

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

XICIL 1.500 mg polvo para solución oral EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada sobre contiene 1.178 mg de glucosamina (como sulfato de glucosamina cloruro sódico 1.884 mg equivalente a 1.500 mg de sulfato de glucosamina).

Excipientes con efecto conocido:

Un sobre contiene:

Sodio 151 mg (6,57 mmol).

Sorbitol 2028,5 mg.

Aspartamo 2,5 mg.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Polvo para solución oral

El sobre monodosis contiene un polvo blanco.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Alivio de los síntomas de la osteoartritis de rodilla leve a moderada.

4.2. Posología y forma de administración

Posología

La dosis recomendada es un sobre una vez al día.

La glucosamina no está indicada para el tratamiento del dolor agudo. El alivio de los síntomas (especialmente el alivio del dolor) normalmente aparece dentro de las 4 semanas siguientes al inicio del tratamiento. Si no experimenta alivio de los síntomas después de 2-3 meses, debe reconsiderarse continuar el tratamiento con glucosamina.

Población pediátrica

XICIL no está recomendado para uso en niños ni adolescentes menores de 18 años debido a la ausencia de datos sobre seguridad y eficacia.

Pacientes de edad avanzada

No se han realizado estudios específicos en ancianos, aunque de acuerdo con la experiencia clínica no es necesario realizar ajustes de dosis en pacientes ancianos que por lo demás estén sanos.

Insuficiencia renal o hepática

Dado que no se han realizado estudios en pacientes con insuficiencia renal y/o hepática, no se puede establecer la dosis en estos casos.

Forma de administración

XICIL se administra por vía oral.

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

Aspecto después de la reconstitución: solución clara e incolora.

4.3. Contraindicaciones

- Hipersensibilidad a la glucosamina o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- No administrar XICIL a pacientes con alergia al marisco, ya que la glucosamina se obtiene a partir de marisco.

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

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

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

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

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

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

Advertencias sobre excipientes

Este medicamento contiene 151 mg de sodio por cada sobre, equivalente al 7,6% de la ingesta máxima diaria de 2g de sodio recomendada por la OMS para un adulto.

Este medicamento contiene 2028,5 mg de sorbitol en cada sobre.

Los pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa (IHF) no deben tomar/recibir este medicamento.

Este medicamento contiene 2,5 mg de aspartamo en cada sobre.

El aspartamo contiene una fuente de fenilalanina que puede ser perjudicial en caso de padecer fenilcetonuria (FCN). No hay datos clínicos o preclínicos disponibles que permitan evaluar el uso de aspartamo en lactantes por debajo de 12 semanas de edad.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han realizado estudios específicos de interacciones medicamentosas. Sin embargo, las propiedades fisicoquímicas y farmacocinéticas del sulfato de glucosamina sugieren un bajo potencial de interacciones. Adicionalmente se ha visto que el sulfato de glucosamina no inhibe o no induce ninguna enzima del complejo citocromo P450. De hecho, el compuesto no compite por los mecanismos de absorción y, tras su absorción no se une a proteínas plasmáticas, al mismo tiempo que su destino metabólico como sustancia endógena incorporada en proteoglicanos o degradado independientemente del sistema enzima citocromo, es poco probable que aumente las interacciones medicamentosas.

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.

El tratamiento simultáneo de glucosamina con tetraciclinas puede incrementar la absorción y concentraciones séricas de las tetraciclinas, pero la relevancia clínica de esta interacción es probablemente limitada.

Los analgésicos o antiinflamatorios esteroideos y no esteroideos pueden administrarse de forma conjunta con el sulfato de glucosamina.

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

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No existe información adecuada sobre el uso de glucosamina en mujeres embarazadas. No se han descritos efectos teratogénicos en los estudios realizados en animales pero si otros efectos sobre la reproducción a dosis superiores a las utilizadas a nivel clínico (ver sección 5.3).. Glucosamina no debe utilizarse durante el embarazo.

Lactancia

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

Fertilidad

No se han observado alteraciones en la fertilidad masculina o femenina en los estudios realizados en ratas.

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. No se conocen efectos importantes sobre el sistema nervioso central o motor que puedan afectar a la capacidad de conducir o usar máquinas. Sin embargo se debe tener precaución si se experimenta dolor de cabeza, somnolencia, cansancio, mareo o alteraciones visuales.

4.8. Reacciones adversas

Las reacciones adversas se enumeran por clasificación de órganos y por frecuencia (número de pacientes que se espera que experimenten la reacción), utilizando las siguientes categorías:

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 $< 1/1.000$)

Muy raras ($< 1/10.000$)

Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Las reacciones adversas más comúnmente asociadas al tratamiento con glucosamina son las náuseas, dolor abdominal, indigestión, flatulencia, constipación y diarrea. Además, se han notificado casos de cefalea, cansancio, rash, picor, rubor y vómitos.

Las reacciones adversas notificadas generalmente son leves y transitorias.

En la siguiente tabla, las reacciones adversas se han agrupado en base al “orden de importancia acordado internacionalmente” Sistema de Clasificación por Órganos (SOC) de Clasificación MedDRA. En cada SOC, las reacciones adversas se clasifican de acuerdo con la frecuencia con la que ocurren. En cada clase de frecuencia los efectos adversos se reportan de acuerdo a un orden decreciente de gravedad.

