



"2016 - Año del Bicentenario de la Declaración de la Independencia Nacional"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN N° 8629

BUENOS AIRES, 03 AGO. 2016

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-005048-16-2 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma GEMINIS FARMACEUTICA S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de rótulos, prospectos e información para el paciente para el producto DOXIUM / DOBESILATO DE CALCIO, forma farmacéutica y concentración: CAPSULAS, DOBESILATO DE CALCIO 500 mg; COMPRIMIDOS, DOBESILATO DE CALCIO 250 mg, autorizado por el Certificado N° 33.935.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición N°: 5904/96 y Circular N° 4/13.

Que la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos ha tomado la intervención de su competencia.

1

VP
ESN



"2016 – Año del Bicentenario de la Declaración de la Independencia Nacional"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN N° 8629

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1490/92 y Decreto N° 101 de fecha 16 de Diciembre de 2015.

Por ello:

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase los proyectos de rótulos de fojas 69 a 80, los prospectos de fojas 3 a 20 y 33 a 50 y la información para el paciente de fojas 21 a 32 y 51 a 55, desglosando de fojas 69 a 70, 75 a 76, 3 a 8, 33 a 38, 21 a 24 y 51 a 55, para la Especialidad Medicinal denominada DOXIUM / DOBESILATO DE CALCIO, forma farmacéutica y concentración: CAPSULAS, DOBESILATO DE CALCIO 500 mg; COMPRIMIDOS, DOBESILATO DE CALCIO 250 mg, propiedad de la firma GEMINIS FARMACEUTICA S.A., anulando los anteriores.

ARTICULO 2º. - Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 33.935 cuando el mismo se presente acompañado de la copia autenticada de la presente Disposición.

ARTICULO 3º. - Regístrese; por mesa de entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente

ESU
1



"2016 - Año del Bicentenario de la Declaración de la Independencia Nacional"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

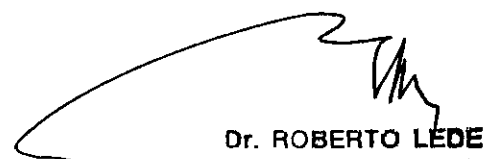
DISPOSICIÓN N° 8629

disposición conjuntamente con los rótulos, prospectos e información para el paciente y Anexos, gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a los fines de adjuntar al legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

Expediente N° 1-0047-0000-005048-16-2

DISPOSICIÓN N° 8629

Jfs

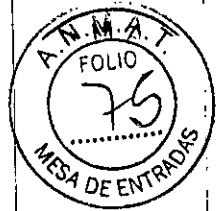


Dr. ROBERTO LEDE
Subadministrador Nacional
A.N.M.A.T.

ESV

03 AGO. 2016

8629



PROYECTO DE ESTUCHE
DOXIUUM
DOBESILATO DE CALCIO 250 mg
COMPRIMIDOS

Industria Argentina

Venta Bajo Receta

Lote:.....

Vencimiento:.....

CONTENIDO: 10 comprimidos.

Formula Cualicuantitativa

DOBESILATO DE CALCIO	250,0 mg
ALMIDON DE MAIZ	65,00 mg
LACTOSA	52,00 mg
ACIDO CITRICO ANHIDRIDO	12,50 mg
POVIDONA	17,50 mg
METABISULFITO DE SODIO	1,0 mg
ESTEARATO DE MAGNESIO	2,0 mg

POSOLOGIA:

Ver prospecto interno.

CONSERVACION: En su envase original, Conservar en lugar seco y fresco entre 4° C y 25°C.

Farm. Liliana E. Aznar
DIRECTORA TECNICA
M.P.: 10744
Géminis Farmacéutica S.A.

EsV



MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

MEDICAMENTO AUTORIZADO POR EL MINISTERIO
DE SALUD CERTIFICADO N°

GEMINIS FARMACEUTICA S.A.
2* Rivadavia 23333 CP B1714GJI Ituzaingó Pcia Bs As
Dirección Técnica: Dr. LILIANA AZNAR – Farmacéutica MN
Elaborado en: Elaborado en: GALICIA 2652.CABA
Provincia: Buenos Aires

"Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción médica y no puede repetirse sin una nueva receta médica ."

NOTA :igual texto para envase conteniendo 10, 20 y 60 comprimidos para venta y 100 comprimidos para uso hospitalario exclusivo

Farm. Liliana B. Aznar
DIRECTORA TÉCNICA
M.P.: 10744
Géminis Farmacéutica S.A.

ESV

8 6 2 9



PROYECTO DE ESTUCHE
DOXIUM
DOBESILATO DE CALCIO 500 mg
CAPSULAS

Industria Argentina

Venta Bajo Receta

Lote:.....

Vencimiento:.....

CONTENIDO: 10 comprimidos.

Formula Cualicuantitativa

DOBESILATO DE CALCIO	500,0 mg
ALMIDON DE MAIZ	50,00 mg
ESTEARATO DE MAGNESIO	5,0 mg

POSOLOGIA:

Ver prospecto interno.

CONSERVACION: En su envase original, Conservar en lugar seco y fresco entre 4° C y 25°C.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

MEDICAMENTO AUTORIZADO POR EL MINISTERIO
DE SALUD CERTIFICADO N°

GEMINIS FARMACEUTICA S.A.
2* Rivadavia 23333 CP B1714GJI Ituzaingó Pcia Bs As
Dirección Técnica: Dr. LILIANA AZNAR – Farmacéutica MN
Elaborado en: GALICIA 2652.CABA
Provincia: Buenos Aires

"Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción médica y no puede repetirse sin una nueva receta médica ."

Farm. Liliana B. Aznar
DIRECTORA TÉCNICA
M.P. 10744
Géminis Farmacéutica S.A.

ESN

8629



NOTA :igual texto para envase conteniendo 10, 20, 28, 30, 40, 56 y 60 càpsulas para venta y 100 comprimidos para uso hospitalario exclusivamente.

ESV

Farm. Lillana B. Aznar
DIRECTORA TÉCNICA
M.P.: 10744
Géminis Farmacéutica S.A.

8629



INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

Doxium[®]

Dobesilato de calcio 250 mg

Comprimidos

Uso Oral

Venta Bajo Receta

Industria Argentina

DOBESILATO DE CALCIO 250 mg

Los demás componentes son: Almidón de maíz, Lactosa, Acido cítrico anhídrido, Povidona, Metabisulfito de sodio, Estearato de magnesio.

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar el medicamento.

- Conserve este prospecto ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico.
- Este medicamento se le ha recetado a usted personalmente y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas, ya que puede perjudicarles.
- Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico.

Contenido del prospecto:

1. ¿Qué es Doxium[®] y para qué se utiliza?
2. Antes de usar Doxium[®].
3. ¿Cómo usar Doxium[®]?
4. Interacciones con otros fármacos.
5. Posibles efectos adversos.
6. Conservación de Doxium[®].
7. Información adicional.

1. ¿Qué es Doxium[®] y para qué se utiliza?

Doxium contiene Dobesilato de calcio como principio activo. Éste actúa sobre las paredes de los pequeños vasos (capilares) normalizando la resistencia y permeabilidad de sus paredes. Mejora el flujo sanguíneo en las venas y en desórdenes circulatorios vasculares, ayuda a reducir el edema de los tobillos y alivia el hormigueo, el dolor y los calambres.

Doxium 250 mg es usado bajo prescripción médica, en los siguientes casos:

- Microangiopatías, en particular, retinopatía diabética.
- Manifestaciones clínicas de insuficiencia venosa crónica en miembros inferiores (dolor, calambres, parestesias, edemas, dermatitis de estasis), tromboflebitis superficial como adyuvante, síndrome post-trombótico y desórdenes microcirculatorios de origen arteriovenoso.
- Enfermedad hemorroidal.

2. Antes de usar Doxium[®].

Precauciones y advertencias generales

- La dosis puede ser reducida en caso de insuficiencia renal severa que requiera diálisis
- En casos muy raros, la toma de dobesilato de calcio puede provocar agranulocitosis. Los síntomas pueden incluir fiebre alta, infecciones de la cavidad bucal (angina), dolor de garganta, inflamación ano-genital y otros síntomas que son signos comunes de infección. Si se presenta cualquiera de

Farm. Liliana B. Aznar
DIRECTORA TÉCNICA
M.P.: 10744
Géminis Farmacéutica S.A.

ESV

8629



estos síntomas el tratamiento debe ser suspendido. Es entonces fundamental evaluar de inmediato el hemograma y la fórmula leucocitaria.

- Doxium[®] puede generar reacciones de hipersensibilidad severas (reacción o shock anafiláctico). En caso de una reacción de hipersensibilidad, el tratamiento debe ser interrumpido.
- Doxium[®] comprimidos por 250 mg contiene sulfito de sodio que puede raramente causar reacciones de hipersensibilidad y broncoespasmo.

Abuso y dependencia de drogas

No hay datos disponibles

Habilidad para conducir y uso de maquinarias

Doxium no tiene efecto sobre la capacidad de conducir y manejar maquinarias.

Tests de laboratorio:

A dosis terapéuticas, dobesilato de calcio puede interferir con los resultados de la determinación de los niveles plasmáticos de creatinina resultando en valores inferiores a los esperados. Durante el tratamiento con dobesilato de calcio la muestra de sangre requerida para realizar el análisis de laboratorio debe ser extraída antes de la ingesta del primer comprimido diario de dobesilato en orden de minimizar cualquier potencial interacción de dobesilato de calcio con el test de laboratorio.

Anormalidades de laboratorio

No se han reportado hallazgos de laboratorio sistemáticos o casos de anomalías de laboratorio en relación con Doxium[®] con excepción de casos de descenso de glóbulos blancos e incremento de alanina aminotransferasa.

