



CONDROFLEX®

**sulfato de glicosamina + sulfato de
condroitina**

Cápsula

500mg + 400mg

CONDROFLEX®

sulfato de glicosamina + sulfato sódico de condroitina

APRESENTAÇÕES

Condroflex 500mg + 400mg. Embalagem com 20, 40 ou 60 cápsulas.

USO ORAL. USO ADULTO.**COMPOSIÇÃO**

Cada cápsula de CONDROFLEX® contém 500mg de sulfato de glicosamina (equivalente a 628 mg de sulfato sódico de glicosamina) e 400 mg de sulfato sódico de condroitina.

Excipientes: povidona K30, estearato de magnésio e álcool etílico (evapora durante a fabricação).

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE**1. INDICAÇÕES**

CONDROFLEX® é indicado no tratamento de artrose ou osteoartrite primária e secundária e suas manifestações.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Vários estudos clínicos avaliaram os efeitos do sulfato de glicosamina e do sulfato de condroitina nos sintomas da osteoartrite^{1,2,3}. Estudos recentes têm sugerido que a glicosamina impede eficientemente a progressão de longo prazo da osteoartrite^{1,2,3}. Uma meta-análise de 15 estudos placebo-controlados, randomizados avaliou a eficácia estrutural e sintomática da glicosamina oral e condroitina na osteoartrite de joelho, e demonstrou eficácia para a glicosamina no índice de estreitamento do espaço articular e no índice WOMAC (Western Ontario Macmaster University Osteoarthritis). Eficácia semelhantes foram demonstradas para a condroitina e glicosamina no índice Lequesne (algo-funcional) e escala analógica visual para dor e mobilidade. A degeneração da cartilagem articular foi mais lenta com a administração diária em longo prazo da glicosamina oral na dose mínima de 1.500 mg durante um período mínimo de três anos¹.

Por meio de um estudo randomizado, duplo-cego, placebo-controlado, 202 pacientes com osteoartrite moderada do joelho foram tratados com 1.500 mg de sulfato de glicosamina ou placebo uma vez ao dia. A glicosamina reduziu o estreitamento do espaço articular no fim de cada ano do estudo. No 3º ano do estudo, os pacientes que receberam placebo tiveram um estreitamento de - 0,19 mm enquanto que os pacientes que tomaram a glicosamina apresentaram um aumento discreto no espaço articular (+0,04 mm) ($p=0,001$ entre os grupos): Os sintomas foram avaliados pelos índices WOMAC e Lequesne, os quais melhoraram 15% e 20% em relação ao basal com glicosamina ($p<0,0001$ e $p=0,002$, respectivamente) comparado com o placebo².

Em outro estudo randomizado, duplo-cego, placebo-controlado, a administração por via oral de 1.500 mg de sulfato de glicosamina, uma vez ao dia, impediu significantemente as modificações estruturais da

articulação do joelho em indivíduos com osteoartrite por um período de três anos. O grupo placebo (n=106) teve um estreitamento progressivo do espaço articular e uma perda média após três anos de 0,31 mm (95% de Intervalo de confiança (IC) -0,48 a -0,13). O grupo glicosamina (n=106) não apresentou perda significante do espaço articular (- 0,06 mm (95% IC -0,22 a -0,09)). Os sintomas avaliados pelos escores de WOMAC pioraram discretamente no grupo placebo, mas melhoraram 20% a 25% no grupo glicosamina. A diferença entre os escores de sintomas do grupo placebo e glicosamina foi significante ($p=0,016$). Os escores da subescala WOMAC que mediram a dor e a função física foram melhores显著mente com o grupo glicosamina comparado com o placebo ($p=0,047$ para a dor e $p=0,020$ para a função física), mas somente modificações mínimas na rigidez articular foram notadas entre os grupos³.

O sulfato de glicosamina por via oral (500 mg três vezes ao dia) melhorou os sintomas da osteoartrite de joelho comparado ao placebo em um estudo multicêntrico, randomizado, duplo-cego, placebo-controlado de 4 semanas. A resposta, definida como uma diminuição de pelo menos 3 pontos no índice Lequesne ocorreu em 55% dos pacientes que receberam glicosamina e 38% dos pacientes no grupo placebo ($p=0,014$)⁴.

Em um estudo com 286 pacientes com osteoartrite clinicamente evolutiva do quadril ou do joelho foi avaliada a eficácia da associação de sulfato de glicosamina + sulfato de condroitina em comparação com a administração individual de sulfato de glicosamina e sulfato de condroitina. Os pacientes tratados com sulfato de condroitina apresentaram uma melhora clínica (rigidez após o repouso) de 30% ($p<0,05$), mas 45% inferior à associação de sulfato de glicosamina + sulfato de condroitina, já que esta evidenciou uma melhora clínica de 54% depois de finalizar o tratamento de 12 semanas⁵.

A administração de 800 mg de sulfato de condroitina, uma vez ao dia por dois anos para pacientes (n=300) com osteoartrite de joelho, foi avaliada por meio de um estudo randomizado, duplo-cego, placebo controlado. Os pacientes que receberam placebo tiveram um estreitamento progressivo do espaço articular, com uma perda do espaço articular de $0,14 \pm 0,61$ mm após dois anos ($p=0,001$ comparado com o basal). Por outro lado, não houve nenhuma modificação na média na extensão do espaço articular para os pacientes que receberam o sulfato de condroitina ($0,00 \pm 0,53$ mm; p não significativo comparado com o basal)⁶.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades Farmacodinâmicas

Glicosamina

A glicosamina é uma molécula naturalmente presente no organismo humano como glicosamina 6-fosfato e é o fator mais importante para a biossíntese de uma classe de compostos como glicolipídeos, glicoproteínas, glicosaminoglicanos (denominados mucopolissacarídeos), hialuronatos e proteoglicanos. Estas substâncias têm um papel na formação das superfícies articulares, tendões, ligamentos, tecido sinovial, pele, ossos, unhas, válvulas cardíacas e secreção da mucosa do aparelho digestivo, aparelho respiratório e trato urinário. Como a glicosamina estimula a síntese de proteoglicanos da cartilagem, ela

acaba inibindo a deterioração da cartilagem provocada pela osteoartrite e ajuda a manter um equilíbrio entre os processos catabólicos e anabólicos da cartilagem⁷.

