

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

DINAFLEX DÚO FORTE

GRÁNULOS PARA SOLUCIÓN ORAL EN SOBRES

COMPOSICIÓN:

Cada sobre contiene:

Glucosamina sulfato cloruro de sodio (Eq. a 1500 mg de glucosamina sulfato)	1884 mg
Condroitina sulfato de sodio	1200 mg

Excipientes c.s: Macrogol 400, Bicarbonato de Sodio, Ácido Cítrico Anhidro, Sacarina Sódica, Aspartamo, Esencia de limón.

ACCIÓN TERAPÉUTICA:

Agentes antirreumáticos específicos.

Código ATC: M01AX.

Categoría ATC: Otros agentes antiinflamatorios y antirreumáticos no esteroideos.

INDICACIONES:

Coadyuvante en el tratamiento de la artrosis leve a moderada.

FARMCOLOGÍA:

Acción farmacológica:

Esta asociación está compuesta por condroitina sulfato, un polisacárido del grupo de los glucosaminoglicanos, y glucosamina (en forma de sulfato de glucosamina), un amino monosacárido natural.

Página 1 de 11

Esta información es propiedad de Tecnofarma S.A. Su contenido está dirigido a profesionales prescriptores, se prohíbe la reproducción, divulgación o utilización total o parcial de este documento o de su contenido, salvo autorización expresa del propietario y con consentimiento por escrito. Este documento ha sido preparado según lo aprobado por el ISP bajo Resolución Exenta RW N°25030/16 para el producto REG. ISP N° F-23243/21.

CL--2400010

La condroitina sulfato es uno de los principales elementos constitutivos del cartílago, que se une a una proteína central, constituyendo el llamado proteoglicano, el cual confiere al cartílago sus propiedades mecánicas y elásticas. La actividad terapéutica del condroitina sulfato en pacientes con artrosis es debida a varios factores: actividad antiinflamatoria [mediada por la inhibición de interleucina 1- β (IL-1 β), metaloproteasa-3 (MMP-3) y prostaglandina E2 (PGE₂)]; estimulación de la síntesis de proteoglicanos y ácido hialurónico; inhibición de enzimas proteolíticas del cartílago (incluyendo colagenasa, elastasa, proteoglicanasa, fosfolipasa A₂, N-acetilglucosaminidasa, etc); e inhibición de la traslocación nuclear del factor nuclear Kappa B (NF- κ B) implicado en determinados procesos inflamatorios crónicos.

La glucosamina es una sustancia endógena, constituyente normal de la cadena de polisacáridos de la matriz cartilaginosa y de los glucosaminoglicanos del líquido sinovial.

Estudios *in vitro* e *in vivo* han demostrado que la glucosamina estimula la síntesis fisiológica de glucosaminoglicanos y proteoglicanos a través de los condrocitos y de ácido hialurónico mediante sinoviocitos. Estudios posteriores han puesto de manifiesto que la glucosamina puede inhibir la síntesis de algunas sustancias como radicales superóxidos, y la actividad de las enzimas lisosomales, así como la de las enzimas destructoras del cartílago articulares tales como la colagenasa y la fosfolipasa A₂.

Se ha observado que el condroitina sulfato y el sulfato de glucosamina promueven la formación de nuevo cartílago *in vitro* a través de la estimulación de la síntesis de colágeno y proteoglicanos; efecto que presenta sinergia cuando ambos se utilizan en combinación.

Diversos estudios han evaluado el efecto del condroitina sulfato y la glucosamina en combinación con resultados positivos a nivel de la sintomatología de la enfermedad artrósica.

Farmacocinética:

Combinación:

No se han realizado estudios farmacocinéticos de la combinación.

Glucosamina:

Dos sales glucosamina, sulfato y clorhidrato, se utilizan con fines terapéuticos y se consideran como profármacos: ambas sales se disuelven por completo en el estómago donde se convierten en base libre de glucosamina para su absorción en el intestino delgado.

La farmacocinética del sulfato de C¹⁴-glucosamina se estudió en hombres voluntarios sanos, con una dosis única administrada vía intravenosa, intramuscular u oral. Tras la administración oral, la glucosamina libre no fue detectable en plasma. La radioactividad incorporada en las proteínas plasmáticas siguió pautas farmacocinéticas similares a las obtenidas tras la administración IV o IM, pero las concentraciones plasmáticas fueron menores que aquellas obtenidas tras la administración parenteral, probablemente un efecto de primer paso hepático.