Además, los estudios han mostrado una pequeña pero significativa reducción en los niveles de ácido úrico (posiblemente a través de un incremento en la excreción) tanto en la corta y larga administración.

Los controles hematológicos y bioquímicos no mostraron alteraciones relevantes clínicamente o consistentes.

Uso en poblaciones especiales

Embarazo

Hay una cantidad limitada de datos sobre el uso de dobesilato de calcio en mujeres embarazadas. Los estudios en animales no indican efectos perjudiciales directos o indirectos con respecto a la toxicidad reproductiva.

Como medida preventiva, es preferible evitar el uso de dobesilato de calcio durante el embarazo.

Trabajo de parto

No hay datos disponibles

Lactancia

Dobesilato de calcio ingresa en la leche materna en cantidades muy pequeñas (0,4 µg/ml después de tomar 500 mg x 3). La administración de Doxium[®] no está indicada durante la lactancia. Por precaución, deberá interrumpirse el tratamiento con Doxium[®] o la lactancia.

Uso en pediatría

No se han llevado a cabo ensayos para estudiar el uso del dobesilato de calcio en la población pediátrica.

Uso en geriatría

En los estudios clínicos realizados con dobesilato de calcio la población geriátrica ha estado ampliamente representada y no han surgido problemas generales de seguridad.

Farm. Lilliana B. Aznar
DIRECTORA TÉCNICA
M.P.: 1074
Géminis Farmacéutica S.A.

ESN

8629

**Alteración renal**

No hay datos disponibles.

Alteración hepática

No hay datos disponibles.

Contraindicaciones

Hipersensibilidad a dobesilato de calcio y/o sus otros componentes.

3. ¿Cómo usar Doxium?

Para adultos solamente:

Retinopatía diabética: 1000 mg a 2000mg de dobesilato de calcio por día.

Insuficiencia venosa crónica y enfermedad hemorroidal: 500 mg a 1500 mg de dobesilato de calcio por día.

La duración del tratamiento, la cual es generalmente entre unas pocas semanas y varios meses, depende del estado y curso de la enfermedad. La dosificación deberá ser adaptada individualmente de acuerdo a la severidad del cuadro.

Doxium debe ser ingerido durante o inmediatamente después de las comidas para minimizar cualquier malestar gástrico.

Si olvidó tomar el medicamento, debe tomar la dosis tan pronto como lo recuerde en el mismo día. Si no toma su comprimido un día, tome su dosis normal al día siguiente. No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas.

4. Interacciones con otros fármacos.

No se conocen interacciones con otros medicamentos.

5. Posibles efectos adversos.

Tabla 1: Resumen de los efectos indeseables que han sido reportados tras la administración de Doxium.

Sistema de órganos	Muy común (≥1/10)	Común (≥ 1/100 a <1/10)	Poco común (≥ 1/1.000 a < 1/100)	Muy raro (<1/10.000)
Desórdenes generales y alteraciones en el lugar de administración			Fiebre, escalofríos, astenia, fatiga	
Trastornos gastrointestinales		Dolor abdominal, diarrea, náuseas, vómitos		
Trastornos del sistema nervioso		Cefalea		
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo		Artralgias, mialgias		
Investigaciones		Incremento de alanino aminotransferasa		
Trastornos del sistema inmune			Hipersensibilidad ¹	Reacción anafiláctica

Farm. Lillana B. Aznar
DIRECTORA TÉCNICA
M.P.: 10744
Géminis Farmacéutica S.A.

ESV

8629



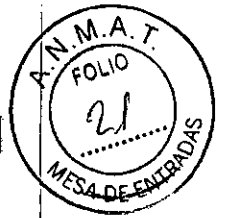
Elaborado bajo licencia de:
OM Pharma SA. Meyrin-Ginebra, Suiza.

Fecha de última revisión: 30/03/16

Farm. Liliانا B. Aznar
DIRECTORA TÉCNICA
M.P.: 10774
Géminis Farmacéutica S.A.

ESN

8 6 2 9



INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

Doxium[®]

Dobesilato de calcio 500 mg

**Cápsulas
Uso Oral**

Venta Bajo Receta

Industria Argentina

DOBESILATO DE CALCIO 500 mg

Los demás componentes son: almidón de maíz, estearato magnésico.

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar el medicamento.

- Conserve este prospecto ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico.
- Este medicamento se le ha recetado a usted personalmente y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas, ya que puede perjudicarles.
- Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico.

Contenido del prospecto:

1. ¿Qué es Doxium[®] y para qué se utiliza?
2. Antes de usar Doxium[®].
3. ¿Cómo usar Doxium[®]?
4. Interacciones con otros fármacos.
5. Posibles efectos adversos.
6. Conservación de Doxium[®].
7. Información adicional.

1. ¿Qué es Doxium[®] y para qué se utiliza?

Doxium contiene Dobesilato de calcio como principio activo. Éste actúa sobre las paredes de los pequeños vasos (capilares) normalizando la resistencia y permeabilidad de sus paredes. Mejora el flujo sanguíneo en las venas y en desórdenes circulatorios vasculares, ayuda a reducir el edema de los tobillos y alivia el hormigueo, el dolor y los calambres.

Doxium 500 mg es usado bajo prescripción médica, en los siguientes casos:

- Microangiopatías, en particular, retinopatía diabética.
- Manifestaciones clínicas de insuficiencia venosa crónica en miembros inferiores (dolor, calambres, parestesias, edemas, dermatitis de estasis), tromboflebitis superficial como adyuvante, síndrome post-trombótico y desórdenes microcirculatorios de origen arteriovenoso.
- Enfermedad hemorroidal.

2. Antes de usar Doxium[®].

Precauciones y advertencias generales

- La dosis puede ser reducida en caso de insuficiencia renal severa que requiera diálisis
- En casos muy raros, la toma de dobesilato de calcio puede provocar agranulocitosis. Los síntomas pueden incluir fiebre alta, infecciones de la cavidad bucal (angina), dolor de garganta, inflamación ano-genital y otros síntomas que son signos comunes de infección. Si se presenta cualquiera de

Farm. Lilitiana B. Aznar
DIRECTORA TÉCNICA
M.P.: 10744
Géminis Farmacéutica S.A.

ESV

8629



estos síntomas el tratamiento debe ser suspendido. Es entonces fundamental evaluar de inmediato el hemograma y la fórmula leucocitaria.

- Doxium puede generar reacciones de hipersensibilidad severas (reacción o shock anafiláctico). En caso de una reacción de hipersensibilidad, el tratamiento debe ser interrumpido.

Abuso y dependencia de drogas

No hay datos disponibles

Habilidad para conducir y uso de maquinarias

Doxium no tiene efecto sobre la capacidad de conducir y manejar maquinarias.

Tests de laboratorio:

A dosis terapéuticas, dobesilato de calcio puede interferir con los resultados de la determinación de los niveles plasmáticos de creatinina resultando en valores inferiores a los esperados. Durante el tratamiento con dobesilato de calcio la muestra de sangre requerida para realizar el análisis de laboratorio debe ser extraída antes de la ingesta de la primera cápsula diaria de dobesilato en orden de minimizar cualquier potencial interacción de dobesilato de calcio con el test de laboratorio.

Anormalidades de laboratorio

No se han reportado hallazgos de laboratorio sistemáticos o casos de anomalías de laboratorio en relación con Doxium con excepción de casos de descenso de glóbulos blancos e incremento de alanina aminotransferasa.

Además, los estudios han mostrado una pequeña pero significativa reducción en los niveles de ácido úrico (posiblemente a través de un incremento en la excreción) tanto en la corta y larga administración.

Los controles hematológicos y bioquímicos no mostraron alteraciones relevantes clínicamente o consistentes.

Uso en poblaciones especiales

Embarazo

Hay una cantidad limitada de datos sobre el uso de dobesilato de calcio en mujeres embarazadas. Los estudios en animales no indican efectos perjudiciales directos o indirectos con respecto a la toxicidad reproductiva.

Como medida preventiva, es preferible evitar el uso de dobesilato de calcio durante el embarazo.

Trabajo de parto

No hay datos disponibles

Lactancia

Dobesilato de calcio ingresa en la leche materna en cantidades muy pequeñas (0,4 µg/ml después de tomar 500 mg x 3). La administración de Doxium no está indicada durante la lactancia. Por precaución, deberá interrumpirse el tratamiento con Doxium o la lactancia.

Uso en pediatría

No se han llevado a cabo ensayos para estudiar el uso del dobesilato de calcio en la población pediátrica.

Uso en geriatría

En los estudios clínicos realizados con dobesilato de calcio la población geriátrica ha estado ampliamente representada y no han surgido problemas generales de seguridad.

Alteración renal

No hay datos disponibles.

Farm. Luján B. Aznar
DIRECTORA TÉCNICA
M.P.: 10744
Géminis Farmacéutica S.A.

ESV

8629



Tabla 2: Reportes espontáneos post-marketing

Sistema de órgano	Términos preferentes
Trastornos de la sangre y sistema linfático	Agranulocitosis, neutropenia, leucopenia.

6. Conservación de Doxium®.

Almacenar en el envase original, en lugar seco y fresco entre 4° C y 25°C.

7. Información adicional.

Una cápsula de Doxium contiene 500 mg de Dobesilato de Calcio, Almidón de maíz 50 mg, Estearato de magnesio 5 mg.

Disponibles en farmacias con receta médica.

Presentaciones: Cajas conteniendo 10, 20, 28, 30, 40, 56 y 60 cápsulas.

Este medicamento no debe ser usado luego de la fecha de vencimiento.