Normalmente a chegada da glicosamina na articulação está assegurada pelo processo de biotransformação da glicose. Na artrose ou osteoartrite tem sido observada ausência local de glicosamina devido a uma diminuição da permeabilidade da cápsula articular e por alterações enzimáticas nas células da membrana sinovial da cartilagem. Nestas situações propõe-se a entrada exógena de sulfato de glicosamina. O sulfato de glicosamina é uma molécula pequena (peso molecular = 456,42) e uma substância pura obtida mediante síntese química, diferenciando-se assim de outras substâncias farmacológicas que foram propostas para o tratamento de osteoartrite e que são polissacáideos de alto peso molecular, principalmente obtidos por extração.

O sulfato de glicosamina pode ser utilizado como suplemento das carências endógenas de glicosamina para produzir uma estimulação da biossíntese dos proteoglicanos, com o efeito de desenvolver uma ação trófica nos sulcos articulares e para favorecer a fixação de enxofre na síntese do ácido condroitinsulfúrico e a disposição normal de cálcio no tecido ósseo. A experiência clínica também confirma a ótima tolerância de glicosamina devido a sua origem natural.

Uma ação anti-inflamatória de glicosamina também foi proposta em estudos farmacológicos, mas esta ação não estaria relacionada com a inibição da ciclo-oxigenase⁸.

Condroitina

A condroitina é a mais importante glicosaminoglicana nas articulações humanas e tecidos conectivos e tem um papel importante na formação da cartilagem através da estimulação do metabolismo condrocítico e síntese de colágeno e proteoglicana. Enzimas destrutivas tais como elastase de leucócitos humanos e hialuronidase são inibidas pela condroitina. O sulfato de condroitina é um dos principais componentes da cartilagem, caracterizado por sua capacidade para fixar água, função que permite assegurar as propriedades funcionais e mecanismos elásticos da cartilagem. Nos processos artrósicos degenerativos devido à ação das enzimas líticas observa-se uma perda do poder de reter água, uma degeneração progressiva da cartilagem e uma deterioração do funcionamento articular. A administração de condroitina produz um restabelecimento do equilíbrio das cartilagens articulares com a melhora ou desaparecimento das dores articulares.

A condroitina pode bloquear a ação de enzimas líticas e melhorar o reparo da cartilagem estimulando a síntese de proteoglicanas e elevando os níveis de ácido hialurônico. A condroitina pode exercer um leve e direto efeito anti-inflamatório independente do mecanismo dos medicamentos anti-inflamatórios não-esteroidais (AINEs), tais como ibuprofeno e indometacina. Outros estudos sugerem que se uma quantidade suficiente de condroitina for utilizada pela célula para produção de proteoglicanas, a síntese da matriz poderia ocorrer e a cartilagem assim, seria regenerada.

Propriedades Farmacocinéticas

Glicosamina

A glicosamina é rapidamente absorvida após administração oral e tem uma biodisponibilidade de 26%, enquanto a administração intramuscular resulta em uma biodisponibilidade de 96%. Quando a glicosamina foi administrada por via oral (250 mg), via intravenosa (i.v.) (400 mg) ou via intramuscular (i.m.) (400 mg), as concentrações plasmáticas máximas (Cmax) foram de 31, 128 e 130 mol/L, respectivamente. A Cmax foi atingida dentro de 8 horas a partir da administração intramuscular^{17, 18}. Em voluntários saudáveis, a meia-vida de eliminação ($t_{1/2}$) da glicosamina (C14) administrada por via i.m. teve um valor levemente menor, 57 horas, quando comparada com a administrada por via i.v. ou oral (70 horas)¹⁸.

A incorporação à cartilagem articular é observada rapidamente após a administração tanto i.v. como oral e persiste em quantidades notáveis a longo prazo. Outros órgãos que podem concentrar a glicosamina são o fígado e os rins. A fração de glicosamina que não se emprega no processo de biossíntese (em torno de 30%) é excretada na urina, e só uma pequena porção é excretada nas fezes^{17,19}.

A excreção fecal da radioatividade acumulada foi de menos de 1% de uma dose administrada i.v. ou i.m.. Aproximadamente 11% da radioatividade da glicosamina oral foram excretadas nas fezes 24 a 72 horas após a administração por via oral. A excreção urinária da radioatividade foi mais alta após a administração i.m.: 37% da dose administrada foram recuperadas na urina e fezes comparadas com 28% e 21% da glicosamina i.v. e oral, respectivamente^{17, 18}. Não existem dados disponíveis do perfil farmacocinético da glicosamina em pacientes idosos com insuficiência hepática e renal¹⁷.

Condroitina

A condroitina, uma glicosaminoglicana, é uma molécula grande pouco absorvida quando administrada oralmente - apenas 12%. Entretanto, em estudos em animais utilizando sulfato de condroitina radiomarcado observou-se que mais de 70% do composto radioativo é absorvido após a administração oral. A discrepância pode se dar no trato gastrointestinal: o sulfato de condroitina é submetido ao metabolismo, resultando em componentes mais ativos e absorvíveis. Sua meia-vida é de 5-10 horas e acumula-se no fluido sinovial e cartilagem. A eliminação renal representa aproximadamente 20% da depuração de condroitina.

