



"2012 - Año de Homenaje al doctor D. MANUEL BELGRANO"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.7.

DISPOSICIÓN N° 5184

BUENOS AIRES, 30 AGO 2012

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-010794-12-1 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma NYCOMED S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de rótulos y prospectos para la Especialidad Medicinal denominada ADAXIL FLEX / GLUCOSAMINA CLORHIDRATO Forma farmacéutica y concentración: SOLUCION ORAL, GLUCOSAMINA CLORHIDRATO 9,45 gr/100 ml, aprobada por Certificado N° 56.623.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición N°: 5904/96.

Que los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un certificado de Especialidad Medicinal otorgado en los términos de la Disposición ANMAT N° 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT N° 6077/97.

Handwritten signature and initials.



*Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.*

"2012 - Año de Homenaje al doctor D. MANUEL BELGRANO"

DISPOSICIÓN N° 5184

Que a fojas 50 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos Nros.: 1.490/92 y 425/10.

Por ello:

EL INTERVENTOR DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase el cambio de rótulos y prospectos presentado para la Especialidad Medicinal denominada ADAXIL FLEX / GLUCOSAMINA CLORHIDRATO Forma farmacéutica y concentración: SOLUCION ORAL, GLUCOSAMINA CLORHIDRATO 9,45 gr/100 ml, aprobada por Certificado N° 56.623 y Disposición N° 1283/12, propiedad de la firma NYCOMED S.A., cuyos textos constan de fojas 2 a 7, 10 a 15 y 18 a 23 para los prospectos y de fojas 8 a 9, 16 a 17 y 24 a 25, para los rótulos.

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT N° 1283/12 los rótulos autorizados por las fojas 8 a 9 y los prospectos autorizados por las fojas 2 a 7, de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán en el Anexo I de la presente.

MA
AP
CS



"2012 - Año de Homenaje al doctor D. MANUEL BELGRANO"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN N° 5184

ARTICULO 3º. - Acéptase el texto del Anexo de Autorización de modificaciones el cual pasa a formar parte integrante de la presente disposición y el que deberá agregarse al Certificado N° 56.623 en los términos de la Disposición ANMAT N° 6077/97.

ARTICULO 4º. - Regístrese; por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con los rótulos, prospectos y Anexos, gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente, Cumplido, Archívese.

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-010794-12-1

DISPOSICION N° 5184

js

DR. OTTO A. ORSINGER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.



"2012 - Año de Homenaje al doctor D. MANUEL BELGRANO"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N°..... **5 1 8 4** a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 56.623 y de acuerdo a lo solicitado por la firma NYCOMED S.A., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial / Genérico/s: ADAXIL FLEX / GLUCOSAMINA CLORHIDRATO Forma farmacéutica y concentración: SOLUCION ORAL, GLUCOSAMINA CLORHIDRATO 9,45 gr/100 ml.-

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal N° 1283/12.-

Tramitado por expediente N° 1-47-0000-004698-10-0.-

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Rótulos y prospectos.	Anexo de Disposición N° 1283/12.-	Rótulos de fs. 8 a 9, 16 a 17 y 24 a 25, corresponde desglosar de fs. 8 a 9. Prospectos de fs. 2 a 7, 10 a 15 y 18 a 23, corresponde desglosar de fs. 2 a 7.-

El presente sólo tiene valor probatorio anexo al certificado de Autorización antes mencionado.

Handwritten signatures and initials



"2012 - Año de Homenaje al doctor D. MANUEL BELGRANO"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma NYCOMED S.A., Titular del Certificado de Autorización N° 56.623 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días..... 30 AGO 2012.....,del mes de.....

Expediente N° 1-0047-0000-010794-12-1

DISPOSICIÓN N° 5184

js

Dr. OTTO A. ORSINGER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.