Tras la administración oral, alrededor del 90% del sulfato de glucosamina administrado es absorbido en el tracto gastrointestinal.

No se dispone de información sobre el resto de los parámetros farmacocinéticos en humanos, pero éstos han sido ampliamente estudiados en la rata y en el perro, empleando C¹⁴-glucosamina marcada uniformemente.

La C¹⁴-glucosamina libre desaparece rápidamente del plasma y concomitante la radioactividad aparece incorporada a las globulinas del plasma, en el hígado y en el riñón, y también en los tejidos articulares donde se encuentra en concentraciones mayores que en la sangre.

La glucosamina se excreta en la orina durante las 48 horas siguientes a la administración oral, en una proporción de alrededor del 5% de la dosis

administrada. La principal cantidad de la glucosamina administrada oralmente se metaboliza en los tejidos y se elimina como CO₂ en el aire espirado.

La administración repetida diariamente del sulfato de C¹⁴-glucosamina marcado muestra que el estado estacionario en sangre se alcanza durante el tercer día de administración y que no se acumula después de este periodo.

Condroitina sulfato:

Varios estudios señalan que la biodisponibilidad del condroitina sulfato oscila entre un 15 y un 24% de la dosis administrada oralmente. De la fracción absorbida de condroitina sulfato, el 10% se halla en forma de condroitina sulfato y el 90% en forma de derivados despolimerizados de menor peso molecular, lo que sugiere que es sometido a un efecto de primer paso. Tras la administración oral de condroitina sulfato, la concentración máxima de condroitina sulfato en sangre se alcanza en unas 4 horas.

En sangre, el 85% de la concentración de condroitina sulfato y de los derivados despolimerizados se halla fija a diversas proteínas plasmáticas. El volumen de distribución del condroitina sulfato es relativamente pequeño, alrededor de 0,3L/kg. En el hombre, el condroitina sulfato presenta afinidad por el tejido articular. En la rata, además del tejido articular, el condroitina sulfato también presenta afinidad por la pared del intestino delgado, hígado, cerebro y riñones.

Al menos el 90% de la dosis de condroitina sulfato es metabolizado primeramente por sulfatasas lisomales, para luego ser despolimerizado por hialuronidasas, β-glucuronidasas y β-N-acetil-hexosaminidasas. El hígado, los riñones y otros órganos participan en la despolimerización del condroitina sulfato. No se han descrito interacciones con otros medicamentos a nivel de la metabolización. El condroitina sulfato no es metabolizado por enzimas del citocromo P450.

El aclaramiento sistémico del condroitina sulfato es de 30,5 mL/min o de 0,46 mL/min/kg. El tiempo de vida media oscila entre 5 y 15 horas dependiendo del protocolo experimental. La vía de eliminación del condroitina sulfato y de los derivados despolimerizados más importante es el riñón.

La cinética del condroitina sulfato es de primer orden hasta dosis únicas de 3000 mg. Dosis múltiples de 800 mg en pacientes con artrosis no alteran el orden de la cinética del condroitina sulfato.

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN:

Adultos (incluyendo ancianos):

La dosis recomendada es de 1.200 mg/día de condroitín sulfato y 1.500 mg/día de sulfato de glucosamina a administrar al menos durante un período de 6 meses.

La dosis diaria equivale a 1 sobre 1 vez al día.

Modo de uso:

Disolver el contenido de un sobre en un vaso de agua y tomarlo una vez al día, preferiblemente en las comidas.

Población pediátrica:

Glucosamina más Chondroitin no está recomendado para uso en niños o adolescentes menores de 18 años debido a la ausencia de datos sobre seguridad y eficacia.

Insuficiencia renal y/o hepática:

No pueden darse recomendaciones en pacientes con insuficiencia renal o hepática debido a que no se han realizado estudios.

CONTRAINDICACIONES:

- Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes.
- Embarazo y lactancia.
- No debe administrarse en pacientes alérgicos a los mariscos, y crustáceos marinos como camarones, langostas, centollas, langostinos, ya que uno de los principios activos (glucosamina) se obtiene de estas especies.