Estudos em humanos com sulfato de condroitina mostraram que após administração oral 13,2% do fármaco é absorvido intacto, juntamente com polissacarídeos de alto e de baixo peso molecular, resultantes da despolimerização e dessulfatação. Aproximadamente 10% e 20% da dose são absorvidas como derivados de alto peso molecular e baixo peso molecular, respectivamente. Sua meia-vida é de 6,1 h e seu t_{max} de 3,2 h.⁹

4. CONTRAINDICAÇÕES

CONDROFLEX® é contraindicado em pacientes com hipersensibilidade à glicosamina, à condroitina ou a qualquer outro componente da fórmula. Também é contraindicado durante a gravidez e lactação, e em pacientes com fenilcetonúria ou com insuficiência renal severa.

Categoria de risco na gravidez: C

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Recomenda-se cautela quanto ao uso de CONDROFLEX® em pacientes com sintomas indicativos de distúrbios gastrointestinais, história de úlcera gástrica ou intestinal, diabetes mellitus ou na constatação de distúrbios do sistema hematopoiético ou da coagulação sanguínea, devido ao risco anticoagulante da condroitina, bem como em portadores de insuficiência renal, hepática ou cardíaca.

Se ocorrer eventualmente ulceração péptica ou sangramento gastrointestinal em pacientes sob tratamento, a medicação deverá ser suspensa imediatamente pelo médico.

Recomenda-se evitar a ingestão de bebidas alcoólicas, durante o tratamento com CONDROFLEX®.

Categoria de risco na gravidez: C

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica.

Devido à inexistência de dados do uso de CONDROFLEX® durante a gravidez, não deve ser utilizado nesta condição. Não existem informações sobre a passagem do medicamento para o leite materno, sendo desaconselhado seu uso nesta condição e as lactantes sob tratamento não devem amamentar.

Mutagenicidade e Carcinogenicidade

Glicosamina

De acordo com estudos em animais suspeita-se que a glicosamina inibiu a replicação do DNA em linfócitos humanos e de ratos.^{11, 12} Outros testes mutagênicos se mostraram positivos em linfócitos de ratos.¹¹

Não foram verificados efeitos teratogênicos em animais (camundongos e coelhos) após tratamento com glicosamina.¹²

Condroitina

Em estudos pré-clínicos não foram observadas malformações (teratogenicidade) nos fetos de ratos e coelhos que receberam administração de 0,1 a 1 g/kg de sulfato de condroitina diariamente. O sulfato de condroitina não apresentou carcinogenicidade *in vitro* com *Salmonella* ou em teste de leveduras.⁹

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

A administração oral de sulfato de glicosamina pode favorecer a absorção gastrointestinal de tetraciclínas e reduzir a de penicilina e cloranfenicol.

Não existe limitação para administração simultânea de analgésicos ou anti-inflamatórios esteroidais e não-esteroidais.

O sulfato de glicosamina deve ser usado com cuidado em pacientes que usam diuréticos, pois podem apresentar uma menor resposta e ser menos tolerantes ao sulfato de glicosamina.⁹

A condroitina pode potencializar a ação de anticoagulantes como a varfarina e aspirina, aumentando as chances de sangramento.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

CONDROFLEX® deve ser conservado em temperatura ambiente (15° - 30°C), protegido da luz e da umidade.

CONDROFLEX® tem validade de 24 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 físicas e organolépticas

Cápsula gelatinosa, contendo um pó de coloração amarelada.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

CONDROFLEX® deve ser administrado por via oral.

Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.

Posologia:

Uma cápsula, 3 vezes por dia, ou 3 cápsulas 1 vez ao dia, segundo orientação médica.

A duração do tratamento fica a critério do médico.

9. REAÇÕES ADVERSAS

As reações adversas mais comuns são de origem gastrointestinal, de intensidade leve a moderada, consistindo em desconforto gástrico, diarreia, náusea, prurido e cefaleia.

Também foram verificados edema periférico e taquicardia (reações incomuns),^{13,8} sonolência, insônia (reações raras),^{13, 14, 15} dispepsia, vômito, dor abdominal, constipação, azia e anorexia (reações leves).^{13, 16, 14, 15, 17}

Reações hematológicas: não foram observadas alterações clínicas significativas durante os estudos para glicosamina e condroitina. Entretanto, o seu uso pode provocar erupções eritematosas do tipo alérgicas (rash cutâneo).^{13, 8, 15}

Testes laboratoriais: não se observaram diferenças significativas nos valores médios nem nos dados individuais das provas laboratoriais e constantes vitais.

Em casos de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária - NOTIVISA, disponível em www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSE

Não é conhecido antídoto específico para este produto. Em caso de superdose recomendam-se as medidas de suporte clínico e tratamento sintomático.