Sobredosificación:

No se han reportado casos de sobredosis y se desconocen los signos clínicos de una sobredosis.

La sobredosis debería ser tratada de acuerdo a la práctica médica estándar.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología.

Hospital de Pediatría Ricardo Gutierrez: (011) 4962-6666/2247

Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777

Hospital General de Niños Pedro de Elizalde: (011) 4300-211

Optativamente otros centros toxicológicos.

Mantener este medicamento fuera del alcance de los niños

Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT:

<http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde: 0800-333-1234

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL
MINISTERIO DE SALUD
CERTIFICADO Nº 33.935


GEMINIS FARMACÉUTICA S.A.

2^{da} Rivadavia 23333- CP B1714GJI -Ituzaíngo - Pcia Bs As
Dirección Técnica:- Liliana Aznar - Farmacéutico

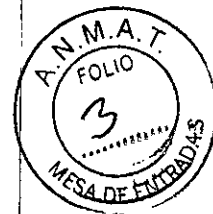
Elaborado en: Galicia 2652. CABA
Elaborador alternativo: Juan Agustín García 5420. CABA

Elaborado bajo licencia de:
OM Pharma SA. Meyrin-Ginebra, Suiza.

Fecha de última revisión: 30/03/16


Farm. Liliana B. Aznar
DIRECTORA TÉCNICA
M.P.: 10744
Géminis Farmacéutica S.A.

ESN



8629

Doxium[®]

Dobesilato de calcio 500 mg

Cápsulas

Uso Oral

Venta Bajo Receta

Industria Argentina

Fórmula Cualicuantitativa:

Cada cápsula contiene:

Dobesilato de calcio	500 mg
Almidón de maíz	50 mg
Estearato de magnesio.....	5 mg

Indicaciones y uso

- Microangiopatías, en particular, retinopatía diabética.
- Manifestaciones clínicas de insuficiencia venosa crónica en miembros inferiores (dolor, calambres, parestesias, edemas, dermatitis de estasis), tromboflebitis superficial como adyuvante, síndrome post-trombótico y desórdenes microcirculatorios de origen arteriovenoso.
- Enfermedad hemorroidal.

Mecanismo de acción

Regulador de las funciones capilares.

La retinopatía diabética y la enfermedad venosa crónica comparten algunos factores y/o mecanismos tales como alteración de la expresión del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) y la producción de óxido nítrico (ON) los que están fuertemente involucrados en la fisiopatología de estas enfermedades.

Dobesilato de calcio actúa a nivel de las paredes capilares regulando las funciones fisiológicas alteradas – permeabilidad aumentada y resistencia disminuida. Mecánicamente, dobesilato de calcio actúa también sobre la señalización del factor de crecimiento del fibroblasto-1 (FGF) mediante la unión a su dominio de unión a heparina (HBD) provocando un cambio conformacional en el FGF que sería responsable del efecto inhibitorio de dobesilato de calcio sobre la proliferación, la migración y la angiogénesis inducida por el FGF-1. Aumenta la flexibilidad eritrocitaria, inhibe la hiperagregación plaquetaria y, en la retinopatía diabética, disminuye la hiperviscosidad sanguínea y plasmática, mejorando así las propiedades reológicas de la sangre y la irrigación de los tejidos.

La función de dobesilato de calcio sobre las paredes capilares fue demostrada en disfunciones endoteliales vía un mecanismo asociado al endotelio, para mostrar propiedades antioxidantes y para oponerse a la neo-angiogénesis y apoptosis. Se han sido identificados varios procesos fisiopatológicos que conducen a estas enfermedades. El VEGF retinal induce la expresión de moléculas de adhesión intercelular-1 y ON sintetasa endotelial e inicia la adhesión leucocitaria retiniana diabética temprana *in vivo* (Joussen et al.) Por otro lado, los leucocitos y la reacción inflamatoria son una fuente principal de especies reactivas de oxígeno (ROS), así acentúan el estrés oxidativo en la retinopatía diabética.

El estrés oxidativo asociado a hiperglucemia contribuye a la muerte acelerada de las células vasculares retinales, particularmente los pericitos llevando a capilares acelulares y a incrementar la permeabilidad vascular.

Como dobesilato de calcio estabiliza la barrera hematorretiniana en pacientes con diabetes, fue además estudiado en algunas vías claves.

Los efectos principales de dobesilato de calcio en las vías metabólicas involucradas en la patogenia de la retinopatía diabética mostraron promover:

- Efectos sobre la disfunción endotelial vía un mecanismo ligado al endotelio
- Actividades antioxidantes y antiinflamatorias (*in vitro* e *in vivo*)
- Efecto sobre el estrés oxidativo en retinas diabéticas en ratas
- Efecto sobre la neo-angiogénesis y apoptosis

Estos efectos permiten corregir las disfunciones capilares de origen funcional o asociadas a trastornos metabólicos constitucionales o adquiridos. Dobesilato de calcio contribuye a disminuir el edema.

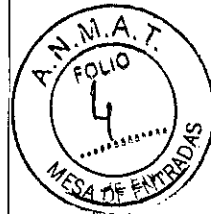
Farmacocinética

Tras la administración por vía oral de una dosis de 500 mg, la concentración sanguínea de dobesilato de calcio, medida entre la 3^o y la 10^o hora luego de la dosis, es superior a 6 µg/ml, con una máxima concentración de 8 µg/ml (C_{max}) alcanzada después de 6 horas (t_{max}). Veinticuatro horas después de la administración, la concentración en sangre es de 3 µg/ml y la unión a las proteínas plasmáticas es de un 20-25%. En animales experimentales, dobesilato cálcico no pasa ni la barrera hemato-encefálica, ni la barrera placentaria. No se dispone de información relacionada con humanos. Dobesilato de calcio ingresa a la leche materna sólo en cantidades muy reducidas (resultados observados en un estudio clínico luego de la administración de una dosis de 1500 mg, la concentración en leche materna fue de 0,4 µg/ml).

La distribución cualitativa fue seguida por autoradiografía en ratones a las que se les administró 100 mg/kg por vía endovenosa y en ratas a las que se les había dado 500 mg/kg vía oral (Benaki A y cols, 1972). Los resultados mostraron que dobesilato de calcio se distribuye rápidamente en todos los órganos y tejidos, excepto el cerebro. Hallazgos similares fueron encontrados en ratas a las que se

Farm. Lilliana B. Aznar
DIRECTORA TÉCNICA
M.P.: 10749
Góminis Farmacéutica S.A.

ESV



8 6 2 9

les había administrado 50 mg/kg de dobesilato de calcio por vía intraperitoneal. Autoradiografías de ratas embarazadas mostraron que dobesilato de calcio no atravesaba la barrera placentaria.

Las interacciones farmacocinéticas entre dobesilato de calcio y ácido acetil salicílico (ASA) o dipiridamol (DP) fueron estudiadas en perros Beagle luego de una dosis única. Los resultados muestran que DP y dobesilato de calcio no fueron afectados por la ingesta concurrente de ASA, DP o dobesilato de calcio. Sin embargo, DP o dobesilato de calcio concurrentes aumentaron la biodisponibilidad de ASA: incremento de Cmax y AUC (área bajo la curva).

Absorción:

La distribución y excreción de dobesilato de calcio fueron estudiadas en ratas. Luego de la administración de una dosis de 50 o 100 mg/kg de dobesilato de calcio por vía oral, las concentraciones plasmáticas máximas fueron obtenidas luego de una hora.

Distribución

Cincuenta por ciento de la droga fue recuperada en la orina de 24 hs y 10% en las heces luego de 72 hs.

Cuando la misma dosis fue administrada por vía intraperitoneal, las máximas concentraciones fueron obtenidas luego de 15 minutos y el porcentaje unido a proteínas fue de alrededor del 35%.

Metabolismo

Dobesilato de calcio no entra en la circulación enterohepática y es principalmente eliminado sin modificación; sólo un 10% es eliminado en forma de metabolitos.

Eliminación

La vida media plasmática es alrededor de 5 horas. Dobesilato de calcio no entra en el circuito enterohepático y es eliminado principalmente por secreción urinaria sin modificación; sólo el 10% es eliminado como metabolitos. En las primeras 24 hs, cerca del 50% de la dosis administrada oralmente es eliminada por orina y cerca del 10% por heces luego de 72 hs.

Farmacocinética en poblaciones especiales

No hay datos disponibles.

Posología y Modo de empleo

Para adultos solamente:

Retinopatía diabética: 1000 mg a 2000mg de dobesilato de calcio por día.

Insuficiencia venosa crónica y enfermedad hemorroidal: 500 mg a 1500 mg de dobesilato de calcio por día.

La duración del tratamiento, la cual es generalmente entre unas pocas semanas y varios meses, depende del estado y curso de la enfermedad. La dosificación deberá ser adaptada individualmente de acuerdo a la severidad del cuadro.

Doxium debe ser ingerido durante o inmediatamente después de las comidas para minimizar cualquier malestar gástrico.

Forma de administración en situaciones especiales

Insuficiencia renal

La seguridad y eficacia de Doxium no han sido estudiadas en pacientes con alteración de la función renal. Dado que el medicamento se excreta por vía urinaria, se debe tener precaución en los casos de insuficiencia renal. De esta forma, la dosis puede ser reducida cuando se administra Doxium a estos pacientes, especialmente en pacientes con insuficiencia renal severa que requieren diálisis.

Insuficiencia hepática

La seguridad y eficacia de Doxium no han sido estudiadas en pacientes con alteración de la función hepática. De esta forma, se requiere precaución al administrar Doxium a estos pacientes.

Contraindicaciones

Hipersensibilidad a dobesilato de calcio o a cualquiera de los excipientes.

