomas que involucran al sistema digestivo.

Trastornos al sistema inmune, piel y tejido subcutáneo:

Sarpullido y prurito generalizados, urticaria y otras formas de hipersensibilidad

**Sobredosis**

Se han informado casos individuales de sobredosis. No hubo eventos adversos graves informados en relación con el tratamiento con VENALEX®. [24]



**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**VENALEX COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 360 mg**

**Propiedades farmacológicas**

El extracto de hojas de uva tinta representa una mezcla compleja de distintas clases de compuestos, donde los glucósidos de flavonas / flavonoles y glucurónidos individuales han demostrado actividad antiinflamatoria. [5]

Estudios no clínicos *in vitro* en ratas y conejos mostraron que el extracto de hojas de uva tinta y sus flavonoides protegen el epitelio vascular al estabilizar las membranas y aumentar su elasticidad (normalización de la permeabilidad vascular). La disminución de la extravasación de plasma, proteínas o agua hacia el tejido intersticial que rodea los vasos venosos inhibe la formación de edemas y disminuye el edema existente. [6-9, 10-15]

En 2 ensayos doble ciego, randomizados y controlados con placebo, se compararon 2 dosis (360 mg diarios y 720 mg diarios tomados en la mañana) de VENALEX® cápsulas o comprimidos recubiertos vs. placebo en pacientes que sufrían de insuficiencia venosa crónica (IVC). El objetivo del estudio fue evaluar la eficacia de VENALEX® de manera objetiva en términos de disminución del volumen de las extremidades inferiores y de manera subjetiva en términos de síntomas relevantes de IVC. Después de 12 semanas de tratamiento, el volumen de las extremidades inferiores disminuyó en términos estadísticamente significativos comparado a la línea basal en relación al placebo para ambos niveles de dosis. Estos resultados se consideraron clínicamente relevantes. Se confirmó la mejoría sintomática. La dosis se puede aumentar hasta 720 mg diarios. VENALEX® fue bien tolerado para ambos niveles de dosis. [1, 25]

La eficacia del extracto seco de hojas de uva tinta administrado por vía oral en disminuir el edema fue demostrada clínicamente en otros estudios clínicos doble ciego, controlados con placebo [2] y observacionales [3,4] a la dosis recomendada utilizando comprimidos recubiertos en pacientes que sufrían de IVC. La administración del extracto de hojas de uva tinta llevó a una mejoría significativa en el flujo sanguíneo microvascular en pacientes con IVC [2].

**Farmacocinética**

La administración oral de extracto de hojas de uva tinta produce una exposición sistémica cuantificable a metabolitos de flavonoles farmacológicamente relevantes. [16]

**Toxicología**

En ensayos de toxicidad aguda con el extracto de hojas de uva tinta no se observó ningún signo de toxicidad o cambios anatómicos patológicos en ratas o ratones después de la administración oral de 10.000 mg/kg de peso corporal. [17,18] En un ensayo de toxicidad subaguda, ratas recibieron extracto de hojas de uva tinta en dosis de hasta 250 mg/kg de peso corporal al día durante 90 días y no se observaron efectos adversos sistémicos. [19]



**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**VENALEX COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 360 mg**

En el test de micronúcleos [20], el test de mutación genética en células V79 de hamster chino [21] y el test de Ames de incorporación en placas de Salmonella y microsomas [22], el extracto de hojas de uva tinta resultó no ser mutagénico.

El estudio de teratogenicidad en conejos (tratamiento desde el día 6 al 18 del embarazo) no reveló ningún efecto tóxico en dosis de hasta 3000 mg/kg de peso corporal. [23]

Boehringer Ingelheim GmbH

Guardar en un lugar seguro fuera del alcance de los niños

**Lista de Referencias**

1. Kiesewetter H, Koscielny J, Kalus U, Vix JM, Peil H, Petrini O, Toor BSJ van, De Mey C. Efficacy of orally administered extract of red vine leaves AS 195 (folia vitis viniferae) in chronic venous insufficiency (stages I-II). A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arzneim Forsch/Drug Res* 2000;50(2):109-117. (S00-0023)
2. Kalus U, Koscielny J, Grigorov A, Schaefer E, Peil H, Kiesewetter H. Improvement of cutaneous microcirculation and oxygen supply in patients with chronic venous insufficiency by orally administered extract of red vine leaves AS 195: a randomised, double-blind, placebo-controlled, crossover study. *Drugs Res Dev* 2004;5(2):63-71. (S04-0228)
3. Schaefer E, Peil H, Ambrosetti L, Petrini O. Oedema protective properties of the red vine leaf extract AS 195 (folia vitis viniferae) in the treatment of chronic venous insufficiency: a 6-week observational clinical trial. *Arzneimittelforschung* 2003;53(4):243-246. (S03-0460)
4. Monsieur R, van Snick G. Efficacy of the red vine leaf extract AS 195 in chronic venous insufficiency. *Schweiz Rundsch Med Prax* 2006;95:187-190. (S06-0114)
5. Schneider E, Heydt H von der, Esperester A. Evaluation of polyphenol composition in red leaves from different varieties of *Vitis vinifera*. *Planta Med* 2008;74:565-572. (S08-0350)
6. Nees S, Weiss DR, Reichenbach-Klinke E, Rampp F, Heilmeier B, Kanbach J, Esperester A. Protective effects of flavonoids contained in the red vine leaf on venular endothelium against the attack of activated blood components in vitro. *Arzneimittelforschung* 2003;53 (5):330-341. (S03-0495)