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

11. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1-**Richy F, Bruyere O, Ethgen O, Cucherat M, Henrotin Y, Reginster JY. *Structural and symptomatic efficacy of glucosamine and chondroitin in knee osteoarthritis: a comprehensive meta-analysis.* Arch Intern Med. 2003;163(13):1514-22.;
- 2-** *Glucosamine sulfate use and delay of progression of knee osteoarthritis: a 3-year, randomized, placebo-controlled, double-blind study.* Arch Intern Med. 2002;162(18):2113-23.
- 3-** Reginster JY, Deroisy R, Rovati LC, Lee RL, Lejeune E, Bruyere O, Giacovelli G, Henrotin Y, Dacre JE, Gossett C. *Long-term effects of glucosamine sulphate on osteoarthritis progression: a randomised, placebo-controlled clinical trial.* Lancet. 2001;357(9252):251-6.;
- 4-** Noack W, Fischer M, Forster KK, Rovati LC, Setnikar I. *Glucosamine sulfate in osteoarthritis of the knee.* Osteoarthritis Cartilage. 1994;2(1):51- 9.;
- 5-** Moscoso FV, Maldonado CG. *Evaluación clínica de la asociación sulfato de glucosamina-condroitin sulfato, en el tratamiento de la artrosis de cadera y de rodilla.* Ver Fac CS Méd (Quito-Ecuador), 2000; 25(1):37-42.;
- 6-** Michel BA, Stucki G, Frey D, De Vathaire F, Vignon E, Bruehlmann P, Uebelhart D. *Chondroitins 4 and 6 sulfate in osteoarthritis of the knee: a randomized, controlled trial.* Arthritis Rheum. 2005;52(3):779-86.
- 7-** Vidal y Plana RR, KARZEL K: *Glucosamine: its importance for the metabolism of articular cartilage. 2. Studies on articular cartilage.* Fortschr Med. 1980 Jun 5;98(21):801-6. German.
- 8-** Reichelt A, Forster KK, & Fischer M: *Efficacy and safety of intramuscular glucosamine sulfate in osteoarthritis of the knee: a randomised, placebo-controlled, double-blind study.* Arzneimittelforschung 1994; 44:75-80.
- 9-** Reyes G C, Koda RT, Lien E J: *Glucosamine and chondroitin sulfates in the treatment of osteoarthritis: a survey.* Progress in Drug Research. 2000; 55:81-103.

10- RTECS: Registry of Toxic Effects of Chemical Substances. *National Institute for Occupational Safety and Health. Cincinnati, OH (Internet Version)*. Edition expires 2001; provided by Thomson Healthcare Inc., Greenwood Village, CO.

11- S Fabro: *The Reproductive Toxicology Center (eds): REPROTOX (electronic version). Georgetown University Medical Center and Reproductive Toxicology Center, Columbia Hospital for Women Medical Center. Washington, DC (Internet Version)*. Edition expires Feb/28/1999; provided by Thomson Healthcare Inc., Greenwood Village, CO.

12- Tapadinhas MJ, Rivera IC, & Bignamini AA: *Oral glucosamine sulphate in the management of arthrosis: report on a multi-centre open investigation in Portugal*. Pharmatherapeutica 1982; 3:157-168.

13- Qiu GX, Gao SN, & Giacovelli G: *Efficacy and safety of glucosamine sulfate versus ibuprofen in patients with knee osteoarthritis*. Arzneim-Forsch/Drug Res 1998; 48:469-474.

14- Barclay TS, Tsourounis C, & McCart GM: *Glucosamine*. Ann Pharmacother 1998; 32:574-580.

15- Drovanti A, Bignamini AA, & Rovati AL: *Therapeutic activity of oral glucosamine sulfate in osteoarthritis: a placebo-controlled double-blind investigation*. Clin Ther 1980; 3:260-272.

16- da Camara CC, Dowless GV: *Glucosamine sulfate for osteoarthritis*. Ann Pharmacother. 1998 May;32(5):602-3.

17- Matheson AJ & Perry CM. Glucosamine. A review of its use in the management of osteoarthritis. Drugs Aging 2000; 20 (14): 1041-1060.

18- Setnikar I et al. Pharmacokinetics of glucosamine in man. Arzneimittelforschung 1993; 43(10):1109-

19- Drugdex Drug Evaluations, Glucosamine; Micromedex, 2007.

DIZERES LEGAIS

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.

MS - 1.2214.0069

Resp. Téc.: Marcia da Costa Pereira

CRF-SP nº. 32.700



Registrado por:

Zodiac Produtos Farmacêuticos S.A.
Rodovia Vereador Abel Fabrício Dias, 3400
Pindamonhangaba – SP
C.N.P.J. 55.980.684/0001-27
Indústria Brasileira

Embalado por:

Blisfarma Indústria Farmacêutica LTDA
São Paulo - SP

SAC: 0800-166575



Código da bula BU_01_PS – código interno:xxxxxx-x

Esta bula foi aprovada pela Anvisa em (17/09/2014).



CONDROFLEX®

**sulfato de glicosamina + sulfato de
condroitina**

Pó oral

1,5 g + 1,2 g

CONDROFLEX®**sulfato de glicosamina + sulfato sódico de condroitina****APRESENTAÇÕES**

Condroflex 1,5g + 1,2g. Pó oral de 1,5 + 1,2 g. Embalagem com 7, 15 ou 30 sachês.

USO ORAL. USO ADULTO.**COMPOSIÇÃO**

Cada sachê de CONDROFLEX® contém 1,5g de sulfato de glicosamina (equivalente a 1,884 g de sulfato sódico de glicosamina) e 1,2g de sulfato sódico de condroitina.

Excipientes: macrogol, bicarbonato de sódio, ácido cítrico anidro, sacarina sódica, ciclamato sódico, aspartamo e essência de limão (contém corantes de tartrazina e azul brilhante FCF).

