

# **DOBEVEN®**

Apsen Farmacêutica S.A.  
Cápsula gelatinosa dura  
500 mg



# DOBEVEN®

## dobesilato de cálcio

**APSEN**

### **FORMA FARMACÊUTICA**

Cápsula gelatinosa dura

### **APRESENTAÇÕES**

Cápsula gelatinosa dura contendo 500 mg de dobesilato de cálcio: Caixas com 5 e 30 cápsulas.

### **USO ORAL**

#### **USO ADULTO**

### **COMPOSIÇÃO**

Cada cápsula gelatinosa dura contém:

dobesilato de cálcio ..... 500 mg

Excipientes\* q.s.p. ..... 1 cápsula

\*Excipientes: amido, estearato de magnésio, gelatina, óxido de ferro amarelo, dióxido de titânio e corante FD&C azul nº2.

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

#### **1. INDICAÇÕES**

Este medicamento é destinado à prevenção secundária e estabilização da progressão da retinopatia diabética não proliferativa leve a moderada e nas manifestações clínicas de insuficiência venosa crônica nos membros inferiores.

#### **2. RESULTADOS DE EFICÁCIA**

##### Retinopatia diabética:

Retinopatia diabética precoce é um diagnóstico baseado em exames oftalmológicos o qual, embora assintomático, envolve o risco de evoluir para edema macular clinicamente significativo (CSME), retinopatia proliferativa e, em casos mais avançados e sem tratamento, eventualmente a cegueira.

O estudo de Kampik (KAMPIK A. *Double-blind, Placebo controlled study of Calcium Dobesilate in the treatment of mild to moderate diabetic retinopathy* (CALDIRET). Clinical study report) forneceu dados sobre a eficácia do dobesilato de cálcio (Dobeven®) na redução do risco de desenvolvimento de um edema macular clinicamente significativo (CSME), em uma população de pacientes com retinopatia diabética não proliferativa leve a moderada e leve albuminúria. A estratificação da população estudada levou em conta a dependência da insulina e o controle do diabetes através da dosagem de hemoglobina glicada (HbA1c abaixo ou acima de 9%). Este estudo foi realizado em um grande número de centros (n=41 em 11 países) e 635 pacientes participaram do estudo. A dependência da insulina não teve influência sobre os resultados, mas o pobre controle diabético (HbA1c

igual ou acima de 9%) causou um maior risco de desenvolvimento de CSME. A fim de eliminar a diferença na distribuição de sexos, os resultados foram reanalizados por sexo e adequação do controle metabólico. Esta análise mostrou que o uso do dobesilato de cálcio (Dobeven®) levou a uma significativa redução do risco de CSME nas pacientes femininas com pobre controle metabólico, a qual foi consolidada após a eliminação dos centros menores que contribuíram com menos que 15 pacientes. Nesta análise, a probabilidade de um CSME foi reduzida de 58,3% para 31,7% com o uso do dobesilato de cálcio (Dobeven®) ( $p=0,011$ ). Os resultados de uma análise exploratória por variáveis potencialmente preditivas mostraram que o tratamento com dobesilato de cálcio (Dobeven®) reduz significativamente o risco de CSME pela metade (de 57% com placebo para 25,6% com dobesilato de cálcio - Dobeven®), em pacientes com HbA1c e pressão arterial sistólica aumentadas. Pacientes com diabetes estável (tratada com insulina) e valores de HbA1c e/ou pressão arterial sistólica aumentados, correspondiam a uma estimativa de 10%-24% da população estudada. Nos pacientes tratados com insulina, os níveis de ambos os previsores, HbA1c e pressão arterial sistólica, independentemente aumentam a probabilidade de um CSME nos pacientes tratados com placebo, mas não nos pacientes tratados com dobesilato de cálcio (Dobeven®), levando por isso a diferenças maiores entre os tratamentos, em favor do dobesilato de cálcio (Dobeven®), quando ambos são aumentados. A ação do dobesilato de cálcio (Dobeven®) é independente de outras variáveis importantes, tais como controle diabético, tratamento antidiabético, embora aparentemente com efeito benéfico mais evidente em pacientes com baixo controle metabólico.

