

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Droglican 200 mg/250 mg cápsulas duras.

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada cápsula contiene 200 mg de condroitín sulfato sódico y 250 mg de hidrocloreuro de glucosamina.

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Cápsula dura.

La cápsula es de gelatina dura, tamaño 1, de color turquesa. Contenido de las cápsulas: polvo blanco o blanquecino.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Droglican está indicado en el tratamiento sintomático de la artrosis de rodilla en pacientes con dolor moderado a grave en los que esté indicado el tratamiento combinado con condroitín sulfato y glucosamina.

4.2 Posología y forma de administración

Posología

Adultos (incluyendo pacientes de edad avanzada):

La dosis recomendada es de 2 cápsulas 3 veces al día (1.200 mg/día de condroitín sulfato y 1.500 mg/día de hidrocloreuro de glucosamina) a administrar al menos durante un período de 6 meses.

Población pediátrica:

Droglican no se recomienda 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.

Forma de administración

Las cápsulas pueden tomarse antes, durante o después de las comidas. Es recomendable que los pacientes que suelen presentar intolerancia gástrica a los medicamentos en general lo tomen después de las comidas.

Las cápsulas deben tomarse sin masticar con una cantidad suficiente de líquido.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

Droglican no debe administrarse en pacientes alérgicos al marisco ya que uno de los principios activos (glucosamina) se obtiene del marisco.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

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.

Insuficiencia cardiaca 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.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

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

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, dipiridamol, clopidrogel, 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 plaquetar.

Existen datos limitados sobre posibles interacciones medicamentosas de glucosamina, pero se han informado elevaciones del parámetro INR con antagonistas orales de la vitamina K. Por lo tanto, los pacientes tratados con antagonistas orales de la vitamina K deben ser vigilados de cerca en el momento del inicio o de la finalización del tratamiento con glucosamina.

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

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No existen datos suficientes sobre la utilización de condroitín sulfato y glucosamina en mujeres embarazadas. Los estudios en animales son insuficientes para determinar las reacciones en el embarazo y/o desarrollo embrional, fetal o postnatal. Por tanto, este medicamento 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 este medicamento durante la lactancia.

4.7 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.

4.8 Reacciones adversas

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).

En el estudio GAIT (*Glucosamine/Chondroitin Arthritis Intervention Trial*), ensayo clínico multicéntrico,

a doble ciego, controlado con placebo y grupo activo, en el que 317 pacientes fueron tratados con la combinación de condroitín sulfato e hidrocloreuro de glucosamina, la mayoría de 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 del estudio en el grupo tratado con la **combinación de condroitín sulfato 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.

Exploraciones complementarias

Raras: Enzimas hepáticos aumentados, 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 **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

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

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, fatiga

Notificación de sospechas de reacciones adversas:

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: www.notificaRAM.es

4.9 Sobredosis

No se han notificado casos de sobredosis.

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 hidrocloreto 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.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Otros agentes antirreumáticos específicos, código ATC M01CX.

Droglican está compuesto por condroitín sulfato, un polisacárido del grupo de los glicosaminoglicanos, y glucosamina (en forma de hidrocloreto de glucosamina), un aminomonosacárido natural.

El condroitín 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 condroitín sulfato en pacientes artrósicos es debida a diversos 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, Nacetilglucosaminidasa, etc.); e inhibición de la translocación 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 glicosaminoglicanos del líquido sinovial. Estudios *in vitro* e *in vivo* han demostrado que la glucosamina estimula la síntesis fisiológica de glicosaminoglicanos 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 los radicales superóxido, y la actividad de los enzimas lisosomales, así como la de las enzimas destructoras del cartílago articular tales como la colagenasa y la fosfolipasa A2.

Se ha observado que el condroitín sulfato y el hidrocloreto 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.

Eficacia clínica y seguridad

Diversos estudios han evaluado el efecto del condroitín sulfato y la glucosamina en combinación con resultados positivos a nivel de la sintomatología de la enfermedad artrósica. A continuación se describen los resultados de los principales ensayos clínicos:

En un ensayo clínico multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, en un total de 1583 pacientes con artrosis de rodilla, se estudió el efecto de 5 tratamientos (500 mg glucosamina 3 veces día; 400 mg condroitín sulfato 3 veces día; 200 mg celecoxib día; 500 mg glucosamina + 400 mg condroitín sulfato 3 veces día; placebo) sobre la reducción del dolor durante 6 meses. Los resultados mostraron que glucosamina (64,0%), condroitín sulfato (65,4%) o la combinación de ambos (66,6%), no produjeron una reducción significativa del dolor respecto a placebo (60%) en toda la población del estudio. Los investigadores manifestaron que esta falta de respuesta podría ser debida a que la mayoría de los pacientes presentaba dolor leve (por tanto, poca capacidad de discernir mejoría en el dolor) y a una respuesta del placebo muy superior (60%) a la esperada (35%). No obstante, en el análisis por intención de tratar del grupo de pacientes con dolor moderado a grave al inicio, se observó que el tratamiento conjunto de condroitín sulfato + glucosamina, disminuía significativamente el dolor respecto a placebo (79,2% vs. 54,3%, $p=0,002$) en pacientes afectados de artrosis de rodilla.