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE**1. INDICAÇÕES**

CONDROFLEX® é indicado no tratamento de artrose ou osteoartrite primária e secundária e suas manifestações.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Vários estudos clínicos avaliaram os efeitos do sulfato de glicosamina e do sulfato de condroitina nos sintomas da osteoartrite^{1,2,3}. Estudos recentes têm sugerido que a glicosamina impede eficientemente a progressão de longo prazo da osteoartrite^{1,2,3}. Uma meta-análise de 15 estudos placebo-controlados, randomizados avaliou a eficácia estrutural e sintomática da glicosamina oral e condroitina na osteoartrite de joelho, e demonstrou eficácia para a glicosamina no índice de estreitamento do espaço articular e no índice WOMAC (Western Ontario Macmaster University Osteoarthritis). Eficácia semelhantes foram demonstradas para a condroitina e glicosamina no índice Lequesne (algo-funcional) e escala analógica visual para dor e mobilidade. A degeneração da cartilagem articular foi mais lenta com a administração diária em longo prazo da glicosamina oral na dose mínima de 1.500 mg durante um período mínimo de três anos¹.

Por meio de um estudo randomizado, duplo-cego, placebo-controlado, 202 pacientes com osteoartrite moderada do joelho foram tratados com 1.500 mg de sulfato de glicosamina ou placebo uma vez ao dia. A glicosamina reduziu o estreitamento do espaço articular no fim de cada ano do estudo. No 3º ano do estudo, os pacientes que receberam placebo tiveram um estreitamento de - 0,19 mm enquanto que os pacientes que tomaram a glicosamina apresentaram um aumento discreto no espaço articular (+0,04 mm) ($p=0,001$ entre os grupos): Os sintomas foram avaliados pelos índices WOMAC e Lequesne, os quais melhoraram 15% e 20% em relação ao basal com glicosamina ($p<0,0001$ e $p=0,002$, respectivamente) comparado com o placebo².

Em outro estudo randomizado, duplo-cego, placebo-controlado, a administração por via oral de 1.500 mg de sulfato de glicosamina, uma vez ao dia, impediu significantemente as modificações estruturais da articulação do joelho em indivíduos com osteoartrite por um período de três anos. O grupo placebo (n=106) teve um estreitamento progressivo do espaço articular e uma perda média após três anos de 0,31 mm (95% de Intervalo de confiança (IC) -0,48 a -0,13). O grupo glicosamina (n=106) não apresentou perda significante do espaço articular (- 0,06 mm (95% IC -0,22 a -0,09)). Os sintomas avaliados pelos escores de WOMAC pioraram discretamente no grupo placebo, mas melhoraram 20% a 25% no grupo glicosamina. A diferença entre os escores de sintomas do grupo placebo e glicosamina foi significante ($p=0,016$). Os escores da subescala WOMAC que mediram a dor e a função física foram melhores显著mente com o grupo glicosamina comparado com o placebo ($p=0,047$ para a dor e $p=0,020$ para a função física), mas somente modificações mínimas na rigidez articular foram notadas entre os grupos³.

O sulfato de glicosamina por via oral (500 mg três vezes ao dia) melhorou os sintomas da osteoartrite de joelho comparado ao placebo em um estudo multicêntrico, randomizado, duplo-cego, placebo-controlado de 4 semanas. A resposta, definida como uma diminuição de pelo menos 3 pontos no índice Lequesne ocorreu em 55% dos pacientes que receberam glicosamina e 38% dos pacientes no grupo placebo ($p=0,014$)⁴.

Em um estudo com 286 pacientes com osteoartrite clinicamente evolutiva do quadril ou do joelho foi avaliada a eficácia da associação de sulfato de glicosamina + sulfato de condroitina em comparação com a administração individual de sulfato de glicosamina e sulfato de condroitina. Os pacientes tratados com sulfato de condroitina apresentaram uma melhora clínica (rigidez após o repouso) de 30% ($p<0,05$), mas 45% inferior à associação de sulfato de glicosamina + sulfato de condroitina, já que esta evidenciou uma melhora clínica de 54% depois de finalizar o tratamento de 12 semanas⁵.

A administração de 800 mg de sulfato de condroitina, uma vez ao dia por dois anos para pacientes (n=300) com osteoartrite de joelho, foi avaliada por meio de um estudo randomizado, duplo-cego, placebo controlado. Os pacientes que receberam placebo tiveram um estreitamento progressivo do espaço articular, com uma perda do espaço articular de $0,14 \pm 0,61$ mm após dois anos ($p=0,001$ comparado com o basal). Por outro lado, não houve nenhuma modificação na média na extensão do espaço articular para os pacientes que receberam o sulfato de condroitina ($0,00 \pm 0,53$ mm; p não significativo comparado com o basal)⁶.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades Farmacodinâmicas

Glicosamina

A glicosamina é uma molécula naturalmente presente no organismo humano como glicosamina 6-fosfato e é o fator mais importante para a biossíntese de uma classe de compostos como glicolipídeos, glicoproteínas, glicosaminoglicanos (denominados mucopolissacarídeos), hialuronatos e proteoglicanos. Estas substâncias têm um papel na formação das superfícies articulares, tendões, ligamentos, tecido sinovial, pele, ossos, unhas, válvulas cardíacas e secreção da mucosa do aparelho digestivo, aparelho

respiratório e trato urinário. Como a glicosamina estimula a síntese de proteoglicanos da cartilagem, ela acaba inibindo a deterioração da cartilagem provocada pela osteoartrite e ajuda a manter um equilíbrio entre os processos catabólicos e anabólicos da cartilagem⁷.

Normalmente a chegada da glicosamina na articulação está assegurada pelo processo de biotransformação da glicose. Na artrose ou osteoartrite tem sido observada ausência local de glicosamina devido a uma diminuição da permeabilidade da cápsula articular e por alterações enzimáticas nas células da membrana sinovial da cartilagem. Nestas situações propõe-se a entrada exógena de sulfato de glicosamina. O sulfato de glicosamina é uma molécula pequena (peso molecular = 456,42) e uma substância pura obtida mediante síntese química, diferenciando-se assim de outras substâncias farmacológicas que foram propostas para o tratamento de osteoartrite e que são polissacarídeos de alto peso molecular, principalmente obtidos por extração.