5 1 8 4



PROYECTO DE PROSPECTO

Industria Argentina

ADAXIL FLEX

GLUCOSAMINA CLORHIDRATO 1,42 g/15 ml

Solución oral

Venta bajo receta

Fórmula:

Cada 100 mL contiene:

Glucosamina HCl (equivalente a 1177,401 mg de glucosamina base cada 15 mL de solución).....	9,45 g
Sorbato de potasio.....	0,134 g
Goma xanthan.....	0,050 g
Ácido cítrico anhidro.....	0,250 g
Sucralosa.....	0,035 g
Sabor cereza.....	0,040 g
Colorante FDyC rojo 40.....	0,001 g
Metabisulfito de sodio.....	0,050 g
Agua purificada c.s.p.	100 mL

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Antiartrósico.

INDICACIONES CLÍNICAS

Tratamiento sintomático de la artrosis p.ej.: dolor e impotencia funcional.

ACCIÓN FARMACOLÓGICA

La glucosamina es un aminomonosacárido natural que se encuentra presente fisiológicamente en el organismo humano.

Se desconoce el mecanismo de acción de la glucosamina en la artrosis. Sin embargo, la glucosamina es un constituyente normal de las cadenas de polisacáridos de los glucosaminoglicanos de la matriz del cartílago y del líquido sinovial. Los estudios *in vitro* e *in vivo* han demostrado que la glucosamina estimula la síntesis fisiológica de los glucosaminoglicanos y proteoglicanos por los condrocitos y del ácido hialurónico por parte de los sinoviocitos.

También se ha demostrado que la glucosamina inhibe la actividad de las enzimas destructoras del cartílago, tales como la colagenasa y la fosfolipasa A2, tanto como la

Handwritten signature and initials on the left.

NYCOMED S.A.
SONIA SUTTER
DIRECTORA TÉCNICA

Handwritten signature on the right.

NYCOMED S.A.
DIEGO ESPINOSA
FARMACÓLOGO

formación de otras sustancias histotóxicas tales como los radicales superóxido o la actividad de las enzimas lisosomales. Estas propiedades podrían explicar los leves efectos antiinflamatorios observados *in vivo* en modelos experimentales incluyendo algunos tipos de artritis experimental. A diferencia de los antiinflamatorios no esteroides (AINEs), la glucosamina no inhibe la síntesis de prostaglandinas.

Los estudios farmacológicos de seguridad no demostraron efectos sobre los aparatos cardiovascular y respiratorio ni sobre los sistemas nerviosos central y autónomo.

Se ha demostrado mediante investigaciones clínicas la eficacia de la glucosamina en la artrosis de rodilla, resultados que han sido parcialmente reproducidos en la artrosis de la columna vertebral y de otras articulaciones, incluyendo la cadera.

Las evidencias de eficacia y seguridad han sido obtenidas luego de tratamientos a largo plazo (tres años) en pacientes con artrosis de rodilla.

FARMACOCINÉTICA

Las propiedades farmacocinéticas han sido estudiadas en la rata y en el perro mediante el empleo de glucosamina marcada uniformemente con C¹⁴.

Luego de la administración intravenosa la glucosamina desaparece rápidamente del plasma para difundirse en varios tejidos, particularmente en el hígado, el riñón y el cartílago articular. En este último, la radiactividad de la glucosamina permanece por un tiempo prolongado, con una vida media biológica de alrededor de 70 horas.

Aproximadamente el 50% de la radiactividad se recupera como anhídrido carbónico en el aire espirado en los 6 días posteriores a la administración, cerca del 30-40% se encuentra en la orina, mientras que la excreción por las heces es de solamente el 2%.

Después de la administración oral, la glucosamina marcada se absorbe en forma rápida y casi completamente. Los sucesivos pasos farmacocinéticos y metabólicos se superponen a los observados luego de la administración intravenosa.

Un estudio farmacocinético efectuado en el ser humano administrando dosis únicas de glucosamina radiomarcada por vía intravenosa, intramuscular y oral confirmó la analogía de los patrones farmacocinéticos de la glucosamina en seres humanos con los hallados en animales de experimentación.