En este mismo ensayo clínico se observó una disminución significativa de la hinchazón, acompañada o no de derrame articular (sinovitis), en el grupo tratado con condroitín sulfato, comparado con placebo ($p=0,01$). Asimismo, los siguientes parámetros de valoración secundarios también mejoraron de forma estadísticamente significativa (tratamiento de la combinación frente al placebo) en el grupo de pacientes con dolor moderado a grave: las subescalas de dolor y función del índice WOMAC (Western Ontario and McMaster Universities); la puntuación global del índice WOMAC; la reducción del 50% del índice WOMAC; los criterios de respuesta OMERACT-OARSI (grupo de criterios de respuesta establecidos para ensayos clínicos en artrosis por la Sociedad Internacional de Investigación en Artrosis).

Un ensayo clínico multicéntrico, aleatorizado, doble ciego evaluó el tratamiento con Droglican en comparación con celecoxib en 606 pacientes con gonartrosis grados radiológicos 2 y 3 Kellgren and Lawrence y dolor moderado o intenso (puntuación subescala de dolor WOMAC >301). En este estudio de no inferioridad ($\Delta = 8$; $\sigma = 26$), la variable principal de valoración fue la reducción del dolor en la escala WOMAC a los 6 meses. Las variables secundarias fueron: capacidad funcional y rigidez en la escala WOMAC, escala analógica visual de dolor, presencia de inflamación o derrame articular, consumo de medicación de rescate, criterios OMERACT-OARSI (Outcome Measures in Rheumatology Clinical Trials-Osteoarthritis Research Society International) y EuroQoL-5D. A los 6 meses, los pacientes tratados con Droglican presentaron una reducción del dolor del 50,1% (185,8 (7,4) WPS) frente al 50,2% (184,7 (7,6) WPS) del grupo tratado con celecoxib; siendo la diferencia media entre ambos tratamientos de 1,1 en la subescala de dolor WOMAC, dentro del margen de no inferioridad pre-establecido. En ambos grupos se observó una reducción >50% de la inflamación articular y una reducción similar en el caso de los derrames. A los 6 meses, el 79,7% de los pacientes del grupo Droglican y el 79,2% de celecoxib cumplían los criterios OMERACT-OARSI. No se observaron diferencias entre ambos tratamientos en el resto de las variables secundarias.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Combinación:

No se han realizado estudios farmacocinéticos de la combinación.

Condroitín sulfato:

Absorción

Varios estudios señalan que la biodisponibilidad del condroitín sulfato oscila entre un 15 y un 24% de la dosis administrada oralmente. De la fracción absorbida de condroitín sulfato, el 10% se halla en forma de condroitín 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 condroitín sulfato, la concentración máxima de condroitín sulfato en sangre se alcanza en unas 4 horas.

Distribución

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

Metabolismo o Biotransformación

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

Eliminación

El aclaramiento sistémico del condroitín sulfato es de 30,5 ml/min o de 0,43 ml/min/kg. El tiempo de vida media oscila entre 5 y 15 horas dependiendo del protocolo experimental. La vía de eliminación del condroitín sulfato y de los derivados despolimerizados más importante es el riñón.

Linealidad/No linealidad

La cinética del condroitín sulfato es de primer orden hasta dosis únicas de 3.000 mg. Dosis múltiples de 800 mg en pacientes con artrosis no alteran el orden de la cinética del condroitín sulfato.

Glucosamina:

Dos sales de 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.

Absorción

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

Distribución, Biotransformación

No se dispone de información sobre el resto de parámetros farmacocinéticos en humanos pero éstos han sido ampliamente estudiados en la rata y en el perro, empleando ^{14}C -glucosamina marcada uniformemente.

La ^{14}C -glucosamina libre desaparece rápidamente del plasma y concomitantemente 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.

Eliminación

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 CO_2 en el aire expirado.

Linealidad/ No linealidad

La administración repetida diariamente del sulfato de ^{14}C -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.

Estudios en humanos

La farmacocinética del sulfato de ^{14}C -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 administración i.v. o i.m., pero las concentraciones plasmáticas fueron menores que aquellas obtenidas tras la administración parenteral, probablemente debido a un efecto de primer paso hepático.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos de los estudios no clínicos realizados con condroitín sulfato y glucosamina no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los siguientes estudios disponibles:

- Para el condroitín sulfato según estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad a dosis repetidas, mutagenicidad, genotoxicidad y toxicidad para la reproducción.
- Para la glucosamina según estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad a dosis repetidas y genotoxicidad.

Los resultados obtenidos en estudios *in Vitro* e *in Vivo* en animales, han demostrado que la glucosamina disminuye la secreción de insulina y aumenta la resistencia a la insulina, probablemente por la inhibición de la glucocinasa en las células beta. Se desconoce la relevancia clínica de este hecho.

6 . DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Por cápsula: estearato de magnesio. *Composición de la cápsula:* gelatina, dióxido de titanio, índigo carmín (E132).

6.2 Incompatibilidades

No aplicable.

6.3 Periodo de validez

3 años

6.4 Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperatura superior a 30° C. Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Blísteres de aluminio y plástico (PVC) envasados en cajas de cartón.
Envases de 90 cápsulas.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

LABORATORIO REIG JOFRE, S.A.
Gran Capitán, 10
08970 Sant Joan Despí (Barcelona), España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Droglican 200mg/250mg cápsulas duras, N° de registro: 71394.

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Septiembre 2009/Diciembre 2013

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Marzo 2018

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios

INSTRUCCIONES PARA LA PREPARACIÓN DE RADIOFÁRMACOS