Precauciones y advertencias

Precauciones y advertencias generales

- La dosis puede ser reducida en caso de insuficiencia renal severa que requiera diálisis
- En casos muy raros, la toma de dobesilato de calcio puede provocar agranulocitosis. Los síntomas pueden incluir fiebre alta, infecciones de la cavidad bucal (angina), dolor de garganta, inflamación ano-genital y otros síntomas que son signos comunes de infección. Si se presenta cualquiera de estos síntomas el tratamiento debe ser suspendido. Es entonces fundamental evaluar de inmediato el hemograma y la fórmula leucocitaria.
- Doxium puede generar reacciones de hipersensibilidad severas (reacción o shock anafiláctico). En caso de una reacción de hipersensibilidad, el tratamiento debe ser interrumpido.

Abuso y dependencia de drogas

No hay datos disponibles

Habilidad para conducir y uso de maquinarias

Doxium no tiene efecto sobre la capacidad de conducir y manejar maquinarias.

Farm. Liliana B. Ayar
DIRECTORA TÉCNICA
M.P.: 10744
Géminis Farmacéutica S.A.

ESV

8629

**Tests de laboratorio:**

A dosis terapéuticas, dobesilato de calcio puede interferir con los resultados de la determinación de los niveles plasmáticos de creatinina resultando en valores inferiores a los esperados.

Durante el tratamiento con dobesilato de calcio la muestra de sangre requerida para realizar el análisis de laboratorio debe ser extraída antes de la ingesta de la primera cápsula diaria de dobesilato en orden de minimizar cualquier potencial interacción de dobesilato de calcio con el test de laboratorio.

Interacciones con otros productos medicinales

No se conocen interacciones con otros medicamentos.

Uso en poblaciones especiales**Embarazo**

Hay una cantidad limitada de datos sobre el uso de dobesilato de calcio en mujeres embarazadas.

Los estudios en animales no indican efectos perjudiciales directos o indirectos con respecto a la toxicidad reproductiva.

Como medida preventiva, es preferible evitar el uso de dobesilato de calcio durante el embarazo.

Trabajo de parto

No hay datos disponibles

Lactancia

El dobesilato de calcio ingresa en la leche materna en cantidades muy pequeñas (0,4 µg/ml después de tomar 500 mg x 3). La administración de Doxium® no está indicada durante la lactancia. Por precaución, deberá interrumpirse el tratamiento con Doxium o la lactancia.

Uso en pediatría

No se han llevado a cabo ensayos para estudiar el uso del dobesilato de calcio en la población pediátrica.

Uso en geriatría

En los estudios clínicos realizados con dobesilato de calcio, la población geriátrica ha estado ampliamente representada y no han surgido problemas generales de seguridad.

Alteración renal

No hay datos disponibles.

Alteración hepática

No hay datos disponibles.

Efectos indeseables

Efectos indeseables a partir de Ensayos Clínicos (Pre- y Post- autorización, incluyendo Estudios de seguridad Post-autorización)

Tabla 1: Resumen de los efectos indeseables que han sido reportados de la administración de Doxium®.

Sistema de órganos	Muy común (≥1/10)	Común (≥ 1/100 a <1/10)	Poco común (≥ 1/1.000 a < 1/100)	Muy raro (<1/10.000)
Desórdenes generales y alteraciones en el lugar de administración			Fiebre, escalofríos, astenia, fatiga	
Trastornos gastrointestinales		Dolor abdominal, diarrea, náuseas, vómitos		
Trastornos del sistema nervioso		Cefalea		
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo		Artralgias, mialgias		
Investigaciones		Incremento de alanino aminotransferasa		
Trastornos del sistema inmune			Hipersensibilidad ¹	Reacción anafiláctica

¹ Hipersensibilidad incluye las siguientes reacciones adversas: erupción, dermatitis alérgica, prurito, urticaria, edema facial

Farm. Liliana B. Aznar
DIRECTORA TÉCNICA
M.P. 0744
Géminis Farmacéutica S.A.

ESV

Estas reacciones son generalmente reversibles una vez que se suspende el tratamiento.

Efectos indeseables del Reporte espontáneo post-marketing

Tabla 2: Reportes espontáneos post-marketing

Sistema de órgano	Términos preferentes
Trastornos de la sangre y sistema linfático	Agranulocitosis, neutropenia, leucopenia.

Anormalidades de laboratorio

No se han reportado hallazgos de laboratorio sistemáticos o casos de anomalías de laboratorio en relación con Doxium® con excepción de casos de descenso de glóbulos blancos e incremento de alanina aminotransferasa.

Además, los estudios han mostrado una pequeña pero significativa reducción en los niveles de ácido úrico (posiblemente a través de un incremento en la excreción) tanto en la corta y larga administración.

Los controles hematológicos y bioquímicos no mostraron alteraciones relevantes clínicamente o consistentes.

Información adicional

Estudios clínicos/Eficacia

Enfermedad venosa

En numerosos estudios clínicos bien controlados involucrando un total de más de 1.000 pacientes, dobesilato de calcio ha demostrado aliviar los principales síntomas y signos clínicos (tal como edema) de insuficiencia venosa crónica (IVC) de miembros inferiores.

La eficacia clínica de dobesilato de calcio en esta indicación puede ser explicada por sus propiedades farmacológicas y sus efectos positivos tales como disfunción endotelial, mejoría hemorreológica y del drenaje linfático que lleva a la reducción del edema.

Dobesilato de calcio provee rápido alivio (usualmente dentro de 2 semanas) del dolor asociado a IVC. Actúa además sobre los otros síntomas más frecuentes de IVC, tales como piernas pesadas, calambres, disconfort, piernas inquietas y parestesias. Su acción sobre el edema es una prueba objetiva de su eficacia. Los efectos de dobesilato de calcio pueden persistir por cerca de un mes luego de suspender el tratamiento, lo cual puede hacer de la administración intermitente de la droga una práctica opción en uso crónico.

Un primer meta-análisis fue publicado en 2001 (Espinoza, 2001). Para un análisis más reciente y completo sobre la eficacia, se puede consultar una revisión de 3 trabajos controlados con placebo con un total de 608 pacientes (Ciapponi, 2004).

Flota-Cervera y cols. evaluaron el efecto linfagogo y la eficacia clínica de dobesilato de calcio en un estudio doble ciego controlado con placebo. Aunque en una muestra pequeña (49 pacientes, ambos sexos, >25 años) 1,5 gr/día de dobesilato de calcio administrado por 49 días normalizó la fisiología linfática y mejoró los síntomas de IVC (perímetro de la pierna izquierda, velocidad de flujo linfático, severidad de dolor); el trabajo mostró que dobesilato de calcio tiene un importante impacto en la fisiología linfática ya que mejora el índice de captura de elementos en el espacio intracelular y normaliza el flujo linfático.

Un ensayo multicéntrico reciente en pacientes adultos con IVC sintomática y edema (Rabe, 2011) confirmó la eficacia de dobesilato de calcio versus placebo tanto en el volumen de la pantorrilla inferior ($p=0.0002$), independientemente del uso concomitante de medias compresivas, como sobre los síntomas de disconfort por dolor, piernas pesadas y cansadas, hormigueo, picazón y calambres ($p<0.05$).

Retinopatía diabética

El objetivo principal del tratamiento de la retinopatía diabética es evitar la pérdida visual; su prevención depende del momento de detección de los cambios en el fondo de ojo diabético y del freno de la aparición y progresión de la enfermedad y sus complicaciones que amenazan la visión, tales como retinopatía diabética proliferativa y edema macular clínicamente significativo.

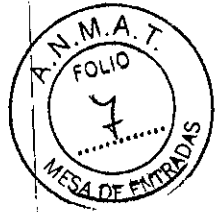
La progresión de la retinopatía diabética puede ser demorada por control estricto de la glucemia pero esto puede ser difícil de alcanzar en la práctica. El tratamiento temprano puede prevenir o demorar la necesidad de intervenciones en etapas tardías, tales como agentes anti-VEGF o fotocoagulación laser retinal. Más aún, las alteraciones metabólicas y funcionales implicadas en la enfermedad pueden recompensar tratamientos dirigidos a múltiples objetivos como Doxium. El perfil farmacológico de dobesilato de calcio relacionado con su uso en retinopatía diabética ha sido descrito por Berth P. en 1999. Varios trabajos doble ciego, controlados con placebo han sido realizados para demostrar su eficacia en enlentecer la progresión de la retinopatía diabética. El tratamiento mostró ser efectivo en varios parámetros incluyendo: porcentaje de penetración a vitreo posterior (PVPR) medido por angiografía con fluoresceína, parámetros de fotografía de fondo de ojo, microaneurismas y nivel de retinopatía diabética por la escala de clasificación ETDR. Los primeros estudios mostraron la evidencia clínica de Doxium en pequeñas cohortes (Binkorst y cols 1976; Freyler y cols 1974). Todos los estudios fueron de un año de duración. Salama-Bárroch I y cols (1977), condujeron un estudio doble ciego, controlado con placebo, sobre una pequeña cohorte pero con un seguimiento de 24 meses. Finalmente Leite y cols (1990), realizó un estudio doble ciego, controlado con placebo de un año de duración usando una dosis más elevada (2gr/día) comparada con las previas (750-1,5 gr). El estudio mostró la estabilización de la BHR (barrera hemato-retiniana) como lo refleja el objetivo primario, pérdida de fluoresceína (porcentaje de penetración a vitreo posterior, PVPR) a un año. Un estudio reciente fue llevado a cabo por Ribeiro y cols (2006) con el objetivo de demostrar el efecto positivo de dobesilato de calcio versus placebo en la permeabilidad de la BHR en 194 pacientes con diabetes tipo 2 afectados por retinopatía diabética no proliferativa temprana. La dosis de 2 gr/día de dobesilato de calcio usada en este trabajo y la variable principal de eficacia fue evaluada después de 2 años. Dobesilato de calcio ha demostrado una actividad significativamente mejor que placebo en la prevención de la ruptura de la BHR, independientemente del control de la diabetes (la superioridad de dobesilato de calcio versus placebo fue demostrada en las 3 clases de HbA1c de <7%, 7-9%, >9%). La evidencia de los estudios clínicos controlados mostró que dobesilato de calcio exhibe las siguientes propiedades terapéuticas favorables:

Una reducción en la viscosidad de sangre entera y plasmática

Farm. Lilliana B. Aznar
DIRECTORA TÉCNICA
M.P.: 10744
Géminis Farmacéutica S.A.