La biodisponibilidad absoluta en el ser humano, luego de administrar una dosis única de glucosamina radiomarcada por vía oral, fue del 25% debido a un fenómeno de primer paso hepático en el que más del 70% de la glucosamina es metabolizada. La absorción gastrointestinal es cercana al 90% dado que sólo el 11% de la radiactividad administrada es excretada en las heces.

También se efectuaron estudios en el ser humano luego de la administración de glucosamina no marcada por vía intravenosa u oral, midiendo los niveles hemáticos y urinarios del fármaco mediante cromatografía de intercambio iónico. Sin embargo, este método de valoración tiene límites de cuantificación insuficientes para efectuar estudios farmacocinéticos precisos. No obstante, los resultados obtenidos fueron consistentes con aquellos obtenidos con el empleo de glucosamina radiomarcada.


Estudios preclínicos de seguridad

Los estudios toxicológicos efectuados con glucosamina han permitido comprobar el amplio margen de seguridad del fármaco.

Las dosis máximas utilizadas en los estudios preclínicos que se describen a continuación produjeron efectos mínimos reversibles o nulos y no se observó toxicidad detectable en los órganos blanco:

Handwritten initials: *SP*


NYCOMED S.A.
 SONIA SUTTER
 DIRECTORA TECNICA


NYCOMED S.A.
 D. DIEGO ESPINOSA
 DIRECTOR



Estudios de toxicidad aguda en ratones y ratas por vía intravenosa e intramuscular y por vía oral administrando hasta 5000 mg/kg.

Estudios de toxicidad subaguda de 4 semanas de duración en conejos administrando hasta 80 mg/kg, en ratas administrando por vía oral hasta 240 mg/kg y en perros administrando por vía intravenosa hasta 300 mg/kg durante 13 semanas.

Estudios de toxicidad crónica en ratas de 52 semanas de duración administrando por vía oral hasta 2700 mg/kg y de 26 semanas de duración en perros administrando por vía oral hasta 2149 mg/kg.

Estudios de embriotoxicidad en ratas y conejos administrando por vía oral hasta 2500 mg/kg y estudios de fertilidad en ratas con dosis de 2149 mg/kg por vía oral.

Los estudios de potencial mutagénico *in vitro* se efectuaron con concentraciones de 5000 µg/mL e *in vivo* administrando hasta una dosis de 1592 mg/kg en ratas y de 7160 mg/kg en ratones.

Las dosis empleadas representan un múltiplo muy grande de la dosis diaria habitualmente utilizada en el tratamiento de seres humanos, que es de alrededor de 20-25 mg/kg.

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Adultos:

Tomar 15 mL de la solución una vez por día.

Se aconseja continuar el tratamiento por un lapso de 3 meses. Luego de transcurrido ese período puede repetirse el tratamiento realizando un descanso de 2 meses.

La eficacia del preparado ha sido demostrada en estudios fundamentales por períodos de hasta 3 meses, con un efecto residual evidente durante los 2 meses posteriores a la interrupción de la administración. Asimismo, la seguridad y eficacia del preparado fueron confirmadas en estudios clínicos fundamentales para tratamientos de hasta 3 años. No se recomienda el tratamiento continuo por más de 3 años dado que la seguridad no ha sido confirmada más allá de este período.

Los analgésicos y antiinflamatorios no esteroides (AINEs) pueden ser utilizados concomitantemente con la glucosamina, tanto como analgésicos de rescate durante posibles reagudizaciones de la enfermedad o bien en el período inicial del tratamiento, cuando el comienzo de los efectos de la glucosamina sobre la sintomatología pueden demorar entre 1 y 2 semanas. Los programas de fisioterapia pueden ser instaurados concomitantemente con el tratamiento con glucosamina como parte integral del manejo general de la artrosis.

Niños y adolescentes

La glucosamina no debe utilizarse en niños y adolescentes menores de 18 años.