**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**VENALEX COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 360 mg**

7. Nees S, Reichenbach-Klinke E, Rampp F, Weiss DR. Human venular endothelial cells as preferred targets in inflammatory edema: influence of thrombin, platelets, polymorphonuclear leukocytes and flavonoid extracts of red vine leaves. *Experimental Biology 2003 - Translating the Genome*, San Diego, Apr 11-15, 2003. FASEB J 2003;17(4/5): Abstr 457.13. (S05-0574)
8. Esperester A, Fischlein T, Kreuzer E, Weiss DR, Heilmeyer B, Nees S. Quercetin-glucuronide (QG) prevents microcirculatory complications acutely caused by simultaneously activated PMN and platelets (P) in the human heart. 77<sup>th</sup> Sci Sess 2004 of the American Heart Association (AHA), New Orleans, 07.-10. Nov 2004. (R08-0230)
9. Nees S, Reichenbach-Klinke E, Rampp F, Weiss DR. Venular endothelial cells (VEC) as preferred targets in inflammatory edema: influence of thrombin (T), platelets (P), poly-morphonuclear leukocytes (PMN), and flavonoid extracts of red vine leaves (ERVL). FASEB Congr, San Diego, 11.-15. Apr 2003. (R08-0231)
10. Heisler E, Dickhaus S. Testing of two spissum extracts for antiphlogistic activity in the rat paw oedema test with histamine as the provocative agent. Boehringer Ingelheim in-house files 1999. (U99-0258)
11. Heisler E, Dickhaus S. Testing of *extr. Vitis viniferae* for diuretic activity in the rat diuresis test. Boehringer Ingelheim in-house files 1999. (U99-0260)
12. Heisler E, Dickhaus S. Testing of *Vitis viniferae* extract for antiinflammatory activity in the rat paw oedema test with carrageenan challenge. Boehringer Ingelheim in-house files 1999. (U99-0261)
13. Heisler E, Dickhaus S. Testing of *Vitis viniferae* extract for antiinflammatory activity in the rat paw oedema test with albumin challenge. Boehringer Ingelheim in-house files 1999. (U99-0262)
14. Heisler E, Dickhaus S. Pilot study of the activity of *Vitis viniferae* extract in the permeability test in rabbits. Boehringer Ingelheim in-house files 1999. (U99-0263)
15. Heisler E, Dickhaus S. Comparative study of the antiphlogistic efficacy of an extract of *vitis viniferae* in the rat paw carrageenan edema test. Boehringer Ingelheim in-house files 2000. (U00-0015)
16. De Mey C. An open, uncontrolled trial in healthy volunteers to explore the plasma and urinary pharmacokinetics of a single oral dose of 1,800 mg Red Vine Leaf Extract (Antistax®). Boehringer Ingelheim in-house files 2006. (U06-0085)

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**VENALEX COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 360 mg**

17. Heisler E, Dickhaus S. Acute toxicity test of the substance extract of vine leaves (batch: 0/600) in rats following oral administration according to OECD Guidelines No. 401 and 87/176/EEG appendix 1 (EEC bul. No. L 73 dated 16. March 1987 page 1). Boehringer Ingelheim in-house files 1991. (U91-0975)
18. Heisler E, Dickhaus S. Acute toxicity test of the substance extract of vine leaves (batch: 0/600) in mice following oral administration according to OECD Guidelines No. 401 and 87/176/EEG appendix 1 (EEC bul. No. L 73 dated 16. March 1987 page 1). Boehringer Ingelheim in-house files 1991. (U91-0976)
19. Hinz G. Testing of semichronic toxicity with a 90-day oral administration of extract of vine leaves in rats in accordance with OECD Guideline No. 408 and EEC Guideline 67/548. Boehringer Ingelheim in-house files 1993. (U93-1145)
20. Sonnenschein B, Groetsch W. Final report. *In vivo* micronucleus test of extractum *Vitis viniferae* in mice. Boehringer Ingelheim in-house files 1992. (U92-0881)
21. Muellerschoen H. Gene mutation assay in chinese hamster V79 cells *in vitro* with extract of vine leaves. Boehringer Ingelheim in-house files 1993. (U93-1143)
22. Groetsch W, Leimbeck R. Report on the mutagenicity study of an aqueous extract of *vitis viniferae folium* in the Ames Salmonella/microsome plate incorporation assay. Boehringer Ingelheim in-house files 1991. (U91-0977)
23. Mitterer KE. Examination of the influence of extractum vitis viniferae L. on the pregnant rabbit and the fetus by oral administration. Boehringer Ingelheim in-house files 1993. (U93-1144)
24. Schaefer E, Winslow C. Annual Safety Report red vine leaf extract, Reference period 01 Aug 2009 to 31 Jul 2010, Version 3. Sep 17, 2010. (U10-2441-01)
25. Esperester A, Richter E, Skoda D. A 12-week, double-blind, randomised, placebo-controlled, multicentre trial to evaluate efficacy and tolerability of Antistax film-coated tablets, 720 mg/day orally, in male and female patients suffering from chronic venous insufficiency. Apr 20, 2010. (U10-1663-01)

FOLLETO DE INFORMACION  
AL PROFESIONAL