ESV

8629



- Estabilización de la permeabilidad de la BHR en la retinopatía diabética temprana
- Una reducción en el área de superficie de las hemorragias retinales y el número de ojos con defectos visuales

Un estudio doble ciego, randomizado, controlado con placebo (CALDIRET, 2009) fue llevado a cabo en 40 centros en 11 países e incluyó pacientes ambulatorios (hombres y mujeres) con diagnóstico de diabetes tipo 2, edad entre 40-69 años, quienes mostraron retinopatía diabética no proliferativa leve a moderada al menos en un ojo y quienes se presentaban en el hospital con microproteinuria. En la randomización, los pacientes fueron estratificados de acuerdo con el control metabólico (HbA1c) y tipo de diabetes en 4 clases. El objetivo primario del estudio fue determinar la eficacia de dobesilato de calcio (1,5gr/día) comparado con placebo en prolongar el tiempo entre el diagnóstico de retinopatía no proliferativa leve a moderada y el desarrollo de edema macular diabético clínicamente significativo (EMDCS) en pacientes con diabetes tipo 2 durante 5 años de seguimiento.

El estudio falló en demostrar la superioridad de dobesilato de calcio en reducir el riesgo de desarrollar EMDCS en la población estudiada. Un análisis post-hoc de diferentes subgrupos de pacientes (definidos por variables de referencia) sugirió que Doxium puede demorar el comienzo de EMDCS en pacientes con hipertensión (presión arterial sistólica >140mmHg) y HbA1c de $\geq 9\%$ ($p=0.05$). Los autores notaron que la HbA1c y la albuminuria disminuyeron en el tiempo en pacientes con una HbA1c $\geq 9\%$ basal, lo cual pudo haber sido un factor confundidor.

El buen perfil riesgo/beneficio de dobesilato de calcio durante los 5 años de seguimiento en los estudios clínicos y la vigilancia post comercialización lo hacen un tratamiento valioso para el manejo a largo plazo de la retinopatía diabética.

Seguridad preclínica

La toxicidad aguda de dobesilato de calcio fue testeada en ratones y en ratas por vía oral y endovenosa. La dosis letal 50 oral de dobesilato de calcio fue mayor de 4000 mg/kg en ambas especies (es decir, más de 120 veces la dosis humana: DH). La dosis letal 50 endovenosa fue de 715 mg/kg en los ratones y 750 mg/kg en ratas. La evaluación de toxicidad de dosis repetidas de dobesilato de calcio fue llevada a cabo en ratas y perros. Cuatro grupos de 20 machos y 20 hembras de ratas Sprague Dawley recibieron diariamente ya sea 0 (vehículo), 75, 450 o 2700 mg por kg de dobesilato cálcico (correspondiendo a 0, 2, 13.5 o 82 veces la dosis humana) por vía oral. Cuatro animales del grupo control y 10 animales del grupo de mayor dosis murieron antes del final del estudio. Se observó un incremento de la salivación (semanas 5 a 30) en el grupo de dosis más elevada y un leve descenso en el consumo de alimentos de todas las hembras del grupo de mayor dosis.

No se observaron reacciones adversas relacionadas con dobesilato de calcio en los otros grupos. El examen histológico mostró una incidencia incrementada de cambios renales, los cuales son atribuidos al alto consumo de calcio, en machos del grupo de 450 mg (13,5 veces la dosis humana) y en todos los animales del grupo de 2700 mg (82 veces la DH) (Hunter B., 1974). Cuatro grupos de 6 perros Beagle recibieron 0, 50, 100 o 200 mg/kg de dobesilato de calcio (es decir, 0, 1.5, 3 y 6 veces la dosis humana) por vía oral diariamente por 52 semanas. Una perra que estaba dosificada con 200 mg/kg fue sacrificada en la semana 51 debido a un grado considerable de metaplasia corneal no relacionada con la droga. En todos los otros animales tratados, observaciones clínicas, peso corporal, consumo de agua y alimentos, peso de órganos, análisis de sangre y orina, al igual que química clínica no mostraron anomalías cuando se compararon con los controles, excepto en una hembra del grupo de 100 mg que mostró valores de GTP marginalmente en exceso de 50 mU/ml (semana 50), y en todos los animales del grupo de 200 mg, en el cual se observó una aceleración de la agregación plaquetaria (con un nivel de significancia estadística del 5%) (semana 50). Exámenes post-mortem mostraron una leve congestión en varios niveles del tracto alimentario tanto en controles como en animales tratados (Hunter B y cols., 1974).

Carcinogénesis

No se han realizado estudios de oncogénesis/carcinogénesis. La experiencia clínica de 30 años no revela ningún motivo de preocupación al igual que la comprensión actual de los mecanismos de acción de dobesilato de calcio y compuestos relacionados. Por lo tanto, no se consideró necesario realizar un estudio de oncogénesis en el contexto de la re-evaluación de una sustancia con una experiencia post-comercialización de tanto tiempo.

Mutagénesis

Basado en los siguientes resultados, dobesilato de calcio se considera carente de potencial mutagénico.

El potencial mutagénico de dobesilato de calcio fue probado en cepas de Salmonella typhimurium TA98, TA100, TA1535, TA1537 y TA1538. No se observó un aumento en la tasa de mutación [inducción de un número de colonias mutadas estadísticamente mayores (prueba t de Student) y al menos el doble que el número medio de colonias mutadas espontáneamente] cualquiera sea la concentración de dobesilato de calcio (entre 1 y 5000 μg / placa) (Ferro Milone, 1986).

Se evaluaron tests de micronúcleos en ratones (500, 1000 y 2000 mg/kg con un intervalo de 24 hs). En todos los grupos tratados con dobesilato de calcio, las frecuencias de eritrocitos policromáticos micronucleados contados en 2000 eritrocitos policromáticos no tuvieron diferencia estadísticamente significativamente de aquellos de los respectivos animales de control tratados con vehículo. El control positivo, ciclofosfamida, indujo un incremento muy significativo como se esperaba ($p < 0,001$) (Haddouk H., 1999)

Trastornos de fertilidad

Se concluye que en base a los estudios actuales en las condiciones experimentales descritas, dobesilato de calcio no mostró ningún efecto tóxico sobre la reproducción.

El estudio combinado de los efectos sobre la fertilidad y el desarrollo embrionario-fetal en ratas (cepa CD) mediante la administración enteral demostró que la administración oral de dobesilato de calcio hasta dosis de 1000mg/kg/día no tuvo efectos adversos en el estado general, el apareamiento, la fertilidad o el desarrollo embrionario-fetal en la rata (Reader SCJ, 1997).

El estudio de los efectos sobre el desarrollo pre y postnatal en ratas (cepa CD) por vía enteral mostraron que la administración oral de calcio Dobesilato a ratas embarazadas desde la implantación hasta el destete a dosis de hasta 1000 mg/kg/día no tuvo efectos adversos sobre el estado materno o el desarrollo pre y postnatal de la generación F1 (Reader SCJ, 1997).

Se administró por vía oral (por sonda) a conejas preñadas dosis de 0 (vehículo), 50, 150 o 450 mg de dobesilato de calcio desde los días 6 al 19 inclusive después del apareamiento (cuatro animales por grupo). No hubo evidencia, a cualquier dosis, de alguna toxicidad

Farm. Liliana B. Aznar
DIRECTORA TÉCNICA
C.R. 10744
Géminis Farmacéutica S.A.

ESV

8629



embrión-fetal. Se concluyó a partir de este estudio que dobesilato de calcio no tuvo efecto sobre el estado materno o el desarrollo embrionario-fetal en el conejo a dosis de hasta 450 mg/kg/día (Reader SCJ, 1997).

Teratogenicidad

Estos estudios antes mencionados proporcionan evidencia que dobesilato de calcio no ejerce efectos tóxicos en la función reproductiva utilizando varias vías de administración y niveles de dosis en dos especies animales, a saber, la rata y el conejo.

Otras

Hematotoxicidad: CFU-GM (unidades formadoras de colonias de granulocitos-macrófagos) de médula ósea de humanos no evidenció toxicidad luego de incubación in vitro de CFU-GM por 30 minutos y 4 horas con concentraciones de dobesilato de calcio entre 0 y 800 µg/ml (Lopez, 1999).

Sobredosis

No se han reportado casos de sobredosis y se desconocen los signos clínicos de una sobredosis. La sobredosis debería ser tratada de acuerdo a la práctica médica estándar.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología.

Hospital de Pediatría Ricardo Gutierrez: (011) 4962-6666/2247

Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777

Hospital General de Niños Pedro de Elizalde: (011) 4300-211

Optativamente otros centros toxicológicos.

Observaciones especiales

Este medicamento no debe ser usado luego de la fecha de vencimiento.

Conservación

Conservar en lugar seco y fresco entre 4° C y 25°C.