O sulfato de glicosamina pode ser utilizado como suplemento das carências endógenas de glicosamina, para produzir uma estimulação da biossíntese dos proteoglicanos, com o efeito de desenvolver uma ação trófica nos sulcos articulares e para favorecer a fixação de enxofre na síntese do ácido condroitinsulfúrico e a disposição normal de cálcio no tecido ósseo. A experiência clínica também confirma a ótima tolerância de glicosamina devido a sua origem natural.

Uma ação anti-inflamatória de glicosamina também foi proposta em estudos farmacológicos, mas esta ação não estaria relacionada com a inibição da ciclo-oxigenase⁸.

Condroitina

A condroitina é a mais importante glicosaminoglicana nas articulações humanas e tecidos conectivos e tem um papel importante na formação da cartilagem através da estimulação do metabolismo condrocítico e síntese de colágeno e proteoglicana. Enzimas destrutivas tais como elastase de leucócitos humanos e hialuronidase são inibidas pela condroitina. O sulfato de condroitina é um dos principais componentes da cartilagem, caracterizado por sua capacidade para fixar água, função que permite assegurar as propriedades funcionais e mecanismos elásticos da cartilagem. Nos processos artrósicos degenerativos devido à ação das enzimas líticas observa-se uma perda do poder de reter água, uma degeneração progressiva da cartilagem e uma deterioração do funcionamento articular. A administração de condroitina produz um restabelecimento do equilíbrio das cartilagens articulares com a melhora ou desaparecimento das dores articulares.

A condroitina pode bloquear a ação de enzimas líticas e melhorar o reparo da cartilagem estimulando a síntese de proteoglicanas e elevando os níveis de ácido hialurônico. A condroitina pode exercer um leve e direto efeito anti-inflamatório independente do mecanismo dos anti-inflamatórios não-esteroidais (AINEs), tais como ibuprofeno e indometacina. Outros estudos sugerem que se uma quantidade suficiente de condroitina for utilizada pela célula para produção de proteoglicanas, a síntese da matriz poderia ocorrer e a cartilagem assim, seria regenerada.

Propriedades Farmacocinéticas

Glicosamina

A glicosamina é rapidamente absorvida após administração oral e tem uma biodisponibilidade de 26%, enquanto a administração intramuscular resulta em uma biodisponibilidade de 96%. Quando a glicosamina foi administrada por via oral (250 mg), via intravenosa (i.v.) (400 mg) ou via intramuscular (i.m.) (400 mg), as concentrações plasmáticas máximas (Cmax) foram de 31, 128 e 130 mol/L, respectivamente. A Cmax foi atingida dentro de 8 horas a partir da administração intramuscular^{17, 18}. Em voluntários saudáveis, a meia-vida de eliminação (t½) da glicosamina (C14) administrada por via i.m. teve um valor levemente menor, 57 horas, quando comparada com a administrada por via i.v. ou oral (70 horas)¹⁸.

A incorporação à cartilagem articular é observada rapidamente após a administração tanto i.v. como oral e persiste em quantidades notáveis a longo prazo. Outros órgãos que podem concentrar a glicosamina são o fígado e os rins. A fração de glicosamina que não se emprega no processo de biossíntese (em torno de 30%) é excretada na urina, e só uma pequena porção é excretada nas fezes^{17,19}.

A excreção fecal da radioatividade acumulada foi de menos de 1% de uma dose administrada i.v. ou i.m.. Aproximadamente 11% da radioatividade da glicosamina oral foram excretadas nas fezes 24 a 72 horas após a administração por via oral. A excreção urinária da radioatividade foi mais alta após a administração i.m.: 37% da dose administrada foram recuperadas na urina e fezes comparadas com 28% e 21% da glicosamina i.v. e oral, respectivamente^{17, 18}. Não existem dados disponíveis do perfil farmacocinético da glicosamina em pacientes idosos com insuficiência hepática e renal¹⁷.

Condroitina

A condroitina, uma glicosaminoglicana, é uma molécula grande pouco absorvida quando administrada oralmente - apenas 12%. Entretanto, em estudos em animais utilizando sulfato de condroitina radiomarcado observou-se que mais de 70% do composto radioativo é absorvido após a administração oral. A discrepância pode se dar no trato gastrointestinal: o sulfato de condroitina é submetido ao metabolismo, resultando em componentes mais ativos e absorvíveis. Sua meia-vida é de 5-10 horas e acumula-se no fluido sinovial e cartilagem. A eliminação renal representa aproximadamente 20% da depuração de condroitina.

Estudos em humanos com sulfato de condroitina mostraram que após administração oral 13,2% do fármaco é absorvido intacto, juntamente com polissacarídeos de alto e de baixo peso molecular, resultantes da despolimerização e dessulfatação. Aproximadamente 10% e 20% da dose são absorvidas como derivados de alto peso molecular e baixo peso molecular, respectivamente. Sua meia-vida é de 6,1 h e seu tmax de 3,2 h.⁹

4. CONTRAINDICAÇÕES

CONDROFLEX® é contraindicado em pacientes com hipersensibilidade à glicosamina, à condroitina ou a qualquer outro componente da fórmula. Também é contraindicado durante a gravidez e lactação, e em pacientes com fenilcetonúria ou com insuficiência renal severa.

