



Dinaflex®

Pó Oral

1,5 G

DINAFLEX®
sulfato de glicosamina

APRESENTAÇÕES

Pó granulado de 1,5 g em embalagem com 15 ou 30 sachês

USO ORAL. USO ADULTO.

COMPOSIÇÃO

DINAFLEX 1,5g:

Cada sachê contém 1,5 g de sulfato de glicosamina (equivalente a 1,884 g de sulfato sódico de glicosamina).

Excipientes: aspartamo, sorbitol, ácido cítrico e macrogol.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

DINAFLEX® é um medicamento utilizado 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^{5,6,7}. Estudos recentes têm sugerido que a glicosamina impede eficientemente a progressão de longo prazo da osteoartrite^{5,6,7}. Uma meta-análise de 15 estudos placebo-controlados, randomizados avaliaram a eficácia estrutural e sintomática da glicosamina oral 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). Eficácias semelhantes foram demonstradas para a 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 anos⁵.

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 do espaço articular de - 0,19 mm enquanto que os pacientes que tomaram a glicosamina apresentaram um aumento discreto (+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 placebo⁶.

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 significativamente 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 significativa 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 significativa (p=0,016). Os escores da subescala WOMAC que mediram a dor e a função física foram melhores significativamente 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 grupos⁷.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades Farmacodinâmicas: 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 importante 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 urinário¹. Como a glicosamina estimula a síntese de proteoglicanos da cartilagem, ela acaba inibindo sua deterioração provocada pela osteoartrose e ajuda a manter um equilíbrio entre os processos catabólicos e anabólicos da cartilagem⁸.

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 glicosamina¹. 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 extração².

O sulfato de glicosamina pode ser utilizado como suplemento das carências endógenas de glicosamina, para estimular a 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 natural¹.

Uma ação anti-inflamatória de glicosamina também foi proposta em estudos farmacológicos, mas esta ação não estaria relacionada com a inibição da ciclo-oxigenase⁹.

Propriedades Farmacocinéticas: 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. O Cmax foi atingido dentro de 8 horas a partir da administração intramuscular 18, 19. 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)¹⁹.

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^{18, 20}.

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^{18, 19}. Não existem dados disponíveis do perfil farmacocinético da glicosamina em pacientes idosos com insuficiência hepática e renal¹⁸.

4. CONTRAINDICAÇÕES

DINAFLEX® é contraindicado em pacientes com hipersensibilidade à glicosamina ou a qualquer outro componente da fórmula. Também não deve ser utilizado em casos de fenilcetonúria.

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

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Recomenda-se cautela quanto ao uso de DINAFLEX® em pacientes com sintomas indicativos de distúrbios gastrointestinais, história de úlcera gástrica ou intestinal, diabetes mellitus, 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 DINAFLEX®.

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 DINAFLEX® durante a gravidez, assim há que se considerar o risco/benefício. Não existem informações sobre a passagem do medicamento para o leite materno, sendo desaconselhado seu uso nesta condição. Deve ser feita uma avaliação pelo médico quanto à importância do medicamento para a mãe e decidir se a mãe deve parar de amamentar ou suspender o tratamento.

Pacientes idosos: Não há advertências e recomendações especiais sobre o uso adequado desse medicamento por pacientes idosos, desde que não se enquadrem nas apresentadas nos itens acima.

Mutagenicidade e Carcinogenicidade

De acordo com estudos em animais suspeita-se que a glicosamina inibiu a replicação do DNA em linfócitos humanos e de ratos.^{12, 13} Outros testes mutagênicos se mostraram positivos em linfócitos de ratos.¹²

Não foram verificados efeitos teratogênicos em animais (camundongos e coelhos) após tratamento com glicosamina.¹³

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

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

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

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.¹⁰

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

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

DINAFLEX® tem validade de 36 meses a partir da data de fabricação.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

DINAFLEX® apresenta-se como um granulado de cor branca contido em sachês.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

DINAFLEX® 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.

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

Reações gastrointestinais: as reações adversas mais comuns são de origem gastrointestinal, de intensidade leve a moderada, consistindo em desconforto gástrico, diarreia, náusea, constipação e vômito.

Também foram verificados edema periférico e taquicardia (reações incomuns)^{14,9;} dispepsia, dor abdominal, azia e anorexia (reações leves)^{14, 17, 15, 16, 18;} prurido e rash (reações raras)^{14, 9, 16.}

Reações neurológicas (raras)^{14, 15, 16;} dor de cabeça, insônia, sonolência.

Reações hematológicas: não foram observadas alterações clínicas significativas durante os estudos.

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 recomenda-se as medidas de suporte clínico e tratamento sintomático.

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

11. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1- Matheson AJ, Perry CM. Glucosamine: a review of its use in the management of osteoarthritis. *Drugs Aging*. 2003;20(14):1041-60.
- 2- Deal CL, Moskowitz RW. Nutraceuticals as therapeutic agents in osteoarthritis. The role of glucosamine, chondroitin sulfate, and collagen hydrolysate. *Rheum Dis Clin North Am*. 1999;25(2):379-95.
- 3- Setnikar I, Rovati LC. Absorption, distribution, metabolism and excretion of glucosamine sulfate. A review. *Arzneimittelforschung*. 2001;51(9):699-725.
- 4- Drugdex Drug Evaluations; Glucosamine, Micromedex, 2007.
- 5- 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.
- 6- Pavelka K, Gatterova J, Olejarova M, Machacek S, Giacomelli G, Rovati LC. 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.
- 7- Reginster JY, Deroisy R, Rovati LC, Lee RL, Lejeune E, Bruyere O, Giacomelli 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.
- 8- 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.
- 9- 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.
- 10- 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.
- 11- 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.
- 12- 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.
- 13- 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.
- 14- Qiu GX, Gao SN, & Giacomelli G: Efficacy and safety of glucosamine sulfate versus ibuprofen in patients with knee osteoarthritis. *Arzneim-Forsch/Drug Res* 1998; 48:469-474.
- 15- Barclay TS, Tsourounis C, & McCart GM: Glucosamine. *Ann Pharmacother* 1998; 32:574-580.
- 16- 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.
- 17- da Camara CC, Dowless GV: Glucosamine sulfate for osteoarthritis. *Ann Pharmacother*. 1998 May;32(5):602-3.
- 18- Matheson AJ & Perry CM. Glucosamine. A review of its use in the management of osteoarthritis. *Drugs Aging* 2000; 20 (14): 1041-1060.
- 19- Setnikar I et al. Pharmacokinetics of glucosamine in man. *Arzneimittelforschung* 1993; 43(10):1109-
- 20- Drugdex Drug Evaluations, Glucosamine; Micromedex, 2007.

DIZERES LEGAIS

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.

MS - 1.2214.0031

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



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/NPS) ²²	Apresentações relacionadas ²³	
15/10/2013	0867489132	10458- MEDICAMENTO NOVO- Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	15/10/2013	SUBMISSÃO INICIAL	VPS: 349003.14	1,5 G PO ORAL CT 15 SACH X 3,95 G 1,5 G PO ORAL CT 30 SACH X 3,95 G	
21/10/2014		10451 - MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula RDC 60/12	NA	NA	NA	21/10/2014	Dizeres Legais	VPS: 349013.15	1,5 G PO ORAL CT 15 SACH X 3,95 G 1,5 G PO ORAL CT 30 SACH X 3,95 G	

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 petitionamento, 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 QUE 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 tiveram suas bulas alteradas.