

Condroflex®

500mg + 400mg

Cápsula

CONDROFLEX®

sulfato de glicosamina + sulfato de condroitina

APRESENTAÇÕES

CONDROFLEX® 500mg + 400mg. Embalagem com 20, 60 ou 90 cápsulas duras.

USO ORAL**USO ADULTO****COMPOSIÇÃO**

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

Excipientes: povidona e estearato de magnésio, gelatina e dióxido de titânio.

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). 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 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 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 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 condroitinossulfúrico 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 (C_{max}) foram de 31, 128 e 130 mol/L, respectivamente. A C_{max} 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

Não foram realizados estudos em animais e nem em mulheres grávidas; ou então, os estudos em animais revelaram risco, mas existem estudos disponíveis realizados em mulheres grávidas.

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

Atenção: Contém o corante dióxido de titânio.

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 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[®] apresenta prazo de validade de 36 meses a partir da data de fabricação, devendo ser conservado em temperatura ambiente (15° a 30°C), protegido da luz, da umidade.

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 dura, de coloração branca opaca, 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 ao 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 pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

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-Pavelká K, Gatterová J, Olejarová M, Machcek S, Giacobelli 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.
- 3- Pavelká K, Gatterová J, Olejarová M, Machcek S, Giacobellig, Rovati LC. Reginster JY, Deroisy R, Rovati LC, Lee RL, Lejeune E, Bruyere O, Giacobelli 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, 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, 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

Registro: 1.2214.0069

Registrado e produzido por:

Adium S.A.

Rodovia Vereador Abel Fabrício Dias, 3400

Pindamonhangaba – SP

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

SAC: 0800 016 6575

www.adium.com.br



VENDA SOB PRESCRIÇÃO.

Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 17/12/2025.

Código interno: 0023/5

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	500 MG + 400 MG CAP GEL DURA CT BL AL PLAS INC X 20, 40 e 60
17/09/2014	0774681/14-4	10456- PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12 10450-SIMILAR 10450 10450	NA	NA	NA	17/09/2014	Dizeres legais – alteração de responsável técnico	VP/VPS	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
15/08/2016	2182948/16-9	10456- PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	27/05/2016	1839722/16-1	Inclusão de Nova Apresentação Comercial	11/07/2016	Apresentações	VP/VPS	500 MG + 400 MG CAP GEL DURA CT BL AL PLAS INC X 20, 40, 60 e 90
09/11/2017	2188034/17-4	10456- PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	09/11/2017	2188034/17-4	10456- PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	09/11/2017	Advertências e Precauções Interações medicamentosas Reações adversas	VP/VPS	500 MG + 400 MG CAP GEL DURA CT BL AL PLAS INC X 20, 40, 60 e 90
02/05/2018	347389/18-9	10456- PRODUTO BIOLÓGICO -	07/06/2017	1130773/17-1	Inclusão do local de fabricação do	30/04/2018	Dizeres legais	VP/VPS	500 MG + 400 MG CAP GEL DURA CT BL

		Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12			produto em sua embalagem primária				AL PLAS INC X 20, 40, 60 e 90
02/05/2018	0347389/18-9	10456- PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	02/05/2018	0347389/18-9	10456- PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	02/05/2018	Código interno	VP/VPS	500 MG + 400 MG CAP GEL DURA CT BL AL PLAS INC X 20, 40, 60 e 90
24/09/2020	3263495/20-1	10456- PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	24/09/2020	3263495/20-1	10456- PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	24/09/2020	COMPOSIÇÃO (correção DCB)	VP/VPS	500 MG + 400 MG CAP GEL DURA CT BL AL PLAS INC X 20, 40, 60 e 90
23/11/2020	4127913201	10456- PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	23/11/2020	4127913201	10456- PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	23/11/2020	9. REAÇÕES ADVERSAS (VigiMed)	VPS	500 MG + 400 MG CAP GEL DURA CT BL AL PLAS INC X 20, 40, 60 e 90
20/01/2021	0258710216	10456- PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	20/01/2021	0258710216	10456- PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	20/01/2021	Dizeres legais (SAC)	VP/VPS	500 MG + 400 MG CAP GEL DURA CT BL AL PLAS INC X 20, 40, 60 e 90
10/01/2023	027582230	10456- PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	10/01/2023	027582230	10456- PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	10/01/2023	Dizeres legais	VP/VPS	500 MG + 400 MG CAP GEL DURA CT BL AL PLAS INC X 20, 40, 60 e 90
28/02/2023	020012231	10456- PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de	24/02/2022	0698059227	70. Alteração do prazo de validade do produto	24/10/2022	7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO	VPS	500 MG + 400 MG CAP GEL DURA CT BL AL PLAS INC

		Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12			terminado - Moderada				X 20, 40, 60 e 90
15/01/2024	0048551/24-4	10456- PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	15/01/2024	0048551/24-4	10456- PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	15/01/2024	COMPOSIÇÃO DIZERES LEGAIS	VP/VPS	500 MG + 400 MG CAP GEL DURA CT BL AL PLAS INC X 20, 40, 60 e 90
17/12/2025	-	10456- PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	17/12/2025	-	10456- PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	17/12/2025	VP 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO VPS 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES	VP/VPS	500 MG + 400 MG CAP GEL DURA CT BL AL PLAS INC X 20, 40, 60 e 90

Condroflex®

1,5g + 1,2g

Pó para solução oral

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

CONDROFLEX® (sabor limão), pó para solução oral contendo 1,5 g de sulfato de glicosamina + 1,2 g de sulfato de condroitina. Embalagens com 7, 15, 30 ou 60 envelopes.

CONDROFLEX® (sabor abacaxi), pó para solução oral contendo 1,5 g de sulfato de glicosamina + 1,2 g de sulfato de condroitina. Embalagens com 7, 15 ou 30 envelopes.

CONDROFLEX® (sabor tangerina), pó para solução oral contendo 1,5 g de sulfato de glicosamina + 1,2 g de sulfato de condroitina. Embalagens com 7, 15 ou 30 envelopes.

CONDROFLEX® (sabor abacaxi - limão - tangerina), pó para solução oral contendo 1,5 g de sulfato de glicosamina + 1,2 g de sulfato de condroitina. Embalagem com 30 envelopes, sendo 10 envelopes de cada sabor.

USO ORAL**USO ADULTO****COMPOSIÇÃO**

CONDROFLEX® (sabor limão): cada envelope contém 1,5 g de sulfato de glicosamina (equivalente a 1,884 g de sulfato de glicosamina cloreto de sódio) e 1,2 g de sulfato de condroitina.

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

CONDROFLEX® (sabor abacaxi): cada envelope contém 1,5 g de sulfato de glicosamina (equivalente a 1,884 g de sulfato de glicosamina cloreto de sódio) e 1,2 g de sulfato de condroitina.

Excipientes: macrogol, bicarbonato de sódio, ácido cítrico, sacarina sódica, ciclamato de sódio, aspartamo e aroma de abacaxi.

CONDROFLEX® (sabor tangerina): cada envelope contém 1,5g de sulfato de glicosamina (equivalente a 1,884g de sulfato de glicosamina cloreto de sódio) e 1,2g de sulfato de condroitina.

Excipientes: macrogol, bicarbonato de sódio, ácido cítrico, sacarina sódica, ciclamato de sódio, aspartamo e aroma de tangerina.

CONDROFLEX® (sabor abacaxi - limão - tangerina): cada envelope contém 1,5 g de sulfato de glicosamina (equivalente a 1,884 g de sulfato de glicosamina cloreto de sódio) e 1,2 g de sulfato de condroitina.

Excipientes (sabor abacaxi): macrogol, bicarbonato de sódio, ácido cítrico, sacarina sódica, ciclamato de sódio, aspartamo e aroma de abacaxi.

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

Excipientes (sabor tangerina): macrogol, bicarbonato de sódio, ácido cítrico, sacarina sódica, ciclamato de sódio, aspartamo e aroma de tangerina.

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 sugerem 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 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 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 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 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 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 condroitinossulfúrico 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; 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 de 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 ($C_{\text{máx}}$) foram de 31, 128 e 130 mol/L, respectivamente. A $C_{\text{máx}}$ 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 $t_{\text{áax}}$ 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.

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

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®.

Recomenda-se o monitoramento das enzimas hepáticas (transaminases), especialmente em doença hepática crônica prévia (por exemplo, hepatite viral, doença hepática metabólica ou autoimune, ou devido ao alcoolismo) e, se necessário, a descontinuação do tratamento com CONDROFLEX® para evitar qualquer dano hepático.

CONDROFLEX® (sabor limão)

Atenção: Contém os corantes amarelo de tartrazina e azul brilhante.

Este produto contém amarelo de TARTRAZINA, pode causar reações alérgicas, como a asma, especialmente em pessoas alérgicas ao ácido acetilsalicílico.

Contém sacarina sódica, ciclamato de sódio e aspartamo (edulcorantes).

