

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Dobesilato cálcico Qualigen 500 mg cápsulas duras EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada cápsula dura contiene 500 mg de dobesilato de calcio monohidrato

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Cápsulas duras

Las cápsulas son opacas con la cabeza color azul oscuro y el cuerpo color azul claro.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Retinopatía diabética no proliferativa.

4.2. Posología y forma de administración

4.2.1 Posología

La dosis recomendada es de 1500-2000 mg/día (3-4 cápsulas) en dos tomas.

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Dobesilato cálcico Qualigen en niños. No se dispone de datos.

Pacientes de edad avanzada

Los pacientes de edad avanzada estuvieron representados ampliamente en los ensayos clínicos con dobesilato de calcio y no se observaron incidencias relevantes de seguridad.

Pacientes con insuficiencia renal

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Dobesilato cálcico Qualigen en pacientes con insuficiencia renal. Como el fármaco se excreta por vía urinaria, se requiere precaución en caso de insuficiencia renal. Por lo tanto, la dosis puede ser reducida cuando se administre Dobesilato cálcico Qualigen a estos pacientes, especialmente en pacientes con insuficiencia renal grave que requiere diálisis.

Pacientes con insuficiencia hepática

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Dobesilato cálcico Qualigen en pacientes con insuficiencia hepática. Por lo tanto, se recomienda precaución al administrar Dobesilato cálcico Qualigen a estos pacientes.

Forma de administración

Se aconseja ingerir las cápsulas preferentemente después de las comidas.

4.3. Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1 (ver sección 4.4).

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

En muy raros casos, la administración de Dobesilato cálcico puede inducir agranulocitosis. La agranulocitosis puede manifestarse mediante sintomatología inespecífica característica de un proceso infeccioso. Ante un cuadro clínico sugestivo de infección (fiebre, inflamación de mucosas a nivel de paladar, amígdalas, lengua...), el paciente deberá informar inmediatamente a su médico. En este caso se deberá realizar un control analítico hematológico y leucocitario y discontinuar el tratamiento.

En caso de insuficiencia renal grave que requiere diálisis, la dosis deberá ajustarse dependiendo del aclaramiento de creatinina.

Dobesilato cálcico puede desencadenar reacciones graves de hipersensibilidad (reacción anafiláctica o choque). En caso de reacciones de hipersensibilidad, el tratamiento debe ser detenido.

Pruebas de laboratorio: A dosis terapéuticas dobesilato de calcio puede interferir con el valor enzimático de creatinina resultando en valores inferiores a los esperados.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

A dosis terapéuticas, este fármaco puede interferir con el análisis enzimático de la creatinina, resultando valores inferiores a los reales. Durante el curso del tratamiento con dobesilato de calcio, la recogida de muestras (p.ej. analítica sanguínea) requeridas para las pruebas de laboratorio debe realizarse antes de la primera administración del fármaco ese día, con el fin de minimizar cualquier interacción potencial del dobesilato de calcio con las pruebas de laboratorio.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No se dispone de estudios en mujeres embarazadas.

Estudios en animales no indican efectos dañinos directos o indirectos sobre el embarazo, desarrollo embrionatal/fetal, parto o desarrollo postnatal (ver sección 5.3).

No debe administrarse Dobesilato cálcico Qualigen durante el embarazo.

Lactancia

Dobesilato cálcico Qualigen se excreta en leche materna en cantidades muy bajas (0,4 µg/mL después de una administración de 3 x 500 mg de principio activo). Como precaución, se aconseja interrumpir o bien el tratamiento o la lactancia.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Dobesilato cálcico Qualigen sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula.

