

DOBEVEN[®]

Apsen Farmacêutica S.A.
Cápsula Gelatinosa Dura
500mg



DOBEVEN®

dobesilato de cálcio

APRESENTAÇÕES

Cápsula gelatinosa dura contendo 500 mg de dobesilato de cálcio: Caixas com 5, 30 e 60 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 indicado na prevenção secundária e estabilização da progressão da retinopatia diabética não proliferativa leve a moderada e para a melhora das manifestações clínicas de insuficiência venosa crônica dos 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 reanalisados 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) observou 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 ‘subscore de dor’ e do ‘subscore 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

O dobesilato de cálcio age sobre a parede capilar melhorando a permeabilidade aumentada e a resistência reduzida. Ele aumenta a flexibilidade dos eritrócitos, inibe a hiperagregação plaquetária e reduz a hiperviscosidade do sangue e do plasma, melhorando dessa maneira as propriedades reológicas do sangue e a irrigação tissular. O dobesilato de cálcio reduz a formação de edemas e atua sobre no endotélio, exercendo atividade antioxidante, anti-apoptose e anti-neoangiogênica.

Farmacocinética

A farmacocinética não é afetada por fatores intrínsecos (por exemplo, idade, sexo, raça, insuficiência renal e hepática) ou por fatores extrínsecos (por exemplo, tabagismo, fármacos concomitantes, dieta). Nenhuma interação farmacocinética com outros fármacos foi descrita até o momento.

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

A taxa de ligação proteica é de 20-25% e 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, e o estado de equilíbrio dinâmico é atingido no dia 2.

Não há questões relevantes relacionadas a vias metabólicas específicas, à formação de metabólitos ativos e inativos ou à excreção. Não há dados disponíveis sobre o início de ação do fármaco.

4. CONTRAINDICAÇÕES

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

5. ADVERTÊNCIAS E CONTRAINDICAÇÕES

Gerais

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

Raramente foram observados casos de agranulocitose, cujos sintomas podem incluir febre alta, amidalite, dor de garganta, inflamação anogenital e outros sintomas comuns de infecção. O tratamento deve ser interrompido se qualquer um destes sintomas aparecer e um hemograma completo e leucograma deverá ser avaliado.

O dobesilato de cálcio pode causar reações alérgicas graves como choque anafilático. Por isso, o tratamento deve ser descontinuado no caso de aparecimento de reações alérgicas.

Pediatria

A eficácia e segurança do produto DOBEVEN® não foram estabelecidas em crianças.

Geriatria

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

Pacientes com insuficiência hepática

A segurança e eficácia do dobesilato de cálcio em pacientes com insuficiência hepática não foi investigada, por isso, deve-se ter cautela no uso do medicamento.



Efeitos na capacidade de dirigir veículos e operar máquinas

DOBEVEN® é considerado seguro e com baixa probabilidade de produzir um efeito sedativo.

Gravidez

Em estudos com animais, o dobesilato de cálcio demonstrou não exercer efeitos tóxicos sobre a função reprodutiva, tendo sido investigadas várias vias de administração e diferentes níveis de dose em duas espécies animais, o rato e o coelho.

Os dados clínicos sobre o uso do dobesilato de cálcio em mulheres grávidas são limitados. Como precaução, é preferível evitar o uso do dobesilato de cálcio durante a gravidez.

Amamentação

O dobesilato de cálcio é excretado em pequenas quantidades no leite materno, assim o uso do medicamento não é recomendado durante a amamentação. Como precaução, ou a amamentação ou o tratamento deverá ser interrompido.

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, deve-se ter cautela na sua administração concomitante com outros antiagregantes plaquetários (ácido acetilsalicílico, dipiridamol, ticlopidina), anticoagulantes orais (dicumarínicos) e/ou anticoagulantes sistêmicos (heparina), assim como com anti-inflamatórios não-esteroides.

Interferência em exames laboratoriais

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

Para diminuir qualquer possível interação do medicamento com exames laboratoriais, durante o tratamento com dobesilato de cálcio, os exames de sangue deverão ser realizados antes da primeira administração do medicamento no dia.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

DOBEVEN® deve ser mantido em temperatura ambiente (entre 15 e 30°C), protegido da luz e da



umidade. O produto não deve ser armazenado em temperatura acima de 30°C.

Prazo de validade: 36 meses a partir da data de fabricação.

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 medicamento:

DOBEVEN® 500 mg é apresentado como cápsulas gelatinosas duras de coloração verde e amarela.

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 DOBEVEN® devem ser administradas por via oral e não devem ser partidas, abertas ou mastigadas.

A dosagem atualmente aprovada, de 500 a 2.000 mg/dia ou 1 a 4 cápsulas/dia, depende da doença e é baseada nos resultados dos mais recentes estudos clínicos.