Presentaciones

Envases con 10, 20, 28, 30, 40, 56 y 60 cápsulas para ventas. Envases con 100 cápsulas para uso hospitalario.

Certificado N° 33.935

GÉMINIS FARMACÉUTICA S.A.

2^{da} Rivadavia 23333- CP B1714GJI -Ituzaingó - Pcia. Bs As

Dirección Técnica: Liliana Aznar - Farmacéutica

Elaborado bajo licencia de:

OM PHARMA S.A. Meyrin-Ginebra, Suiza en: Galicia 2652- Capital Federal

Fecha de revisión: 30-03-16

Farm. Liliana B. Aznar
DIRECTORA TÉCNICA
M.P.: 10774
Géminis Farmacéutica S.A.

ESV

8629



Doxium[®]

Dobesilato de calcio 250 mg
Comprimidos

Uso Oral

Venta Bajo Receta

Industria Argentina

Fórmula Cualicuantitativa:

Cada comprimido contiene:

Dobesilato de calcio	250,00 mg
Almidón de maíz	65,00 mg
Lactosa.....	52,00 mg
Acido cítrico anhídrido.....	12,50 mg
Povidona.....	17,50 mg
Metabisulfito de sodio.....	1,00 mg
Estearato de magnesio.....	2,00 mg

Indicaciones y uso

- Microangiopatías, en particular, retinopatía diabética.
- Manifestaciones clínicas de insuficiencia venosa crónica en miembros inferiores (dolor, calambres, parestesias, edemas, dermatitis de estasis), tromboflebitis superficial como adyuvante, síndrome post-trombótico y desórdenes microcirculatorios de origen arteriovenoso.
- Enfermedad hemorroidal.

Mecanismo de acción

Regulador de las funciones capilares.

La retinopatía diabética y la enfermedad venosa crónica comparten algunos factores y/o mecanismos tales como alteración de la expresión del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) y la producción de óxido nítrico (ON) los que están fuertemente involucrados en la fisiopatología de estas enfermedades.

Dobesilato de calcio actúa a nivel de las paredes capilares regulando las funciones fisiológicas alteradas – permeabilidad aumentada y resistencia disminuida. Mecánicamente, dobesilato de calcio actúa también sobre la señalización del factor de crecimiento del fibroblasto-1 (FGF) mediante la unión a su dominio de unión a heparina (HBD) provocando un cambio conformacional en el FGF que sería responsable del efecto inhibitorio de dobesilato de calcio sobre la proliferación, la migración y la angiogénesis inducida por el FGF-1. Aumenta la flexibilidad eritrocitaria, inhibe la hiperagregación plaquetaria y, en la retinopatía diabética, disminuye la hiperviscosidad sanguínea y plasmática, mejorando así las propiedades reológicas de la sangre y la irrigación de los tejidos.

La función de dobesilato de calcio sobre las paredes capilares fue demostrada en disfunciones endoteliales vía un mecanismo asociado al endotelio, para mostrar propiedades antioxidantes y para oponerse a la neo-angiogénesis y apoptosis. Se han sido identificados varios procesos fisiopatológicos que conducen a estas enfermedades. El VEGF retinal induce la expresión de moléculas de adhesión intercelular-1 y ON sintetasa endotelial e inicia la adhesión leucocitaria retiniana diabética temprana *in vivo* (Joussen et al.) Por otro lado, los leucocitos y la reacción inflamatoria son una fuente principal de especies reactivas de oxígeno (ROS), así acentúan el estrés oxidativo en la retinopatía diabética.

El estrés oxidativo asociado a hiperglucemia contribuye a la muerte acelerada de las células vasculares retinales, particularmente los pericitos llevando a capilares acelulares y a incrementar la permeabilidad vascular.

Como dobesilato de calcio estabiliza la barrera hematorretiniana en pacientes con diabetes; fue además estudiado en algunas vías claves.

Los efectos principales de dobesilato de calcio en las vías metabólicas involucradas en la patogenia de la retinopatía diabética mostraron promover:

- Efectos sobre la disfunción endotelial vía un mecanismo ligado al endotelio
- Actividades antioxidantes y antiinflamatorias (*in vitro* e *in vivo*)
- Efecto sobre el estrés oxidativo en retinas diabéticas en ratas
- Efecto sobre la neo-angiogénesis y apoptosis

Estos efectos permiten corregir las disfunciones capilares de origen funcional o asociadas a trastornos metabólicos constitucionales o adquiridos. Dobesilato de calcio contribuye a disminuir el edema.

Farmacocinética

Tras la administración por vía oral de una dosis de 500 mg, la concentración sanguínea de dobesilato de calcio, medida entre la 3^o y la 10^o hora luego de la dosis, es superior a 6 µg/ml, con una máxima concentración de 8 µg/ml (C_{max}) alcanzada después de 6 horas (t_{max}). Veinticuatro horas después de la administración, la concentración en sangre es de 3 µg/ml y la unión a las proteínas plasmáticas es de un 20-25%. En animales experimentales, dobesilato cálcico no pasa ni la barrera hemato-encefálica, ni la barrera placentaria. No se dispone de información relacionada con humanos. Dobesilato de calcio ingresa a la leche materna sólo en cantidades muy reducidas

Farm. Liliana S. Aznar
DIRECTORA TÉCNICA
M.P. 407
Géminis Farmacéutica S.A.

ESV

8629



(resultados observados en un estudio clínico luego de la administración de una dosis de 1500 mg, la concentración en leche materna fue de 0,4 µg/ml).

La distribución cualitativa fue seguida por autoradiografía en ratones a las que se les administró 100 mg/kg por vía endovenosa y en ratas a las que se les había dado 500 mg/kg vía oral (Benaki A y cols, 1972). Los resultados mostraron que dobesilato de calcio se distribuyó rápidamente en todos los órganos y tejidos, excepto el cerebro. Hallazgos similares fueron encontrados en ratas a las que se les había administrado 50 mg/kg de dobesilato de calcio por vía intraperitoneal. Autoradiografías de ratas embarazadas mostraron que dobesilato de calcio no atravesaba la barrera placentaria.

Las interacciones farmacocinéticas entre dobesilato de calcio y ácido acetil salicílico (ASA) o dipiridamol (DP) fueron estudiadas en perros Beagle luego de una dosis única. Los resultados muestran que DP y dobesilato de calcio no fueron afectados por la ingesta concurrente de ASA, DP o dobesilato de calcio. Sin embargo, DP o dobesilato de calcio concurrentes aumentaron la biodisponibilidad de ASA: incremento de C_{max} y AUC (área bajo la curva).

Absorción:

La distribución y excreción de dobesilato de calcio fueron estudiadas en ratas. Luego de la administración de una dosis de 50 o 100 mg/kg de dobesilato de calcio por vía oral, las concentraciones plasmáticas máximas fueron obtenidas luego de una hora.

Distribución

Cincuenta por ciento de la droga fue recuperada en la orina de 24 hs y 10% en las heces luego de 72 hs.

Cuando la misma dosis fue administrada por vía intraperitoneal, las máximas concentraciones fueron obtenidas luego de 15 minutos y el porcentaje unido a proteínas fue de alrededor del 35%.

Metabolismo

Dobesilato de calcio no entra en la circulación enterohepática y es principalmente eliminado sin modificación; sólo un 10% es eliminado en forma de metabolitos.

Eliminación

La vida media plasmática es alrededor de 5 horas. Dobesilato de calcio no entra en el circuito enterohepático y es eliminado principalmente por secreción urinaria sin modificación; sólo el 10% es eliminado como metabolitos. En las primeras 24 hs, cerca del 50% de la dosis administrada oralmente es eliminada por orina y cerca del 10% por heces luego de 72 hs.

Farmacocinética en poblaciones especiales

No hay datos disponibles.

Posología y Modo de empleo

Para adultos solamente:

Retinopatía diabética: 1000 mg a 2000mg de dobesilato de calcio por día.

Insuficiencia venosa crónica y enfermedad hemorroidal: 500 mg a 1500 mg de dobesilato de calcio por día.

La duración del tratamiento, la cual es generalmente entre unas pocas semanas y varios meses, depende del estado y curso de la enfermedad. La dosificación deberá ser adaptada individualmente de acuerdo a la severidad del cuadro.

Doxium debe ser ingerido durante o inmediatamente después de las comidas para minimizar cualquier malestar gástrico.

Forma de administración en situaciones especiales

Insuficiencia renal

La seguridad y eficacia de Doxium no han sido estudiadas en pacientes con alteración de la función renal. Dado que el medicamento se excreta por vía urinaria, se debe tener precaución en los casos de insuficiencia renal. De esta forma, la dosis puede ser reducida cuando se administra Doxium a estos pacientes, especialmente en pacientes con insuficiencia renal severa que requieren diálisis.

Insuficiencia hepática

La seguridad y eficacia de Doxium no han sido estudiadas en pacientes con alteración de la función hepática. De esta forma, se requiere precaución al administrar Doxium a estos pacientes.

Contraindicaciones

Hipersensibilidad a dobesilato de calcio o a cualquiera de los excipientes.

Precauciones y advertencias

Precauciones y advertencias generales

- La dosis puede ser reducida en caso de insuficiencia renal severa que requiera diálisis
- En casos muy raros, la toma de dobesilato de calcio puede provocar agranulocitosis. Los síntomas pueden incluir fiebre alta, infecciones de la cavidad bucal (angina), dolor de garganta, inflamación ano-genital y otros síntomas que son signos comunes de infección. Si se presenta cualquiera de estos síntomas el tratamiento debe ser suspendido. Es entonces fundamental evaluar de inmediato el hemograma y la fórmula leucocitaria.
- Doxium puede generar reacciones de hipersensibilidad severas (reacción o shock anafiláctico). En caso de una reacción de hipersensibilidad, el tratamiento debe ser interrumpido.
- Doxium comprimidos por 250 mg contiene sulfito de sodio que puede raramente causar reacciones de hipersensibilidad y broncoespasmo.