Outro estudo (CUNHA – VAZ J.G. *Multicentre, double-blind, placebo-controlled, parallel group phase III study of the effect of oral calcium dobesalite (2g daily) on the permeability of the blood-retinal barrier in early diabetic retinopathy - Clinical study report-Supplement II to clinical study report Final report. June 2006*) observaram que em relação a hemorragias retinianas e nos números de aneurismas na retina o uso de dobesilato de cálcio (Dobeven®) por 18 a 24 meses levou a atenuação destas patologias em pacientes diabéticos.

#### Insuficiência venosa crônica:

A doença venosa crônica ou insuficiência venosa é uma condição na qual as veias não retornam o sangue de maneira eficiente, das partes baixas das pernas de volta ao coração. Insuficiência venosa pode envolver uma ou mais veias. As válvulas nas veias canalizam o fluxo de sangue em direção ao coração. Quando estas válvulas são danificadas, o sangue extravasa e se acumula nas pernas e pés.

Em um grande ensaio com pacientes (LABS K-H., DEGISCHER S., GAMBA G., JAEGER K.A. *Effectiveness and safety of calcium dobesilate in treating chronic venous insufficiency: randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Phlebology*, Vol. 19, No. 3 2004, 123) com CVI (Insuficiência Venosa Crônica) objetivamente definida, estágios CEAP 3-5, mostrou o benefício do dobesilato de cálcio (Dobeven®) na CVI. A análise cumulativa mostra que as avaliações globais da eficácia favoreceram o tratamento ativo. Além disso, neste ensaio a avaliação de melhora na Qualidade de Vida Relacionada à Saúde (HRQoL, escore CIVIQ específico da doença) foi significativamente positiva no grupo de tratamento com dobesilato de cálcio (Dobeven®), nos quesitos de ‘subescore de dor’ e do ‘subescore físico’.

Corroborando a eficácia do dobesilato de cálcio (Dobeven®) outro ensaio clínico consistentemente mostrou um maior benefício do uso deste medicamento em pacientes com CVI de posição ereta prolongada (WIDMER L., BILAND L., BARRAS J.P. *Doxium® 500 in chronic venous insufficiency: a double-blind placebo-controlled multicentre study. International angiology*, Vol. 9, No. 2, pp. 105-110, April-June 1990).

### **3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS**

Os dobesilato de cálcio age sobre a parede capilar regulando suas funções fisiológicas prejudicadas: permeabilidade aumentada e resistência reduzida. Aumenta a flexibilidade dos eritrócitos, inibe a hiperagregação plaquetária e reduz a hiperviscosidade do sangue e plasma, melhorando dessa maneira as propriedades reológicas do sangue e a irrigação tissular. O dobesilato de cálcio contribui também reduzindo a formação de edemas.

Recentemente, mostrou-se que o mesmo age sobre as disfunções endoteliais via um mecanismo ligado ao endotélio, para exibir propriedades antioxidantes e opor-se à neo-angiogênese e apoptose.

#### **Farmacocinética:**

A farmacocinética relacionada a fatores intrínsecos (por exemplo, idade, sexo, raça, prejuízo renal e hepático) e a fatores extrínsecos (por exemplo, tabagismo, fármacos concomitantes, dieta) não mostrou diferenças significativas entre os sexos e nenhuma correlação com a idade em voluntários sadios. Nenhuma interação farmacocinética com outros fármacos foi descrita até o momento.

O fármaco é completamente absorvido após administração oral; o  $T_{max}$  médio está entre 2 e 6 horas, com um  $C_{max}$  dose-dependente de  $11,3 \pm 3,91 \mu\text{g/ml}$  após uma dose de 500 mg.

A taxa de ligação protéica é 20-25%; o dobesilato de cálcio é excretado principalmente inalterado, com uma proporção de somente 10% sendo excretada como metabólitos. O volume de distribuição, com base nos dados de  $C_{max}$ , pode ser estimado como sendo menor que 0,6 l/kg de peso corporal (de forma consistente, os dados “*in vitro*” sugerem que o dobesilato de cálcio penetra lentamente nas células ou que se equilibra em baixas concentrações intracelulares, sugerindo um sítio ativo na membrana celular). A meia-vida plasmática é de aproximadamente  $4,3 \pm 1,4$  horas com uma cinética linear de 1º grau; o percentual de acúmulo é correspondentemente pequeno, o estado de equilíbrio (steady-state) é atingido no dia 2.

Não há tópicos relevantes relacionados a vias metabólicas específicas, nem à formação de metabólitos ativos e inativos, excreção, ou com relação a questões de alteração dependente do tempo na farmacocinética ou estereoquímica do composto.