Na retinopatia diabética

Uma dose de 500 mg (1 cápsula) três vezes ao dia (8/8 horas) ou de 1.000 mg (2 cápsulas) duas vezes ao dia (12/12 horas), levando a concentrações plasmáticas que variam de 13 a 33 µg/ml (correspondentes, ao nadir e ao pico no estado de equilíbrio dinâmico, respectivamente). No tratamento da retinopatia diabética os efeitos benéficos levam algum tempo até serem detectáveis. A duração do tratamento varia de caso a caso e deve ficar 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 concentrações plasmáticas médias que oscilam entre 11 e 19 µg/ml (correspondentes ao nadir e ao pico no estado de equilíbrio dinâmico, respectivamente). A duração do tratamento está diretamente ligada à melhora dos sintomas e deve ficar a critério do médico prescritor.

Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.



9. REAÇÕES ADVERSAS

O dobesilato de cálcio foi bem tolerado nos estudos clínicos e as reações adversas são normalmente reversíveis com a interrupção do tratamento.

As seguintes reações adversas foram relatadas com o uso do medicamento:

Reação comum (> 1/100 e < 1/10)

Distúrbios gastrintestinais: dor abdominal, diarreia, náusea e vômito.

Distúrbios do sistema nervoso: cefaleia.

Distúrbios do tecido musculoesquelético: artralgia, mialgia.

Investigações: aumento da alanina aminotransferase.

Reação incomum (> 1/1000 e < 1/100)

Distúrbios gerais e anormalidade no local da administração: pirexia, calafrios, astenia e fadiga.

Distúrbios do sistema imunológico: reações de hipersensibilidade que incluem rash, dermatite alérgica, prurido, urticária, edema na face.

Reação muito rara (< 1/10.000)

Distúrbios do sistema imunológico: reação anafilática.

Reações adversas observadas no período pós-comercialização

Distúrbios do sistema linfático e sanguíneo: agranulocitose, neutropenia e leucopenia. **Achados laboratoriais**

Foram reportados casos de diminuição na contagem dos glóbulos brancos e aumento da alanina aminotransferase. Os estudos também mostraram uma pequena, mas significativa, redução dos níveis de ácido úrico tanto na administração a curto quanto a longo prazo do medicamento.

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

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.

Em casos de eventos adversos, notifique pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE

As manifestações clínicas de uma possível superdose não são conhecidas até o momento. Não há dados



sugerindo um potencial para dependência, fenômeno de rebote ou abuso.

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

DIZERES LEGAIS

Reg. MS - 1.0118.0612

Farmacêutico Responsável: Rodrigo de Moraes Vaz

CRF SP nº 39282

Fabricado por:

OM PHARMA S.A.

Amadora – Portugal

Embalado por:

Vifor S.A.

Villars-sur-Glâne – Suíça

Registrado e importado 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 Cliente

0800 16 5678

LIGAÇÃO GRATUITA

infomed@apsen.com.br

www.apsen.com.br

® Marca registrada de OM PHARMA S.A.

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

Dobeven_cap_VPS_v04



Esta bula foi aprovada pela ANVISA em 17/11/2020





HISTÓRICO DE ALTERAÇÃO DA BULA¹

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 ²	Versões (VP/VPS) ³	Apresentações relacionadas ⁴
17/11/2020	-	Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	-	-	-	-	9. Reações adversas	VPS	- 500mg x 5 cápsulas - 500 mg x 30 cápsulas - 500 mg x 60 cápsulas
17/05/2019	0440639/19-7	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-	-	-	-	DIZERES LEGAIS	VP / VPS	- 500mg x 5 cápsulas - 500 mg x 30 cápsulas - 500 mg x 60 cápsulas
01/09/2017	1862861/17-3	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12			Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12		Apresentações	VP / VPS	- 500mg x 5 cápsulas - 500 mg x 30 cápsulas - 500 mg x 60 cápsulas
15/10/2015	0913755/15-6	Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	15/10/2015	0913755/15-6	Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	15/10/2015	4. O que devo saber antes de usar este medicamento?	VP / VPS	- 500 mg x 5 cápsulas - 500 mg x 30 cápsulas
							5. Advertências e Precauções		
							8. Quais os males que este medicamento pode me causar?		

							9. Reações Adversas		
25/09/2014	0798453/14-7	Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	25/09/2014	0798453/14-7	Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	25/09/2014	Todos os itens que descrevem a marca do produto.	VP / VPS	- 500 mg x 5 cápsulas - 500 mg x 30 cápsulas
							4. O que devo saber antes de usar este medicamento?	VP	
							6. Interações medicamentosas.	VPS	
							DIZERES LEGAIS	VP / VPS	
04/02/2014	0085959/14-1	Notificação de Alteração 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
10/06/2013	0457160/13-6	Inclusão Inicial de Texto de Bula - RDC 60/12	10/06/2013	0457160/13-6	Inclusão Inicial de Texto de Bula - RDC 60/12	10/06/2013	-	VP / VPS	- 500 mg x 5 cápsulas - 500 mg x 30 cápsulas

¹ 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.

² 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).

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

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