4.8. Reacciones adversas

Las reacciones adversas se presentan agrupadas por grupos y frecuencias (muy frecuentes (>1/10), frecuentes (\geq 1/100 a < 1/10), poco frecuentes (\geq 1/1.000 a <1/100), raras (\geq 1/10.000 a <1/1.000); muy raras

(<1/10.000), frecuencia no conocida (no puede estimarse con los datos disponibles), procedentes de estudios de pre y post- autorización, y también de datos de notificación espontánea /farmacoepidemiología (post-comercialización):

Trastornos gastrointestinales:	
Frecuentes:	Náusea, diarrea, vómitos , dolor abdominal
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	
Poco frecuentes:	Fiebre , escalofríos, astenia, fatiga
Trastornos del sistema nervioso	
Frecuentes:	Cefalea
Trastornos del sistema sanguíneo y linfático:	
Frecuencia desconocida*:	Agranulocitosis, leucopenia, neutropenia
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo:	
Frecuentes:	Artralgia, mialgia
Investigaciones:	
Frecuentes:	Aumento de la alanina aminotransferasa
Trastornos del sistema inmunológico:	
Poco frecuentes:	Hipersensibilidad (incluyendo rash, dermatitis alérgica , prurito , urticaria, edema facial)
Muy raras:	Reacción anafiláctica

*Reacciones únicamente observadas en datos de post-comercialización.

Estas reacciones son generalmente reversibles espontáneamente, después de discontinuar el tratamiento.

Anormalidades de laboratorio

Se han comunicado algunos casos de disminución del recuento de glóbulos blancos y aumento de la alanina aminotransferasa.

Algunos estudios han mostrado una reducción pequeña pero significativa de los niveles de ácido úrico (posiblemente a través de aumento de la excreción), tanto en la administración a corto como a largo plazo. Ningún control hematológico o bioquímico mostró alteraciones consistentes o clínicamente relevantes.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar las sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: <https://www.notificaram.es>

4.9. Sobredosis

No se han notificado casos de sobredosis. En caso de sobredosis accidental se aconseja que debe ser tratada de acuerdo con la práctica médica habitual.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: otros agentes esclerosantes, código ATC: C05BX01.

Mecanismo de acción:

Dobesilato de calcio, actúa potenciando la relajación vascular endotelio dependiente. Esta acción está mediada por el factor hiperpolarizante derivado del endotelio y por el óxido nítrico.

Dobesilato cálcico ha demostrado tener un efecto regulador de las funciones del endotelio vascular y consecuentemente de las funciones capilares como resultado de este mecanismo de acción.

- Dobesilato cálcico actúa sobre las paredes del capilar regulando sus funciones fisiológicas deterioradas, la permeabilidad y la resistencia. Estos efectos permiten corregir las disfunciones capilares tanto de origen funcional como las causadas por alteraciones metabólicas tanto primarias como adquiridas.

Los resultados de los estudios realizados principalmente sobre pacientes con microangiopatías, en especial retinopatía diabética, en quienes están aumentadas la fragilidad y la permeabilidad capilar, demuestran que:

- Dobesilato cálcico restaura la resistencia capilar hacia valores normales;
- Dobesilato cálcico aminora significativamente la descamación de las células endoteliales;
- En los pacientes diabéticos, Dobesilato cálcico reduce significativamente la extravasación de albúmina. Bajo el tratamiento con Dobesilato cálcico se observó una disminución, estadísticamente significativa, del vertido lagrimal de albúmina debido al aumento de la permeabilidad capilar.
- Dobesilato cálcico inhibe, *in vitro*, la formación intracelular de sorbitol al bloquear la actividad aldosa-reductasa, así como el efecto permeabilizante de sustancias vasoactivas como las prostaglandinas.
- Además, y como consecuencia de su acción, Dobesilato cálcico contribuye a reducir el edema.

Dobesilato cálcico ha demostrado tener otras propiedades farmacodinámicas, como es su *efecto sobre los componentes sanguíneos*:

- reduce la hiperagregación plaquetaria y activa la fibrinólisis,
- aminora la hiperviscosidad sanguínea, la rigidez eritrocitaria y la velocidad de sedimentación globular elevada. En los pacientes diabéticos, cuya retinopatía se asocia a la hiperviscosidad plasmática y sanguínea, éstas disminuyen significativamente bajo dobesilato de calcio. Además, Dobesilato cálcico mejora la flexibilidad eritrocitaria cuando se altera patológicamente.
- Dobesilato cálcico también reduce las concentraciones plasmáticas de fibrinógeno y globulinas $\alpha 1$ y $\alpha 2$ que influyen sobre la viscosidad sanguínea.

