

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-condroitina sulfato, em 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, Bruhlmann P, Uebelhart D. Chondroitins 4 and 6 sulfate in osteoarthritis of the knee: a randomized, controlled trial. Arthritis Rheum. 2005;52(3):779-86.

INDICAÇÕES

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

CONTRA-INDICAÇÕES

CONDROFLEX® é contra-indicado em pacientes com hipersensibilidade a glucosamina, condroitina ou a qualquer outro componente da fórmula. Também é contra-indicado durante a gravidez e lactação, e em pacientes com fenoconúria ou com insuficiência renal severa.

POSOLOGIA

Para cápsulas:

Uma cápsula, 3 vezes por dia, antes das refeições ou segundo indicação médica. Aconselha-se seguir o tratamento por um período de 8 semanas ou mais. Aconselha-se também repetir o tratamento com um intervalo de tempo de 2 meses.

Para sachês:

1 sachê por dia, dissolvido em um copo com água. Aguardar entre 2 a 5 minutos antes de mexer a solução com o auxílio de uma colher. A duração do tratamento fica a critério do médico.

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®.

Esta advertência restringe-se à forma farmacêutica pó oral:

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 acetil salicílico.

Gravidez e lactação: 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. **Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou cirurgião-dentista.**

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

A administração oral de sulfato de glucosamina pode favorecer a absorção gastrointestinal de tetraciclina e reduzir a de penicilina e cloranfenicol. Não existe limitação para administração simultânea de analgésicos ou antiinflamatórios esteroidais e não-esteroidais. A condroitina pode potencializar a ação de anticoagulantes como a varfarina e aspirina, aumentando as chances de sangramento.

REAÇÕES ADVERSAS A MEDICAMENTOS

As reações adversas mais comuns são de origem gastrointestinal, de intensidade leve a moderada, consistindo em desconforto gástrico, diarreia, náusea, prurido e cefaleia. **Reações hematológicas:** não foram observadas alterações clínicas significativas durante os estudos para glucosamina e condroitina. Entretanto, o seu uso pode provocar erupções eritematosas do tipo alérgicas.

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

ATENÇÃO: ESTE É UM MEDICAMENTO NOVO E, EMBORA AS PESQUISAS TENHAM INDICADO EFICÁCIA E SEGURANÇA ACEITÁVEIS PARA COMERCIALIZAÇÃO, EFEITOS INDESEJÁVEIS E NÃO CONHECIDOS PODEM OCORRER. NESTE CASO, INFORME SEU MÉDICO.

SUPERDOSE

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

ARMAZENAGEM

Conservar o produto em sua embalagem original, em temperatura ambiente (entre 15° e 30° C). Proteger da luz, umidade e calor excessivo.

IV) DIZERES LEGAIS

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

Lote, fabricação e validade: vide cartucho

Reg. MS - 1.2214.0069

Resp. Tec.: Dra. Maria Rita Maniezi - CRF-SP nº 9.960

Fabricado e distribuído por:

ZODIAC PRODUTOS FARMACÊUTICOS S/A,

Sede: Rodovia Vereador Abel Fabrício Dias, 3.400

Pindamonhangaba - SP

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

SAC: 0800-166575

349039.06



ZODIAC

Condoflex®

sulfato de glucosamina + sulfato sódico de condroitina



I) IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

CONDROFLEX®

Sulfato de glucosamina + Sulfato sódico de condroitina

FORMA FARMACÊUTICA

Cápsulas

Pó oral

APRESENTAÇÃO

Cada cápsula contém 500,0 mg de sulfato de glucosamina + 400,0 mg de sulfato sódico de condroitina. Embalagem com 20, 40 e 60 cápsulas.

Cada sachê contém 1,5 g de sulfato de glucosamina e 1,2 g de sulfato sódico de condroitina. Embalagem com 15 ou 30 sachês de 4, 1,35 g cada.