ADVERTENCIAS:

Debe consultarse a un médico para descartar la presencia de otras enfermedades articulares para las cuales debe considerarse otro tratamiento.

Intolerancia a la glucosa:

En pacientes con intolerancia a la glucosa se recomienda monitorizar los niveles de glucosa y, cuando proceda, las necesidades de insulina antes de comenzar el tratamiento y periódicamente durante el mismo.

Riesgo cardiovascular:

En pacientes con factores de riesgo cardiovascular conocidos se recomienda monitorizar los niveles de lípidos en sangre, ya que se han observado casos de hipercolesterolemia en pacientes tratados con glucosamina.

Asma:

Tras el inicio de la terapia con glucosamina, se han descrito síntomas de asma exacerbados, que desaparecieron tras retirar el tratamiento. Estos pacientes deberán, por lo tanto, ser conscientes del posible empeoramiento de sus síntomas cuando inicien tratamiento con glucosamina.

Insuficiencia cardíaca y/o renal:

En muy raras ocasiones (<1/10.000) en pacientes tratados con condroitín sulfato se ha descrito algún caso de edema y/o retención de agua. Este fenómeno, puede ser atribuido al efecto osmótico de condroitín sulfato.

Fenilcetonuria:

La forma farmacéutica en polvo contiene Aspartame, por lo que no se debe administrar a pacientes con fenilcetonuria porque este producto se metaboliza a fenilalanina y puede causar toxicidad.

PRECAUCIONES:

Embarazo:

No existen datos suficientes sobre la utilización de condroitín sulfato y glucosamina en mujeres embarazadas. Los estudios en animales son

Página 6 de 11

Esta información es propiedad de Tecnofarma S.A. Su contenido está dirigido a profesionales prescriptores, se prohíbe la reproducción, divulgación o utilización total o parcial de este documento o de su contenido, salvo autorización expresa del propietario y con consentimiento por escrito. Este documento ha sido preparado según lo aprobado por el ISP bajo Resolución Exenta RW N°25030/16 para el producto REG. ISP N° F-23243/21.

CL--2400010

insuficientes para determinar las reacciones en el embarazo y/o desarrollo embrional, fetal o postnatal. Por tanto, Glucosamina más Condroitin, no debe utilizarse durante el embarazo.

Lactancia:

No existe información disponible sobre la excreción de condroitín sulfato y glucosamina a través de la leche materna. Por ello, y debido a la falta de información de seguridad para el recién nacido, no se recomienda la utilización de Glucosamina más Condroitin durante la lactancia.

Pacientes pediátricos:

No se ha establecido ni la seguridad ni la eficacia en niños y jóvenes menores de 18 años, razón por la cual debe evitarse la administración en estos pacientes.

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS:

No se han realizado estudios de interacción entre la glucosamina y el condroitín.

Se ha observado en rata y a dosis muy superiores a las recomendadas (50 mg/kg/día, lo que equivaldría a 4.000 mg en humanos /día), que condroitín sulfato puede presentar una ligera actividad antiagregante plaquetaria, por lo que se tendrá en cuenta en casos de utilización concomitante con antiagregantes plaquetarios (ácido acetilsalicílico, dipyridamol, clopidogrel, ditazol, triflusal y ticlopidina). No obstante, en toda la investigación clínica y la farmacovigilancia realizada a la dosis recomendada con condroitín sulfato no se ha detectado ningún efecto a nivel plaquetario.

Se dispone de datos limitados sobre posibles interacciones medicamentosas con glucosamina, pero se han descrito incrementos del RIN (Razón Internacional Normalizada) con anticoagulantes cumarínicos (warfarina y acenocumarol). Los pacientes tratados con anticoagulantes cumarínicos deben por lo tanto ser estrechamente monitorizados en el momento de iniciar o finalizar el tratamiento.

La glucosamina puede incrementar la absorción y concentraciones séricas de las tetraciclinas y reducir la absorción de penicilinas y cloranfenicol.