Nenhuma interação farmacocinética foi identificada em humanos.

Não há dados disponíveis sobre o início de ação do fármaco.

#### **4. CONTRAINDICAÇÕES**

Dobeven® não deve ser utilizado em pacientes com hipersensibilidade ao princípio ativo dobesilato de cálcio ou a qualquer um dos constituintes da formulação do produto.

#### **5. ADVERTÊNCIAS E CONTRAINDICAÇÕES**

##### Pacientes com insuficiência renal:

A dosagem administrada deverá ser reduzida em caso de insuficiência renal severa que necessite de diálise, embora não tenha sido determinado em que extensão as desordens da função renal influenciam as propriedades farmacocinéticas do dobesilato de cálcio.

##### Pediatria:

A eficácia e segurança do produto Dobeven<sup>®</sup> não foram estabelecidas em crianças.

Geriatria:

As doses e cuidados para pacientes idosos são as mesmas recomendadas para os adultos.

Amamentação:

Nenhum estudo específico foi realizado e nenhum dado foi relatado, até o momento, com relação à utilização do produto durante o período de amamentação. Deve-se ter precaução quando o produto for prescrito a mulheres em período de amamentação.

Efeitos na capacidade de dirigir veículos e operar máquinas:

Dobeven<sup>®</sup> é presumido ser seguro e improvável em produzir um efeito sedativo.

Gravidez:

Em estudos com animais, o dobesilato de cálcio demonstrou não exercer efeitos tóxicos sobre a função reprodutiva, tendo utilizado várias vias de administração e níveis de dose em duas espécies animais, especificamente o rato e o coelho. Não há dados clínicos do uso do produto em mulheres grávidas. Deve-se ter precaução quando o produto for prescrito a mulheres grávidas.

Dobeven<sup>®</sup> não deve ser utilizado durante a gravidez e a amamentação, exceto sob orientação médica.

**O dobesilato de cálcio está classificado na Categoria B de risco na gravidez.**

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

## **6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**

Nenhuma interação medicamentosa é conhecida, até o momento. No entanto, devido ao suposto mecanismo de ação do dobesilato de cálcio, deverá haver cautela na administração concomitante com outros antiagregantes plaquetários (ácido acetilsalicílico, dipiridamol, ticlopidina), anticoagulantes orais (dicumarínicos) e/ou anticoagulantes sistêmicos (heparina), assim como com anti-inflamatórios não-esteroidais.

Interferência em exames laboratoriais:

Em doses terapêuticas, o dobesilato de cálcio pode interferir nos resultados dos exames de creatinina mostrando valores inferiores aos esperados.

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

As cápsulas devem ser mantidas em sua embalagem original.

Armazenar em local com temperatura ambiente (entre 15 e 30°C), protegido da luz e umidade. O produto não deve ser armazenado em temperatura acima de 30°C.

**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.**

Características do produto:

Dobeven<sup>®</sup> 500 mg é apresentado como cápsulas gelatinosas duras de coloração verde e amarelo.



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

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

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

As cápsulas de Dobeiven® devem ser administradas por via oral e não devem ser partidas ou mastigadas.

A dosagem atualmente aprovada, de 500 a 2000 mg/dia ou 1 a 4 cápsulas/dia, depende da doença e está baseada nos resultados dos mais recentes ensaios clínicos.

### **Na retinopatia diabética:**

Uma dose de 500 mg (1 cápsula) três vezes ao dia (8/8 horas) ou de 1000 mg (2 cápsulas) duas vezes ao dia (12/12 horas), levando a níveis plasmáticos leves oscilando entre 13 e 33 µg/ml (isto é, fundo & pico no estado de equilíbrio). No tratamento da retinopatia diabética parece haver uma defasagem considerável de tempo, até que os efeitos sejam mensuráveis. A duração do tratamento varia de caso a caso e fica a critério do médico prescritor.