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad a la glucosamina o a cualquiera de los componentes de la fórmula. Niños y adolescentes menores de 18 años. Fenilcetonuria. Embarazo y lactancia (Véase: Precauciones y advertencias). Insuficiencia hepática y renal severa. (Véase: Precauciones y Advertencias)


NYCOMED S.A.
SONIA SUTTER
DIRECTORA TECNICA


NYCOMED S.A.
Dr. JORGE DIEGO ESPINOSA
APODERADO

PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS

Se recomienda precaución en pacientes con intolerancia a la glucosa. En pacientes diabéticos, puede ser necesario efectuar controles estrictos de la glucemia al comienzo del tratamiento

Administrar con cautela en pacientes con antecedentes de úlcera péptica, en pacientes tratados con diuréticos y en pacientes con tratamiento anticoagulante. (Véase: Interacciones medicamentosas)

Insuficiencia renal y hepática:

No se han efectuado estudios especiales en pacientes con insuficiencia renal o hepática. El perfil toxicológico y farmacocinético del producto no es indicativo de limitaciones posológicas para estos pacientes. No obstante la administración a pacientes con insuficiencia renal o hepática severa debe efectuarse bajo supervisión médica.

Embarazo y lactancia:

En los estudios realizados en animales no se demostraron efectos desfavorables sobre la función reproductora o la lactancia. En ausencia de dichos estudios en seres humanos, el empleo del sulfato de glucosamina durante el embarazo y la lactancia debe limitarse a los casos en los que los beneficios superen los riesgos potenciales. El preparado no debe administrarse durante el primer trimestre del embarazo.

Empleo en pediatría:

La seguridad y eficacia del preparado no ha sido establecida en niños y adolescentes menores de 18 años, por lo que no debe utilizarse en estos pacientes.

Empleo en geriatría:

No se han descrito recomendaciones especiales para este grupo de pacientes.

Efectos sobre la capacidad para conducir vehículos y utilizar maquinaria:

No produce efectos que puedan influir sobre la capacidad de conducción o uso de maquinaria.

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

No se han efectuado estudios específicos de interacción. Sin embargo, las propiedades físico-químicas y farmacocinéticas de la glucosamina sugieren un potencial bajo para producir interacciones. El preparado no compite por los mecanismos de absorción y después de la misma, no se liga con las proteínas plasmáticas, mientras que su destino metabólico como una sustancia endógena incorporada a los proteoglicanos o degradada independientemente del sistema enzimático del citocromo, hace improbable que origine interacciones con otros fármacos.

RP
M



NYCOMED S.A.
SONIA SUTTER
DIRECTORA TÉCNICA



NYCOMED S.A.
Dr. JORGE DIEGO ESPINOSA
APODERADO



No obstante, durante el período posterior a la comercialización, se ha reportado un incremento del efecto de la warfarina durante el tratamiento concomitante con glucosamina. Por lo tanto, en los pacientes tratados en forma concomitante con glucosamina y warfarina o anticoagulantes similares debe realizarse una evaluación periódica del tiempo de protrombina.

La administración oral de glucosamina puede aumentar la absorción gastrointestinal de tetraciclinas y disminuir la de penicilinas y cloramfenicol administrados concomitantemente por vía oral.

EFFECTOS ADVERSOS. REACCIONES TÓXICAS

Los efectos adversos más frecuentes observados luego de la administración oral son: gastralgia, flatulencia, constipación y diarrea.