Farm. Lilliana B. Aznar
DIRECTORA TÉCNICA
M.P.: 10794
Géminis Farmacéutica S.A.

ESN

8629

**Abuso y dependencia de drogas**

No hay datos disponibles

Habilidad para conducir y uso de maquinarias

Doxium no tiene efecto sobre la capacidad de conducir y manejar maquinarias.

Tests de laboratorio:

A dosis terapéuticas, el dobesilato de calcio puede interferir con los resultados de la determinación de los niveles plasmáticos de creatinina resultando en valores inferiores a los esperados.

Durante el tratamiento con dobesilato de calcio la muestra de sangre requerida para realizar el análisis de laboratorio debe ser extraída antes de la ingesta del primer comprimido diario de dobesilato en orden de minimizar cualquier potencial interacción de dobesilato de calcio con el test de laboratorio.

Interacciones con otros productos medicinales

No se conocen interacciones con otros medicamentos.

Uso en poblaciones especiales**Embarazo**

Hay una cantidad limitada de datos sobre el uso de dobesilato de calcio en mujeres embarazadas.

Los estudios en animales no indican efectos perjudiciales directos o indirectos con respecto a la toxicidad reproductiva.

Como medida preventiva, es preferible evitar el uso de dobesilato de calcio durante el embarazo.

Trabajo de parto

No hay datos disponibles

Lactancia

El dobesilato de calcio ingresa en la leche materna en cantidades muy pequeñas (0,4 µg/ml después de tomar 500 mg x 3). La administración de Doxium[®] no está indicada durante la lactancia. Por precaución, deberá interrumpirse el tratamiento con Doxium o la lactancia.

Uso en pediatría

No se han llevado a cabo ensayos para estudiar el uso del dobesilato de calcio en la población pediátrica.

Uso en geriatría

En los estudios clínicos realizados con dobesilato de calcio, la población geriátrica ha estado ampliamente representada y no han surgido problemas generales de seguridad.

Alteración renal

No hay datos disponibles.

Alteración hepática

No hay datos disponibles.

Efectos indeseables**Efectos indeseables a partir de Ensayos Clínicos (Pre- y Post- autorización, incluyendo Estudios de seguridad Post-autorización)**Tabla 1: Resumen de los efectos indeseables que han sido reportados de la administración de Doxium[®].

Sistema de órganos	Muy común (≥1/10)	Común (≥ 1/100 a <1/10)	Poco común (≥ 1/1.000 a < 1/100)	Muy raro (<1/10.000)
Desórdenes generales y alteraciones en el lugar de administración			Fiebre, escalofríos, astenia, fatiga	
Trastornos gastrointestinales		Dolor abdominal, diarrea, náuseas, vómitos		
Trastornos del sistema nervioso		Cefalea		
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo		Artralgias, mialgias		
Investigaciones		Incremento de alanino		

Farró Lilliana B. Aznar
DIRECTORA TÉCNICA
C.I.P.: 10744
Géminis Farmacéutica S.A.

ESV

8629



		aminotransferasa		
Trastornos del sistema inmune			Hipersensibilidad ¹	Reacción anafiláctica

¹ Hipersensibilidad incluye las siguientes reacciones adversas: erupción, dermatitis alérgica, prurito, urticaria, edema facial.

Estas reacciones son generalmente reversibles una vez que se suspende el tratamiento.

Efectos indeseables del Reporte espontáneo post-marketing

Tabla 2: Reportes espontáneos post-marketing

Sistema de órgano	Términos preferentes
Trastornos de la sangre y sistema linfático	Agranulocitosis, neutropenia, leucopenia.

Anormalidades de laboratorio

No se han reportado hallazgos de laboratorio sistemáticos o casos de anomalías de laboratorio en relación con Doxium[®] con excepción de casos de descenso de glóbulos blancos e incremento de alanina aminotransferasa.

Además, los estudios han mostrado una pequeña pero significativa reducción en los niveles de ácido úrico (posiblemente a través de un incremento en la excreción) tanto en la corta y larga administración.

Los controles hematológicos y bioquímicos no mostraron alteraciones relevantes clínicamente o consistentes.

Información adicional

Estudios clínicos/Eficacia

Enfermedad venosa

En numerosos estudios clínicos bien controlados involucrando un total de más de 1.000 pacientes, dobesilato de calcio ha demostrado aliviar los principales síntomas y signos clínicos (tal como edema) de insuficiencia venosa crónica (IVC) de miembros inferiores.

La eficacia clínica de dobesilato de calcio en esta indicación puede ser explicada por sus propiedades farmacológicas y sus efectos positivos tales como disfunción endotelial, mejoría hemorreológica y del drenaje linfático que lleva a la reducción del edema.

Dobesilato de calcio provee rápido alivio (usualmente dentro de 2 semanas) del dolor asociado a IVC. Actúa además sobre los otros síntomas más frecuentes de IVC, tales como piernas pesadas, calambres, disconfort, piernas inquietas y parestesias. Su acción sobre el edema es una prueba objetiva de su eficacia. Los efectos de dobesilato de calcio pueden persistir por cerca de un mes luego de suspender el tratamiento, lo cual puede hacer de la administración intermitente de la droga una práctica opción en uso crónico.

Un primer meta-análisis fue publicado en 2001 (Espinosa, 2001). Para un análisis más reciente y completo sobre la eficacia, se puede consultar una revisión de 3 trabajos controlados con placebo con un total de 608 pacientes (Ciapponi, 2004).

Flota-Cervera y cols. evaluó el efecto linfagogo y la eficacia clínica de dobesilato de calcio en un estudio doble ciego controlado con placebo. Aunque en una muestra pequeña (49 pacientes, ambos sexos, >25 años) 1,5 gr/día de dobesilato de calcio administrado por 49 días normalizó la fisiología linfática y mejoró los síntomas de IVC (perímetro de la pierna izquierda, velocidad de flujo linfático, severidad de dolor); el trabajo mostró que dobesilato de calcio tiene un importante impacto en la fisiología linfática ya que mejora el índice de captura de elementos en el espacio intracelular y normaliza el flujo linfático.

Un ensayo multicéntrico reciente en pacientes adultos con IVC sintomática y edema (Rabe, 2011) confirmó la eficacia de dobesilato de calcio versus placebo tanto en el volumen de la pantorrilla inferior ($p=0.0002$), independientemente del uso concomitante de medias compresivas, como sobre los síntomas de disconfort por dolor, piernas pesadas y cansadas, hormigueo, picazón y calambres ($p<0.05$).

Retinopatía diabética

El objetivo principal del tratamiento de la retinopatía diabética es evitar la pérdida visual; su prevención depende del momento de detección de los cambios en el fondo de ojo diabético y del freno de la aparición y progresión de la enfermedad y sus complicaciones que amenazan la visión, tales como retinopatía diabética proliferativa y edema macular clínicamente significativo.

La progresión de la retinopatía diabética puede ser demorada por control estricto de la glucemia pero esto puede ser difícil de alcanzar en la práctica. El tratamiento temprano puede prevenir o demorar la necesidad de intervenciones en etapas tardías, tales como agentes anti-VEGF o fotocoagulación láser retinal. Más aún, las alteraciones metabólicas y funcionales implicadas en la enfermedad pueden recompensar tratamientos dirigidos a múltiples objetivos como Doxium. El perfil farmacológico de dobesilato de calcio relacionado con su uso en retinopatía diabética ha sido descrito por Berth P. en 1999. Varios trabajos doble ciego, controlados con placebo han sido realizados para demostrar su eficacia en enlentecer la progresión de la retinopatía diabética. El tratamiento mostró ser efectivo en varios parámetros incluyendo: porcentaje de penetración a vítreo posterior (PVPR) medido por angiografía con fluoresceína, parámetros de fotografía de fondo de ojo, microaneurismas y nivel de retinopatía diabética por la escala de clasificación ETDR. Los primeros estudios mostraron la evidencia clínica de Doxium en pequeños cohortes (Binkorst y cols 1976; Freyler y cols 1974). Todos los estudios fueron de un año de duración. Salama-Barroch I y cols (1977), condujeron un estudio doble ciego, controlado con placebo, sobre una pequeña cohorte pero con un seguimiento de 24 meses. Finalmente Leite y cols (1990), realizó un estudio doble ciego, controlado con placebo de un año de duración usando una dosis más elevada (2gr/día) comparada con las previas (750-1,5 gr). El estudio mostró la estabilización de la BHR (barrera hemato-retiniana) como lo refleja el objetivo primario, pérdida de fluoresceína (porcentaje de penetración a vítreo posterior, PVPR) a un año. Un estudio reciente fue llevado a cabo por Ribeiro y cols (2006) con el objetivo de

Farm. Lilia B. Aznar
DIRECTORA TÉCNICA
M.P.: 10744
Géminis Farmacéutica S.A.