Gravidez e lactação

Categoria de risco na gravidez: C

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

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 ratos¹¹.

Não foram verificados efeitos teratogênicos em animais (camundongos e coelhos) após tratamento com glicosamina¹².

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 leveduras⁹.

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 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 serem menos tolerantes ao sulfato de glicosamina⁹.

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

Alguns autores descrevem que o uso de glicosamina e condroitina pode ocasionar um aumento da resistência à insulina, porém esses estudos foram realizados com doses muito superiores às indicadas na terapêutica clínica normal e sua validade ainda é discutida por vários autores. Estudos recentes demonstraram que a associação condroitina e glicosamina, quando empregada em pacientes portadores de diabetes mellitus tipo II, não levou a alterações no metabolismo da glicose. Os resultados destes estudos não podem ser extrapolados para pacientes com diabetes mellitus descompensado ou não controlado. É recomendável que pacientes diabéticos monitorem seus níveis sanguíneos de glicose mais frequentemente durante o tratamento com CONDROFLEX®.

O uso concomitante de CONDROFLEX® com os inibidores da topoisomerase II (etoposídeo, teniposídeo) deve ser evitado, uma vez que a glicosamina induziu resistência *in vitro* a estes medicamentos em células humanas cancerosas de cólon e de ovário.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

CONDROFLEX® apresenta prazo de validade de 24 meses a partir da data de fabricação, devendo ser armazenado em temperatura ambiente (de 15°C a 30°C), protegido da luz e da umidade.

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

CONDROFLEX® sabor limão: envelopes de alumínio contendo granulado branco amarelado com pontos esverdeados.

CONDROFLEX® sabor abacaxi: envelopes de alumínio contendo granulado branco amarelado com odor característico de abacaxi.

CONDROFLEX® sabor tangerina: envelopes de alumínio contendo granulado branco amarelado com odor característico de tangerina.

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 envelope 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 envelope 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}.

Eventos hepatobiliares: foram descritos poucos casos de possível hepatotoxicidade devido ao uso de condroitina e glicosamina em pacientes com doença hepática.

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 pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

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, & Giacobelli 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.
- 20- Cerda C et al. Hepatotoxicity associated with glucosamine and chondroitin sulfate in patients with chronic liver disease. World J Gastroenterol 2013 Aug 28; 19(32): 5381-5384.

21- Von Felden et al. Drug-induced acute liver mimicking autoimmune hepatitis after intake of dietary supplements containing glucosamine and chondroitin sulfate. Int J Clin Phar Ther, Vol 51 N° 3/2013 (219-223).

DIZERES LEGAIS

Registro: 1.2214.0069

Registrado e produzido por:

Adium S.A.

Rodovia Vereador Abel Fabrício Dias, 3400

Pindamonhangaba – SP

CNPJ nº 55.980.684/0001-27

SAC: 0800 016 6575

www.adium.com.br

VENDA SOB PRESCRIÇÃO

Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 17/12/2025.



Código interno: 0023/5

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	500 MG + 400 MG CAP GEL DURA CT BL AL PLAS INC X 20, 40 e 60
17/09/2014	0774681/14-4	10456-PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12 10450-SIMILAR – 10450 10450	NA	NA	NA	17/09/2014	Dizeres legais – alteração de responsável técnico	VP/VPS	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
15/08/2016	2182948/16-9	10456-PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	27/05/2016	1839722/16-1	Inclusão de Nova Apresentação Comercial	11/07/2016	Apresentações	VP/VPS	500 MG + 400 MG CAP GEL DURA CT BL AL PLAS INC X 20, 40, 60 e 90
09/11/2017	2188034/17-4	10456-PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	09/11/2017	Advertências e Precauções Interações medicamentosas Reações adversas	VP/VPS	500 MG + 400 MG CAP GEL DURA CT BL AL PLAS INC X 20, 40, 60 e 90
02/05/2018	347389/18-9	10456-PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	07/06/2017	1130773/17-1	Inclusão do local de fabricação do produto em sua embalagem primária	30/04/2018	Dizeres legais	VP/VPS	500 MG + 400 MG CAP GEL DURA CT BL AL PLAS INC X 20, 40, 60 e 90
05/11/2018	1055951/18-5	10456-PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de	04/12/2017	2258350/17-5 2258378/17-5	Inclusão de Nova Apresentação	20/08/2018	Apresentação Composição Característica do	VP/VPS	1,5 G + 1,2 G PO OR CT SACHES X 4,135 G X 15,

		Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12			Comercial Alteração menor de excipiente		medicamento		30 e 7 (sabor limão) 1,5 G + 1,2 G PO OR CT SACHES X 4,135 G X 15, 30 e 7 (sabor abacaxi)
25/10/2019	2590660/19-7	10456-PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	04/12/2017	2258350/17-5 2258378/17-5	Inclusão de Nova Apresentação Comercial Alteração menor de excipiente	20/08/2018	Apresentação Composição Característica do medicamento	VP/VPS	1,5 G + 1,2 G PO OR CT SACHES X 4,135 G X 15, 30 e 7 (sabor limão) 1,5 G + 1,2 G PO OR CT SACHES X 4,135 G X 15, 30 e 7 (sabor abacaxi) 1,5 G + 1,2 G PO OR CT SACHES X 4,135 G X 15, 30 e 7 (sabor tangerina)
24/09/2020	3263495/20-1	10456-PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	24/09/2020	NA	NA	24/09/2020	Composição (correção DCB)	VP/VPS	1,5 G + 1,2 G PO OR CT SACHES X 4,135 G X 30 e 7 (sabor limão) 1,5 G + 1,2 G PO OR CT SACHES X 4,135 G X 30 e 7 (sabor abacaxi) 1,5 G + 1,2 G PO OR CT SACHES X 4,135 G 30 e 7 (sabor tangerina)
23/11/2020	4127913201	10456-PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	23/11/2020	NA	NA	23/11/2020	9. REAÇÕES ADVERSAS (VigiMed)	VPS	1,5 G + 1,2 G PO OR CT SACHES X 4,135 G X 30 e 7 (sabor limão) 1,5 G + 1,2 G PO OR CT SACHES X 4,135 G X 30 e 7 (sabor abacaxi) 1,5 G + 1,2 G PO OR CT SACHES

									X 4,135 G 30 e 7 (sabor tangerina)
24/08/2022	4602166229	10456-PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	30/03/2021	1211921211	11923 - PRODUTOS BIOLÓGICOS - 36. Alteração da descrição ou composição do produto terminado - Moderada	28/07/2022	Apresentação Composição	VP/VPS	(1,5 + 1,2) G PO SOL OR CT 60 ENV AL/PLAS X 4,135 G (limão) (1,5 + 1,2) G PO SOL OR CT 30 ENV AL/PLAS X 4,135 G (limão/abacaxi/tangerina)
10/01/2023	027582230	10456-PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	10/01/2023	027582230	10456- PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	10/01/2023	Dizeres legais	VP/VPS	1,5 G + 1,2 G PO OR CT SACHES X 4,135 G X 7, 30 E 60 (sabor limão) 1,5 G + 1,2 G PO OR CT SACHES X 4,135 G X 30 e 7 (sabor abacaxi) 1,5 G + 1,2 G PO OR CT SACHES X 4,135 G 30 e 7 (sabor tangerina) (1,5 + 1,2) G PO SOL OR CT 30 ENV AL/PLAS X 4,135 G (limão/abacaxi/tangerina)
15/01/2024	0048551/24-4	10456-PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	15/01/2024	0048551/24-4	10456- PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	15/01/2024	Composição Advertências e Precauções / O que devo saber antes de usar este medicamento? Dizeres legais	VP/VPS	1,5 G + 1,2 G PO OR CT SACHES X 4,135 G X 7, 30 E 60 (sabor limão) 1,5 G + 1,2 G PO OR CT SACHES X 4,135 G X 30 e 7 (sabor abacaxi) 1,5 G + 1,2 G PO OR CT SACHES X 4,135 G 30 e 7

									(sabor tangerina) (1,5 + 1,2) G PO SOL OR CT 30 ENV AL/PLAS X 4,135 G (limão/abacaxi/tan gerina)
17/12/2025	-	10456-PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	17/12/2025	-	10456- PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	17/12/2025	VP 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO DIZERES LEGAIS VPS 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES DIZERES LEGAIS	VP/VPS	1,5 G + 1,2 G PO OR CT SACHES X 4,135 G X 7, 15, 30 E 60 (sabor limão) 1,5 G + 1,2 G PO OR CT SACHES X 4,135 G X 15, 30 e 7 (sabor abacaxi) 1,5 G + 1,2 G PO OR CT SACHES X 4,135 G X 15, 30 e 7 (sabor tangerina) (1,5 + 1,2) G PO SOL OR CT 10 e 30 ENV AL/PLAS X 4,135 G (limão/abacaxi/tan gerina)