En la tabla siguiente, las reacciones adversas se clasifican según la escala de frecuencias de MedDRA:

Muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ a < 1.000); muy raras ($< 1/10.000$); desconocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Sistema Órgano Clase	Muy frecuentes $\geq 1/10$	Frecuentes $\geq 1/100$ a $\leq 1/10$	Poco frecuentes $\geq 1/1.000$ a $\leq 1/100$	Raras $\geq 1/10.000$ a $\leq 1/1.000$	Muy raras $\leq 1/10.000$	Desconocida
Trastornos del sistema inmunológico						Reacciones alérgicas
Trastornos del sistema nervioso		Cefalea Somnolencia				
Trastornos oculares						Trastornos de la visión
Trastornos gastrointestinales		Diarrea Constipación Náuseas Flatulencia Gastralgia Dispepsia				
Trastornos de la piel y tejido subcutáneo			Eritema Prurito Rash			Alopecia

NYCOMED S.A.
SONIA SUTTER
DIRECTORA TÉCNICA

NYCOMED S.A.
Dr. JORGE DIEGO ESPINOSA
APODERADO



ANTAGONISMOS Y ANTIDOTISMOS

No se conocen hasta el presente

SOBREDOSIFICACIÓN

No se han informado hasta el presente casos de sobredosificación accidental o intencional. Los estudios toxicológicos agudos y crónicos efectuados en animales indican que los efectos tóxicos y los síntomas son de aparición improbable aún con dosis 200 veces superiores a las dosis terapéuticas.

En la eventualidad de una sobredosificación concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

HOSPITAL DE PEDIATRÍA RICARDO GUTIÉRREZ: (011) 4962-6666/2247.
HOSPITAL A. POSADAS: (011) 4654-6648/658-7777.

Optativamente con otros Centros de Intoxicaciones.

**MANTENER ÉSTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS
FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

PRESENTACIONES

Envases con 150,180, 200, 250 y 300 mL, con vaso medidor graduado.

CONSERVACIÓN

Conservar en su envase original a una temperatura no superior a 30° C

CODIGO ATC: M01AX05

Fecha de la última revisión del texto:

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud

Certificado N°:

Director Técnico: Silvia G. Peretto – Farmacéutica

Elaborado en:

BROBEL S.R.L.

Cnel. Méndez 438/40 – Buenos Aires – Argentina

NYCOMED S.A.

Tronador 4890 – Buenos Aires- Argentina.

NYCOMED S.A.
SONIA SUTTER
DIRECTORA TECNICA

NYCOMED S.A.
Dr. JORGE DIEGO ESPINOSA
APODERADO

5 1 8 4



PROYECTO DE ROTULO

Industria Argentina

ADAXIL FLEX

GLUCOSAMINA CLORHIDRATO 1,42 g/15 ml

Envases con 150 ml

Solución oral

Venta bajo receta

Fórmula:

Cada 100 mL contiene:

Glucosamina HCl (equivalente a 1177,401 mg de glucosamina base cada 15 mL de

solución).....	9,45 g
Sorbato de potasio.....	0,134 g
Goma xanthan.....	0,050 g
Ácido cítrico anhidro.....	0,250 g
Sucralosa.....	0,035 g
Sabor cereza.....	0,040 g
Colorante FDyC rojo 40.....	0,001 g
Metabisulfito de sodio.....	0,050 g
Agua purificada c.s.p.	100 mL

POSOLOGIA Y MODO DE ADMINISTRACION:

Ver folleto interno.

NOTA:

Idéntico texto llevarán las presentaciones con 180, 200, 250 y 300 mL, con vaso medidor graduado.

CONSERVACIÓN

Conservar en su envase original a una temperatura no superior a 30° C


NYCOMED S.A.
SONIA SUTTER
DIRECTORA TECNICA


NYCOMED S.A.
Dr. JORGE DIEGO ESPINOSA
APODERADO



Certificado Número::
N° de partida/lote:
Período de vida útil:

**MANTENER ÉSTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS
FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud


Director Técnico: Silvia G. Peretto – Farmacéutica

Elaborado en:

BROBEL S.R.L.
Cnel. Méndez 438/40 – Buenos Aires – Argentina

NYCOMED S.A.
Tronador 4890 – Buenos Aires- Argentina.

FP
M
✓

S

NYCOMED S.A.
SONIA SUTTER
DIRECTORA TÉCNICA


NYCOMED S.A.
DIEGO ESPINOSA
PROPIETARIO