ESV

8629



demostrar el efecto positivo de dobesilato de calcio versus placebo en la permeabilidad de la BHR en 194 pacientes con diabetes tipo 2 afectados por retinopatía diabética no proliferativa temprana. La dosis de 2 gr/día de dobesilato de calcio usada en este trabajo y la variable principal de eficacia fue evaluada después de 2 años. Dobesilato de calcio ha demostrado una actividad significativamente mejor que placebo en la prevención de la ruptura de la BHR, independientemente del control de la diabetes (la superioridad de dobesilato de calcio versus placebo fue demostrada en las 3 clases de HbA1c de <7%, 7-9%, >9%). La evidencia de los estudios clínicos controlados mostró que dobesilato de calcio exhibe las siguientes propiedades terapéuticas favorables:

- Una reducción en la viscosidad de sangre entera y plasmática
- Estabilización de la permeabilidad de la BHR en la retinopatía diabética temprana
- Una reducción en el área de superficie de las hemorragias retinales y el número de ojos con defectos visuales

Un estudio doble ciego, randomizado, controlado con placebo (CALDIRET, 2009) fue llevado a cabo en 40 centros en 11 países e incluyó pacientes ambulatorios (hombres y mujeres) con diagnóstico de diabetes tipo 2, edad entre 40-69 años, quienes mostraron retinopatía diabética no proliferativa leve a moderada al menos en un ojo y quienes se presentaban en el hospital con microproteinuria. En la randomización, los pacientes fueron estratificados de acuerdo con el control metabólico (HbA1c) y tipo de diabetes en 4 clases. El objetivo primario del estudio fue determinar la eficacia de dobesilato de calcio (1,5gr/día) comparado con placebo en prolongar el tiempo entre el diagnóstico de retinopatía no proliferativa leve a moderada y el desarrollo de edema macular diabético clínicamente significativo (EMDCS) en pacientes con diabetes tipo 2 durante 5 años de seguimiento.

El estudio falló en demostrar la superioridad de dobesilato de calcio en reducir el riesgo de desarrollar EMDCS en la población estudiada. Un análisis post-hoc de diferentes subgrupos de pacientes (definidos por variables de referencia) sugirió que Doxium puede demorar el comienzo de EMDCS en pacientes con hipertensión (presión arterial sistólica >140mmHg) y HbA1c de $\geq 9\%$ ($p=0.05$). Los autores notaron que la HbA1c y la albuminuria disminuyeron en el tiempo en pacientes con una HbA1c $\geq 9\%$ basal, lo cual pudo haber sido un factor confundidor.

El buen perfil riesgo/beneficio de dobesilato de calcio durante los 5 años de seguimiento en los estudios clínicos y la vigilancia post comercialización lo hacen un tratamiento valioso para el manejo a largo plazo de la retinopatía diabética.

Seguridad preclínica

La toxicidad aguda de dobesilato de calcio fue testeada en ratones y en ratas por vía oral y endovenosa. La dosis letal 50 oral de dobesilato de calcio fue mayor de 4000 mg/kg en ambas especies (es decir, más de 120 veces la dosis humana: DH). La dosis letal 50 endovenosa fue de 715 mg/kg en los ratones y 750 mg/kg en ratas. La evaluación de toxicidad de dosis repetidas de dobesilato de calcio fue llevada a cabo en ratas y perros. Cuatro grupos de 20 machos y 20 hembras de ratas Sprague Dawley recibieron diariamente ya sea 0 (vehículo), 75, 450 o 2700 mg por kg de dobesilato cálcico (correspondiendo a 0, 2, 13.5 o 82 veces la dosis humana) por vía oral. Cuatro animales del grupo control y 10 animales del grupo de mayor dosis murieron antes del final del estudio. Se observó un incremento de la salivación (semanas 5 a 30) en el grupo de dosis más elevada y un leve descenso en el consumo de alimentos de todas las hembras del grupo de mayor dosis.

No se observaron reacciones adversas relacionadas con dobesilato de calcio en los otros grupos. El examen histológico mostró una incidencia incrementada de cambios renales, los cuales son atribuidos al alto consumo de calcio, en machos del grupo de 450 mg (13,5 veces la dosis humana) y en todos los animales del grupo de 2700 mg (82 veces la DH) (Hunter B., 1974). Cuatro grupos de 6 perros Beagle recibieron 0, 50, 100 o 200 mg/kg de dobesilato de calcio (es decir, 0, 1.5, 3 y 6 veces la dosis humana) por vía oral diariamente por 52 semanas. Una perra que estaba dosificada con 200 mg/kg fue sacrificada en la semana 51 debido a un grado considerable de metaplasia corneal no relacionada con la droga. En todos los otros animales tratados, observaciones clínicas, peso corporal, consumo de agua y alimentos, peso de órganos, análisis de sangre y orina, al igual que química clínica no mostraron anomalías cuando se compararon con los controles, excepto en una hembra del grupo de 100 mg que mostró valores de GTP marginalmente en exceso de 50 mU/ml (semana 50), y en todos los animales del grupo de 200 mg, en el cual se observó una aceleración de la agregación plaquetaria (con un nivel de significancia estadística del 5%) (semana 50). Exámenes post-mortem mostraron una leve congestión en varios niveles del tracto alimentario tanto en controles como en animales tratados (Hunter B y cols, 1974).

Carcinogénesis

No se han realizado estudios de oncogénesis/carcinogénesis. La experiencia clínica de 30 años no revela ningún motivo de preocupación al igual que la comprensión actual de los mecanismos de acción de dobesilato de calcio y compuestos relacionados. Por lo tanto, no se consideró necesario realizar un estudio de oncogénesis en el contexto de la re-evaluación de una sustancia con una experiencia post-comercialización de tanto tiempo.

Mutagénesis

Basado en los siguientes resultados, dobesilato de calcio se considera carente de potencial mutagénico.

El potencial mutagénico de dobesilato de calcio fue probado en cepas de Salmonella typhimurium TA98, TA100, TA1535, TA1537 y TA1538. No se observó un aumento en la tasa de mutación [inducción de un número de colonias mutadas estadísticamente mayores (prueba t de Student) y al menos el doble que el número medio de colonias mutadas espontáneamente] cualquiera sea la concentración de dobesilato de calcio (entre 1 y 5000 μg / placa) (Ferro Milone, 1986).

Se evaluaron tests de micronúcleos en ratones (500, 1000 y 2000 mg/kg con un intervalo de 24 hs). En todos los grupos tratados con dobesilato de calcio, las frecuencias de eritrocitos policromáticos micronucleados contados en 2000 eritrocitos policromáticos no tuvieron diferencia estadísticamente significativamente de aquellos de los respectivos animales de control tratados con vehículo. El control positivo, ciclofosfamida, indujo un incremento muy significativo como se esperaba ($p < 0,001$) (Haddouk H., 1999)

Trastornos de fertilidad

Se concluye que en base a los estudios actuales en las condiciones experimentales descriptas, dobesilato de calcio no mostró ningún efecto tóxico sobre la reproducción.

Farm. Liliana B. Vaznar
 DIRECTORA TÉCNICA
 M.P.: 10741
 Géminis Farmacéutica S.A.

ESU

8629



El estudio combinado de los efectos sobre la fertilidad y el desarrollo embrionario-fetal en ratas (cepa CD) mediante la administración enteral demostró que la administración oral de dobesilato de calcio hasta dosis de 1000mg/kg/día no tuvo efectos adversos en el estado general, el apareamiento, la fertilidad o el desarrollo embrionario-fetal en la rata (Reader SCJ, 1997).

El estudio de los efectos sobre el desarrollo pre y postnatal en ratas (cepa CD) por vía enteral mostraron que la administración oral de calcio Dobesilato a ratas embarazadas desde la implantación hasta el destete a dosis de hasta 1000 mg/kg/día no tuvo efectos adversos sobre el estado materno o el desarrollo pre y postnatal de la generación F1 (Reader SCJ, 1997).

Se administró por vía oral (por sonda) a conejas preñadas dosis de 0 (vehículo), 50, 150 o 450 mg de dobesilato de calcio desde los días 6 al 19 inclusive después del apareamiento (cuatro animales por grupo). No hubo evidencia, a cualquier dosis, de alguna toxicidad embrión-fetal. Se concluyó a partir de este estudio que dobesilato de calcio no tuvo efecto sobre el estado materno o el desarrollo embrionario-fetal en el conejo a dosis de hasta 450 mg/kg/día (Reader SCJ, 1997).

Teratogenicidad

Estos estudios antes mencionados proporcionan evidencia que dobesilato de calcio no ejerce efectos tóxicos en la función reproductiva utilizando varias vías de administración y niveles de dosis en dos especies animales, a saber, la rata y el conejo.

Otras

Hematotoxicidad: CFU-GM (unidades formadoras de colonias de granulocitos-macrófagos) de médula ósea de humanos no evidenció toxicidad luego de incubación in vitro de CFU-GM por 30 minutos y 4 horas con concentraciones de dobesilato de calcio entre 0 y 800 µg/ml (Lopez, 1999).

Sobredosis

No se han reportado casos de sobredosis y se desconocen los signos clínicos de una sobredosis. La sobredosis debería ser tratada de acuerdo a la práctica médica estándar.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología.

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247

Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777

Hospital General de Niños Pedro de Elizalde: (011) 4300-211

Optativamente otros centros toxicológicos.

Observaciones especiales

Este medicamento no debe ser usado luego de la fecha de vencimiento.

Conservación

Conservar en lugar seco y fresco entre 4° C y 25°C.

Presentaciones

Envases con 10, 20 y 60 comprimidos para ventas. Envases con 100 comprimidos para uso hospitalario.

Certificado N° 33.935

GÉMINIS FARMACÉUTICA S.A.


2^{da} Rivadavia 23333- CP B1714GJI -Ituzaingó - Pcia. Bs As

Dirección Técnica: Liliana Aznar - Farmacéutica

Elaborado bajo licencia de:

OM PHARMA S.A. Meyrin-Ginebra, Suiza en: Galicia 2652- Capital Federal

Fecha de revisión: 30-03-16


Farm. Liliana B. Aznar
DIRECCIÓN TÉCNICA
M.P.: 10744
Géminis Farmacéutica S.A.