USO ORAL

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada cápsula contém:

Sulfato de glucosamina (equivalente a 628 mg de sulfato policristalino de glucosamina)

Excipientes q.s.p. 500 mg

Sulfato sódico de condroitina 400 mg

Excipientes q.s.p. 1 sachê

Excipientes: povidona K30, estearato de magnésio.

Cada sachê contém:

Sulfato de glucosamina (equivalente a 1,884 g de sulfato policristalino de glucosamina)

Excipientes q.s.p. 1,5 g

Sulfato sódico de condroitina 1,2 g

Excipientes: polietilenglicol 400, bicarbonato de sódio, ácido cítrico anidro, sacarina sódica, ciclamato sódico, aspartame e essência de limão (contém corantes tartrazina e azul brilhante FCF).

II) INFORMAÇÕES AO PACIENTE

ACÃO DO MEDICAMENTO

CONDROFLEX® é um medicamento cuja ação principal se faz sobre a cartilagem que reveste as articulações. O uso do medicamento por períodos superiores a 3 semanas demonstrou uma ação de proteção e de retardo do processo degenerativo da cartilagem, trazendo como consequência indireta a diminuição da dor e da limitação dos movimentos comuns a patologias que acometem a cartilagem.

INDICAÇÕES DO MEDICAMENTO

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

RISCOS DO MEDICAMENTO

Contra-Indicações

CONDROFLEX® é contra-indicado em pacientes com hipersensibilidade a glucosamina, condroitina ou a qualquer outro componente da fórmula.

Também é contra-indicado durante a gravidez e lactação, e em pacientes com fenoconúria ou com insuficiência renal severa.

Este medicamento está indicado somente para uso adulto.

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®.

Esta advertência restringe-se à forma farmacêutica pó oral:

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 acetil salicílico.

Gravidez e lactação: 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.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

Interações Medicamentosas

A administração oral de sulfato de glucosamina pode favorecer a absorção gastrointestinal de tetraciclina e reduzir a de penicilina e cloranfenicol. Não existe limitação para administração simultânea de analgésicos ou antiinflamatórios esteroidais e não-esteroidais. A condroitina pode potencializar a ação de anticoagulantes como a varfarina e aspirina, aumentando as chances de sangramento.

Informe ao médico ou cirurgião-dentista o aparecimento de reações indesejáveis.

Informe ao seu médico ou cirurgião-dentista se você está fazendo uso de algum outro medicamento.

Não use medicamento sem o conhecimento do seu médico. Pode ser perigoso para a sua saúde.

MODO DE USO

Para cápsula:

Uma cápsula, 3 vezes por dia, antes das refeições ou segundo indicação médica. Adicionar o conteúdo do medicamento por um período de 8 semanas ou mais. Aconselha-se também repetir o tratamento com um intervalo de tempo de 2 meses.

Para sachês:

1 sachê por dia antes das refeições ou segundo indicação médica.

Adicionar o conteúdo do medicamento em um copo com água, aguardar entre 2 a 5 minutos e só então mexer com o auxílio de uma colher.

A duração do tratamento fica a critério do médico. Caso haja esquecimento na tomada da dose diária, continuar o tratamento no dia seguinte, e tomar apenas o conteúdo de um sachê por dia.

Siga a orientação do seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento.

Não interrompa o tratamento sem o conhecimento do seu médico.

Não use o medicamento com o prazo de validade vencido. Antes de usar observe o aspecto do medicamento.
As cápsulas não podem ser partidas ou mastigadas.

REAÇÕES ADVERSAS

Os efeitos adversos mais comuns são reações de origem gastrointestinal de intensidade leve a moderada, como desconforto gástrico, diarreia, náusea, prurido e cefaléia.

ATENÇÃO: Este é um medicamento novo e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis para comercialização, efeitos indesejáveis e não conhecidos podem ocorrer. Neste caso, informe o seu médico.

CONDUTA EM CASO DE SUPERDOSE

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

CUIDADOS DE CONSERVAÇÃO E USO

Conservar o produto em sua embalagem original, em temperatura ambiente (entre 15° e 30° C). Proteger da luz, umidade e calor excessivo.

TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.

III) INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Farmacodinâmica

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.

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, como suplemento das carências endógenas desta substância, 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 condroitínico e a disposição normal de cálcio no tecido ósseo. A experiência clínica também confirma a ótima tolerância de glicosamina devido a sua origem natural.

Condroitina

A condroitina é a mais importante glicosaminoglicana nas articulações humanas e tecidos conectivos e tem um papel 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 artrosicos 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 antiinflamatório independente do mecanismo das drogas antiinflamatórias 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.

Farmacocinética

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. No organismo, o sulfato de glicosamina dissocia-se em ion sulfato e D-glicosamina (peso molecular = 179,17), que é o princípio ativo. A 37°C a glicosamina tem um pKa de 6,91 que favorece sua absorção no intestino delgado e, em geral, a passagem por todas as barreiras biológicas.

Estas propriedades físico-químicas convertem a glicosamina em uma substância de fácil absorção e com boa difusão, como confirmado a nível experimental. A farmacocinética do sulfato de glicosamina foi amplamente estudada em ratos e em cães, empregando glicosamina uniformemente radiomarcada.

Após administração por via oral em cães, a radioatividade aparece rapidamente (15 minutos) no plasma e deve-se a glicosamina não modificada, como demonstrado por cromatografia de troca iônica. Os picos no plasma de glicosamina livre são alcançados aos 60 minutos e depois diminuem lentamente. Quando se comparam as áreas dos

picos após a administração intra-venosa (IV) e oral, a biodisponibilidade absoluta de glicosamina procedente do aparelho digestivo é de aproximadamente 72%. De fato, segundo estudos de excreção fecal de reatividade em cães, a absorção no aparelho digestivo é de 87% da dose administrada.

A radioatividade da glicosamina livre no plasma difunde-se com rapidez em diferentes órgãos e tecidos que têm a capacidade de concentrá-la do plasma. Este fenômeno foi demonstrado medindo, em intervalos diferentes, a radioatividade presente em diferentes tecidos no cão mediante uma técnica de auto-radiografia em rato. A incorporação à cartilagem articular é observada rapidamente após a administração tanto IV como oral e persiste em quantidades notáveis a longo prazo. Este comportamento provavelmente representa a base farmacocinética para a atividade farmacológica e terapêutica de glicosamina.

Outros órgãos que podem concentrar a glicosamina são o fígado, que provavelmente a utiliza em diferentes processos de biossíntese (incluindo a síntese de glicoproteínas plasmáticas) 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. Uma fração considerável de radioatividade é eliminada no ar expirado em forma de CO₂, o que indica um metabolismo muito ativo da glicosamina e seus derivados nos tecidos, incluindo a cartilagem articular.

Não foram realizados estudos amplos em humanos com a molécula marcada com ¹⁴C por razões éticas. Os métodos a frio (cromatografia de troca iônica) não são muito sensíveis e não permitem descrever de modo exato o perfil farmacocinético. Os estudos realizados em voluntários adultos saudáveis, aos quais administrou-se sulfato de glicosamina fria por via oral e IV para posteriormente avaliar a glicosamina no plasma e urina mediante cromatografia de troca iônica, demonstraram que a farmacocinética da glicosamina em humanos não é diferente na essência daquela observada em cães e ratos.

Condroitina

A condroitina, uma glicosaminoglicana, é uma molécula grande pouco absorvida quando administrada oralmente - apenas 12%. Entretanto, estudos animais utilizando sulfato de condroitina radiomarcado observou-se que mais do que 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 se dá em aproximadamente 20% do clearance de condroitina.

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*). Eficácias 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 anos⁴.

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 placebo⁵.

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 sub-escala 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 grupos⁶.

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)⁷.

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 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 semanas⁸.

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 ± 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 ± 0,53 mm; p não significativo comparado com o basal)⁹.

Referências Bibliográficas

1-Richy F, Bruyere O, Ethgen O, Cucherat M, Henrotin Y, Reginster JY. *Structural and*