Ensayos clínicos :

La eficacia de Dobesilato cálcico en la retinopatía diabética ha sido evaluada frente a placebo en una serie de ensayos clínicos, aleatorizados, doble ciego y controlados con placebo. Las dosis de dobesilato de calcio administradas en estos ensayos clínicos, oscilaron entre 500 y 2000 mg/d por vía oral, y la duración del periodo de tratamiento entre 3 meses y dos años. En todos se controló dietética o farmacológicamente la enfermedad de base (diabetes mellitus) y se retiró cualquier otra medicación a excepción de la necesaria para el control de la misma.

Los pacientes tratados con Dobesilato cálcico presentaron un menor grado de deterioro de la retinopatía diabética (medido por el número de microaneurismas, de exudados duros, y de áreas de cierre capilar).

Dobesilato cálcico mostró un efecto estabilizador sobre la permeabilidad de la barrera hematorretiniana medida por fluorofotometría. Además, Dobesilato cálcico tiene un efecto beneficioso sobre diversos factores que intervienen en la patogénesis de la retinopatía diabética, al disminuir el valor de los mismos (viscosidad sanguínea, concentración plasmática de sorbitol). La disminución de la viscosidad sanguínea y de los niveles plasmáticos de sorbitol producidos por el tratamiento con Dobesilato cálcico han sido

relacionados en algunos trabajos con una mejoría del estado de la retina. Un metaanálisis sobre la eficacia de Dobesilato cálcico en la retinopatía diabética corroboró su eficacia sobre estos parámetros.

La eficacia de 1500 mg/d de Dobesilato cálcico en el edema macular (complicación de la retinopatía diabética) ha sido evaluada frente a placebo en un ensayo clínico en pacientes diabéticos diagnosticados de retinopatía diabética no proliferativa moderada o severa (CALDIRET). Los resultados de este estudio no demuestran su utilidad en la prevención del edema macular clínicamente significativo.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Dobesilato cálcico se administra por vía oral en su forma activa. Tras la administración oral de 500 mg de Dobesilato cálcico en voluntarios sanos, éste se absorbe rápida ($T_{m\acute{a}x} = 4-6$ horas) y completamente ($F=80\%$). La $C_{m\acute{a}x}$ es de aproximadamente 8 $\mu\text{g/mL}$ y la unión a proteínas es del 20-25%.

Dobesilato cálcico no sufre un ciclo enteropático, su metabolismo es bajo y solamente el 10% de la excreción urinaria es atribuible a los metabolitos.

La eliminación también es rápida (tiempo medio de eliminación = 1-3 horas) y la excreción urinaria en las primeras 24 horas, después de la administración oral, es del 50% y por heces el 50% restante.

En sujetos sanos, se administró por vía intravenosa una dosis de 500 mg de Dobesilato cálcico marcado radiactivamente. La concentración plasmática fue de 65 $\mu\text{g/mL}$ a los 5 minutos. A las 2 horas sólo se detectó una tercera parte de la concentración plasmática. El tiempo de semivida sanguínea es aproximadamente de 1 hora. La eliminación urinaria durante las primeras 24 horas alcanzó el 75% de la dosis administrada.

El producto se encuentra ampliamente distribuido en todos los tejidos. Aunque en animales Dobesilato cálcico no cruza la barrera hematoencefálica ni la barrera placentaria, se desconoce si lo mismo sucede en seres humanos.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos de los estudios no clínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad a dosis repetidas, genotoxicidad, potencial carcinogénico, toxicidad para la reproducción y el desarrollo.

6 . DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Contenido de la cápsula:

Celulosa en polvo
Silice coloidal anhidra
Estearato de magnesio

Cubierta de la cápsula:

Gelatina
Dióxido de titanio (E171)
Índigo carmín (E132)
Eritrosina (E127)

6.2. Incompatibilidades

No procede

6.3. Periodo de validez

2 años

6.4. Precauciones especiales de conservación

No requiere condiciones especiales de conservación.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Blísters de PVDC/Aluminio ó de Aluminio/Aluminio.

Envases con 60 cápsulas duras de 500 mg.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Ninguna especial

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Neuraxpharm Spain, S.L.U.

Avda. Barcelona, 69

08970 Sant Joan Despí (Barcelona) - España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Febrero 2018

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Febrero 2018

INSTRUCCIONES PARA LA PREPARACIÓN DE RADIOFÁRMACOS