### **Na insuficiência venosa crônica:**

A dose recomendada é de 500 mg (1 cápsula) três vezes ao dia (8/8 horas), levando a níveis plasmáticos médios oscilando entre 11 e 19 µg/ml (isto é, fundo & pico no estado de equilíbrio). A duração do tratamento está diretamente ligada à melhora dos sintomas e fica a critério do médico prescritor

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

## **9. REAÇÕES ADVERSAS**

O dobesilato de cálcio foi bem tolerado em ensaios clínicos. As reações adversas relatadas foram:

- Efeitos gastrointestinais: raramente foram observados náuseas, diarreia e vômitos.
- Efeitos no tecido cutâneo e subcutâneo: raramente foram observados prurido e rash cutâneo.
- Reações gerais e anormalidades no local de administração: raramente foram observados febre e tremor.
- Efeitos musculoesquelético e sistêmico: raramente foi observado dor articular.
- Efeitos no sistema linfático e hematológico: foram observados raramente casos isolados de agranulocitose.

Estas reações são normalmente reversíveis com a interrupção do tratamento.

Em caso de desordens intestinais, reduzir a dose ou temporariamente interromper o tratamento.

Em caso de reações cutâneas, febre, dor abdominal ou alterações na contagem das células sanguíneas, o tratamento deve ser interrompido e o médico deverá ser informado imediatamente, uma vez que estes sintomas podem ser de hipersensibilidade.

**Atenção: Este produto é um medicamento novo e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso,**



notifique os eventos adversos pelo 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 Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

#### 10. SUPERDOSE

As manifestações clínicas de uma possível superdosagem não são conhecidas até o momento. Não há dados sugerindo um potencial para dependência, fenômeno de rebote ou abuso. Com isso, em caso de superdosagem, procurar urgentemente o atendimento médico, para monitoramento dos sinais vitais.

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

#### DIZERES LEGAIS

Reg. MS - 1.0118.0612

Farmacêutico Responsável: Alexandre Tachibana Pinheiro - CRF-SP nº 44081

Fabricado por:

OM Pharma S.A.

Amadora – Portugal

Embalado por:

Vifor S.A.

Villars-sur-Glâne – Suíça

Registrado, importado e comercializado por:

Apsen Farmacêutica S.A.

Rua La Paz, nº 37/67 - Santo Amaro

CEP 04755-020 – São Paulo - SP

CNPJ: 62.462.015/0001-29

INDÚSTRIA BRASILEIRA

**Centro de Atendimento ao Consumidor: 0800 16 5678**

#### VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA





## HISTÓRICO DE ALTERAÇÃO DA BULA<sup>1</sup>

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/ Notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Número do expediente	Assunto	Data do expediente	Número do expediente	Assunto	Data da aprovação	Itens de bula <sup>2</sup>	Versões (VP/VPS) <sup>3</sup>	Apresentações relacionadas <sup>4</sup>
-	-	-	-	-	Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	-	Todos os itens que descrevem a marca do produto.  4. O que devo saber antes de usar este medicamento?  6. Interações medicamentosas.  DIZERES LEGAIS	VP / VPS  VP  VPS  VP / VPS	- 500 mg x 5 cápsulas; - 500 mg x 30 cápsulas.
10/06/2013	0457160/13-6	Inclusão Inicial de Texto de Bula - RDC 60/12	04/02/2014	0085959/14-1	Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	04/02/2014	DIZERES LEGAIS	VP / VPS	- 500 mg x 5 cápsulas; - 500 mg x 30 cápsulas.

<sup>1</sup> Informar os dados relacionados a cada alteração de bula que acontecer em uma nova linha. Eles podem estar relacionados a uma notificação, a uma petição de alteração de texto de bula ou a uma petição de pós-registro ou renovação. No caso de uma notificação, os Dados da Submissão Eletrônica correspondem aos Dados da petição/notificação que altera bula, pois apenas o procedimento eletrônico passou a ser requerido após a inclusão das bulas no Bulário. Como a empresa não terá o número de expediente antes do peticionamento, deve-se deixar em branco estas informações no Histórico de Alteração de Bula. Mas elas podem ser consultadas na página de resultados do Bulário e deverão ser incluídos na tabela da próxima alteração de bula.

<sup>2</sup> Informar quais Itens de Bula foram alterados, conforme a RDC 47/09 (anexo I da Bula para o Paciente e/ou para o Profissional de Saúde).

<sup>3</sup> Informar se a alteração está relacionada às versões de Bulas para o Paciente (VP) e/ou de Bulas para o Profissional de Saúde (VPS).

<sup>4</sup> Informar quais apresentações, descrevendo as formas farmacêuticas e concentrações que tiverem suas bulas alteradas.

CONFIDENCIAL