Debido a la limitada documentación disponible sobre posibles interacciones medicamentosas con glucosamina, y condroitin se debe estar alerta ante un cambio en la respuesta o concentración de medicamentos que se administren simultáneamente.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas:

No se han realizado estudios de los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. En caso de experimentar mareo o somnolencia no se recomienda la conducción de vehículos ni la manipulación de máquinas.

REACCIONES ADVERSAS:

En un estudio clínico (GAIT: *Glucosamine/Chondroitin Arthritis Intervention Trial*), en el que los pacientes fueron tratados con la combinación de condroitina sulfato e hidrocloreuro de glucosamina elaborada con una formulación distintas a la de Dinaflex Dúo Forte o placebo, la mayoría de las reacciones adversas experimentadas fueron de naturaleza leve y transitoria.

A continuación, se citan, clasificadas por órganos y sistemas, las reacciones adversas experimentadas en al menos 2 pacientes de un estudio en el grupo tratado con la combinación de condroitín sulfato sódico e hidrocloreuro de glucosamina, consideradas como posiblemente relacionadas con el tratamiento.

Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Las reacciones se clasifican en: Frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); Poco frecuentes ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); Raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); Muy raras ($< 1/10.000$); Desconocidas (no pueden estimarse a partir de los datos disponibles).

Exploraciones complementarias:

- Raras: enzimas hepáticas aumentadas, análisis anormal de orina.

Infecciones e infestaciones:

- Raras: infección del tracto respiratorio superior, infección del tracto urinario.

Trastornos del sistema nervioso:

- Frecuentes: cefalea.
- Raras: disgeusia.

Trastornos gastrointestinales:

- Frecuentes: diarrea, náuseas, dispepsia, flatulencia.
- Raras: enfermedad por reflujo gastroesofágico, dolor en la zona superior del abdomen, estreñimiento, molestia abdominal, distensión abdominal.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:

- Raras: fatiga.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo:

- Raras: calambre muscular, dolor en una extremidad.

A continuación, se citan, clasificadas por órganos y sistemas, las reacciones adversas descritas en la ficha técnica de hidrocloreuro de glucosamina.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:

- Poco frecuentes: Erupción, prurito, rubefacción.
- Desconocidas: Angioedema, urticaria.

Trastornos del sistema nervioso:

- Frecuentes: Cefalea, fatiga.
- Desconocidas: Mareos.

Trastornos gastrointestinales:

- Frecuentes: Náuseas, dolor abdominal, dispepsia, diarrea, estreñimiento.
- Desconocidas: Vómitos.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:

- Desconocidas: Edema, edema periférico.

A continuación, se citan, clasificadas por órganos y sistemas, las reacciones adversas descritas en la ficha técnica de condroitín sulfato.

Trastornos del sistema inmunológico:

- Muy raras: Hipersensibilidad.

Trastornos gastrointestinales:

- Raras: Náuseas, trastorno gastrointestinal.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:

- Muy raras: Edema, retención de líquidos.

SOBREDOSIFICACIÓN:

No se han reportado casos de sobredosis no tratada con el uso del producto. Los signos y síntomas producidos por una sobredosis accidental o intencionada con glucosamina pueden incluir cefalea, vértigos, desorientación, artralgia, náuseas, vómitos y diarrea.

En estudios clínicos, uno de cada cinco individuos jóvenes sanos experimentó dolor de cabeza después de la infusión de hasta 30 g de glucosamina. Además, se ha notificado un caso de sobredosis en una niña de 12 años de edad que ingirió 28 g de hidrocóloruro de glucosamina. Los síntomas que aparecieron fueron artralgia, vómitos y desorientación. La paciente se recuperó totalmente.

En caso de sobredosis, el tratamiento debe ser suspendido y deben adoptarse las medidas de soporte necesarias.

Basándonos en los resultados obtenidos de toxicidad aguda y crónica no son de esperar síntomas tóxicos, incluso tras una dosificación elevada.

ANTE LA EVENTUALIDAD DE UNA SOBREDOSIFICACIÓN, CONCURRIR AL HOSPITAL MÁS CERCANO O COMUNICARSE CON LOS CENTROS DE TOXICOLOGÍA.

CONSERVACIÓN:

Almacenar a temperatura no mayor de 30° C.

PRESENTACIÓN:

Envases conteniendo 30 sobres.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.