Categoria de risco na gravidez: C. Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Recomenda-se cautela quanto ao uso de CONDROFLEX® em pacientes com sintomas indicativos de distúrbios gastrointestinais, história de úlcera gástrica ou intestinal, diabetes mellitus ou na constatação de distúrbios do sistema hematopoiético ou da coagulação sanguínea, devido ao risco anticoagulante da condroitina, bem como em portadores de insuficiência renal, hepática ou cardíaca.

Se ocorrer eventualmente ulceração péptica ou sangramento gastrointestinal em pacientes sob tratamento, a medicação deverá ser suspensa imediatamente pelo médico.

Recomenda-se evitar a ingestão de bebidas alcoólicas, durante o tratamento com CONDROFLEX®.

Este produto contém o corante amarelo de TARTRAZINA que pode causar reações de natureza alérgica, entre as quais asma brônquica, especialmente em pessoas alérgicas ao ácido acetilsalicílico.

Gravidez e lactação

Categoria de risco na gravidez: C

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica.

Devido à inexistência de dados do uso de CONDROFLEX® durante a gravidez, não deve ser utilizado nesta condição. Não existem informações sobre a passagem do medicamento para o leite materno, sendo desaconselhado seu uso nesta condição e as lactantes sob tratamento não devem amamentar.

Mutagenicidade e Carcinogenicidade

Glicosamina

De acordo com estudos em animais suspeita-se que a glicosamina inibiu a replicação do DNA em linfócitos humanos e de ratos.^{11, 12} Outros testes mutagênicos se mostraram positivos em linfócitos de ratos.¹¹

Não foram verificados efeitos teratogênicos em animais (camundongos e coelhos) após tratamento com glicosamina.¹²

Condroitina

Em estudos pré-clínicos não foram observadas malformações (teratogenicidade) nos fetos de ratos e coelhos que receberam administração de 0,1 a 1 g/kg de sulfato de condroitina diariamente. O sulfato de condroitina não apresentou carcinogenicidade *in vitro* com *Salmonella* ou em teste de leveduras.⁹

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

A administração oral de sulfato de glicosamina pode favorecer a absorção gastrointestinal de tetraciclinas e reduzir a de penicilina e cloranfenicol.

Não existe limitação para administração simultânea de analgésicos ou anti-inflamatórios esteroidais e não-esteroidais.

O sulfato de glicosamina deve ser usado com cuidado em pacientes que usam diuréticos, pois podem apresentar uma menor resposta e ser menos tolerantes ao sulfato de glicosamina.⁹

A condroitina pode potencializar a ação de anticoagulantes como a varfarina e aspirina, aumentando as chances de sangramento.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

CONDROFLEX® deve ser conservado em temperatura ambiente (15° - 30°C), protegido da luz e da umidade.

CONDROFLEX® tem validade de 24 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 físicas e organolépticas

Granulado branco amarelado com pontos esverdeados contido em envelope de alumínio.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

CONDROFLEX® deve ser administrado por via oral. O paciente deve adicionar o conteúdo do medicamento em um copo com água, aguardar entre 2 e 5 minutos e só então mexer com o auxílio de uma colher.

Posologia:

O paciente deve tomar 1 sachê por dia segundo indicação médica. A duração do tratamento fica a critério do médico.

Caso haja esquecimento na tomada da dose diária, orientar o paciente a continuar o tratamento no dia seguinte e a tomar apenas o conteúdo de um sachê por dia.

9. REAÇÕES ADVERSAS

As reações adversas mais comuns são de origem gastrointestinal, de intensidade leve a moderada, consistindo em desconforto gástrico, diarreia, náusea, prurido e cefaleia.

Também foram verificados edema periférico e taquicardia (reações incomuns),^{13,8} sonolência, insônia (reações raras),^{13, 14, 15} dispepsia, vômito, dor abdominal, constipação, azia e anorexia (reações leves).^{13, 16, 14, 15, 17}

Reações hematológicas: não foram observadas alterações clínicas significativas durante os estudos para glicosamina e condroitina. Entretanto, o seu uso pode provocar erupções eritematosas do tipo alérgicas (rash cutâneo).^{13, 8, 15}.

Testes laboratoriais: não se observaram diferenças significativas nos valores médios nem nos dados individuais das provas laboratoriais e constantes vitais.

Em casos de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária - NOTIVISA, disponível em www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSE

Não é conhecido antídoto específico para este produto. Em caso de superdose recomendam-se as medidas de suporte clínico e tratamento sintomático.

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

11. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1-Richy F, Bruyere O, Ethgen O, Cucherat M, Henrotin Y, Reginster JY. *Structural and symptomatic efficacy of glucosamine and chondroitin in knee osteoarthritis: a comprehensive meta-analysis*. Arch Intern Med. 2003;163(13):1514-22.;

2- *Glucosamine sulfate use and delay of progression of knee osteoarthritis: a 3-year, randomized, placebo-controlled, double-blind study*. Arch Intern Med. 2002;162(18):2113-23.

3- Reginster JY, Deroisy R, Rovati LC, Lee RL, Lejeune E, Bruyere O, Giacovelli G, Henrotin Y, Dacre JE, Gossett C. *Long-term effects of glucosamine sulphate on osteoarthritis progression: a randomised, placebo-controlled clinical trial*. Lancet. 2001;357(9252):251-6.;

4- Noack W, Fischer M, Forster KK, Rovati LC, Setnikar I. *Glucosamine sulfate in osteoarthritis of the knee*. Osteoarthritis Cartilage. 1994;2(1):51- 9.;

5- Moscoso FV, Maldonado CG. *Evaluación clínica de la asociación sulfato de glucosamina-condroitin sulfato, en el tratamiento de la artrosis de cadera y de rodilla*. Ver Fac CS Méd (Quito-Ecuador), 2000; 25(1):37-42.;

6- Michel BA, Stucki G, Frey D, De Vathaire F, Vignon E, Bruehlmann P, Uebelhart D. *Chondroitins 4 and 6 sulfate in osteoarthritis of the knee: a randomized, controlled trial*. Arthritis Rheum. 2005;52(3):779-86.

- 7- Vidal y Plana RR, KARZEL K: *Glucosamine: its importance for the metabolism of articular cartilage. 2. Studies on articular cartilage.* Fortschr Med. 1980 Jun 5;98(21):801-6. German.
- 8- Reichelt A, Forster KK, & Fischer M: *Efficacy and safety of intramuscular glucosamine sulfate in osteoarthritis of the knee: a randomised, placebo-controlled, double-blind study.* Arzneimittelforschung 1994; 44:75-80.
- 9- Reyes G C, Koda RT, Lien E J: *Glucosamine and chondroitin sulfates in the treatment of osteoarthritis: a survey.* Progress in Drug Research. 2000; 55:81-103.
- 10- RTECS: *Registry of Toxic Effects of Chemical Substances.* National Institute for Occupational Safety and Health. Cincinnati, OH (Internet Version). Edition expires 2001; provided by Thomson Healthcare Inc., Greenwood Village, CO.
- 11- S Fabro: *The Reproductive Toxicology Center (eds): REPROTOX (electronic version).* Georgetown University Medical Center and Reproductive Toxicology Center, Columbia Hospital for Women Medical Center. Washington, DC (Internet Version). Edition expires Feb/28/1999; provided by Thomson Healthcare Inc., Greenwood Village, CO.
- 12- Tapadinhas MJ, Rivera IC, & Bignamini AA: *Oral glucosamine sulphate in the management of arthrosis: report on a multi-centre open investigation in Portugal.* Pharmatherapeutica 1982; 3:157-168.
- 13- Qiu GX, Gao SN, & Giacovelli G: *Efficacy and safety of glucosamine sulfate versus ibuprofen in patients with knee osteoarthritis.* Arzneim-Forsch/Drug Res 1998; 48:469-474.
- 14- Barclay TS, Tsourounis C, & McCart GM: *Glucosamine.* Ann Pharmacother 1998; 32:574-580.
- 15- Drovanti A, Bignamini AA, & Rovati AL: *Therapeutic activity of oral glucosamine sulfate in osteoarthritis: a placebo-controlled double-blind investigation.* Clin Ther 1980; 3:260-272.
- 16- da Camara CC, Dowless GV: *Glucosamine sulfate for osteoarthritis.* Ann Pharmacother. 1998 May;32(5):602-3.
- 17- Matheson AJ & Perry CM. Glucosamine. *A review of its use in the management of osteoarthritis.* Drugs Aging 2000; 20 (14): 1041-1060.
- 18- Setnikar I et al. *Pharmacokinetics of glucosamine in man.* Arzneimittelforschung 1993; 43(10):1109-
- 19- Drugdex Drug Evaluations, *Glucosamine;* Micromedex, 2007.



DIZERES LEGAIS

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.

MS - 1.2214.0069

Resp. Téc.: Marcia da Costa Pereira

CRF-SP nº. 32.700

Zodiac Produtos Farmacêuticos S.A.

Rodovia Vereador Abel Fabrício Dias, 3400

Pindamonhangaba – SP

C.N.P.J. 55.980.684/0001-27

Indústria Brasileira

SAC: 0800-166575



BU_01_PS_349039-xx

Esta bulas foi aprovada pela Anvisa em (17/09/2014).

Histórico de Alteração da Bula²⁰

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula ²¹	Versões (VP/VPS) ²²	Apresentações relacionadas ²³
04/09/2013	0743598/13-3	10463-PRODUTO BIOLÓGICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	15/08/2013	SUBMISSÃO INICIAL	VP/VPS 349039.09 e 349069.00	500 MG + 400 MG CAP GEL DURA CT BL AL PLAS INC X 20, 40 e 60
17/09/2014		10456-PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	17/09/2014	Dizeres legais – alteração de responsável técnico	VP/VPS 349039.10 e 349069.01	500 MG + 400 MG CAP GEL DURA CT BL AL PLAS INC X 20, 40 e 60 1,5 G + 1,2 G PO OR CT SACHES X 4, 135 G X 15, 30 e 7

²⁰ 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.

²¹ Informar quais Itens de Bula foram alterados, conforme a RDC 47/09:

- IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO
- APRESENTAÇÕES
- COMPOSIÇÃO
- PARA QUÉ ESTE MEDICAMENTO É INDICADO?
- COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA?
- QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?
- O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?
- ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO?
- COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?
- O QUE DEVO FAZER QUANDO EU ME ESQUECER DE USAR ESTE MEDICAMENTO?
- QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?
- O QUE FAZER SE ALGUÉM USAR UMA QUANTIDADE MAIOR DO QUE A INDICADA DESTE MEDICAMENTO?
- INDICAÇÕES
- RESULTADOS DE EFICÁCIA
- CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS
- CONTRA-INDICAÇÕES
- ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES
- INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS
- CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO
- POSOLOGIA E MODO DE USAR



- REAÇÕES ADVERSAS
- SUPERDOSE
- DIZERES LEGAIS

²² Informar se a alteração está relacionada às versões de Bulas para o Paciente (VP) e/ou de Bulas para o Profissional de Saúde (VPS).

²³ Informar quais apresentações, descrevendo as formas farmacêuticas e concentrações que tiverem suas bulas alteradas.