Sistema Medra de clasificación de órganos	Frecuentes (≥1/100 a < 1/10)	Poco frecuentes (≥1/1000 a <1/100)	Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)
Alteraciones sistema inmune			Reacciones alérgicas (hipersensibilidad)
Trastornos del metabolismo y de la nutrición			Control insuficiente de la diabetes
Trastornos psiquiátricos			Insomnio
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea. Somnolencia		Mareos
Trastornos oculares			Alteraciones de la visión
Trastornos cardiacos			Arritmias cardiacas (taquicardia)
Trastornos vasculares		Sofocos	
Alteraciones respiratorias, torácicas y mediastínicas			Asma/ Asma agravado
Trastornos gastrointestinales	Diarrea Constipación Náuseas Flatulencia Dolor abdominal Dispepsia		Vomitos
Trastornos hepatobiliares			Ictericia
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Eritema Picor Rash	Angioedema Urticaria
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración	Cansancio		Edema Edema periférico

Investigaciones			Elevación de las enzimas hepáticas. Aumento de la glucosa sanguínea. Aumento de la presión sanguínea. Fluctuación del ratio Internacional normalizado.
-----------------	--	--	---

Se ha notificado un caso de hipercolesterolemia, pero no se ha demostrado relación con el producto

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 conocen casos de sobredosis accidental o intencionada. De acuerdo a los estudios de toxicidad aguda y crónica en animales, los síntomas de toxicidad no es fácil que se produzcan a dosis de hasta 200 veces la dosis terapéutica.

Los signos y síntomas producidos por una sobredosis con glucosamina pueden incluir cefalea, náuseas, vómitos, diarrea o constipación.

En caso de sobredosis, el tratamiento con glucosamina debe ser suspendido y deben adoptarse las medidas de soporte necesarias, como por ejemplo acciones para restaurar el equilibrio hidroelectrolítico.

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 hidrocloreuro de glucosamina. Los síntomas que aparecieron fueron artralgia, vómitos y desorientación. La paciente se recuperó totalmente.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Otros antiinflamatorios y antirreumáticos no esteroideos.

Código ATC: M01AX05.

Mecanismo de acción

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

Estudios *in vitro* e *in vivo* han demostrado que la glucosamina estimula la síntesis fisiológica de glucosaminoglicanos y de proteoglicanos a través de los condrocitos y del ácido hialurónico mediante sinoviocitos.

Estudios *in vitro* más recientes también han mostrado que el sulfato de glucosamina inhibe la señal intracelular de interleukina 1 β (IL-1 β) mediante el bloqueo de la activación intracelular y translocación nuclear del factor nuclear kappa B (NF-KB) en los condrocitos del cartílago y otras células relevantes. La IL-1 β es una de las citocinas implicadas en la patogénesis de la artrosis.

Efectos farmacodinámicos:

Estudios *in vitro* tempranos han demostrado que el sulfato de glucosamina tiene efectos anabólicos y anticatabólicos en el metabolismo del cartílago: iones sulfato pueden contribuir a los efectos farmacológicos de la glucosamina controlando la tasa de síntesis de glicosaminoglicanos y proteoglicanos e inhibiendo las enzimas que degradan el cartílago.

Estudios más recientes han postulado que el sulfato de glucosamina disminuye los efectos mediados por IL-1 β inhibiendo la cascada de eventos que llevan a la inflamación de la articulación y al daño del cartílago, como la síntesis de metaloproteasas, de ciclooxigenasa-2 y de proteínas de la matriz extracelular que están ausentes en el cartílago normal, la liberación de óxido nítrico y de prostaglandina E2, la inhibición de proliferación de condrocitos y la inducción de muerte celular. A diferencia de los AINES la glucosamina no inhibe directamente las actividades de la ciclooxigenasa.

Modelos celulares de condrocito humano han mostrado que el sulfato de glucosamina cristalina inhibe la expresión del gen estimulado de IL-1 a concentraciones de glucosamina similares o menores que las encontradas en plasma y líquido sinovial de pacientes con osteoartritis de rodilla que recibieron el medicamento a dosis terapéutica de 1500 mg una vez al día. Modelos animales confirmaron el potencial del sulfato de glucosamina a dosis equivalentes en humanos próximas a la dosis terapéuticas en el retraso de la progresión de la enfermedad y en el alivio de los síntomas.

Eficacia clínica y seguridad:

La seguridad y eficacia de sulfato de glucosamina se ha confirmado en ensayos clínicos para el tratamiento de la osteoartritis hasta de tres años de duración.

Los estudios clínicos a corto y medio plazo han demostrado que la eficacia de sulfato de glucosamina en los síntomas de la osteoartritis es ya evidente después de 2-3 semanas desde el principio de la administración. Sin embargo, de manera distinta que los AINES, el sulfato de glucosamina ha mostrado en ensayos clínicos de larga duración (de 6 a meses a 3 años) que su efecto se mantiene a lo largo del tiempo. Los estudios clínicos con tratamiento diario continuo con sulfato de glucosamina cristalina durante 3 años han demostrado, una mejora progresiva de los síntomas y un retraso de los cambios estructurales de la articulación determinado por radiografía.

Sulfato de glucosamina ha demostrado una buena tolerabilidad tanto en tratamientos a largo plazo como a corto plazo

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Tras la administración oral de glucosamina marcada con ^{14}C , la radioactividad se absorbe sistémicamente en voluntarios sanos de una forma rápida y casi completa (un 90%). La biodisponibilidad absoluta fue de un 44%, debido al efecto de primer paso hepático.

En un ensayo clínico realizado en 12 voluntarios sanos, las concentraciones plasmáticas máximas en estado estacionario ($C_{\max, ss}$) fueron 1602 ± 426 ng/ml (8,9 μM), tras administraciones repetidas de sulfato de glucosamina (1.500 mg una vez al día). La t_{\max} osciló entre 1,5 – 4 horas (media de 3 h). En estado estacionario el área bajo la curva de la concentración plasmática en función del tiempo es de alrededor de 14564 ± 4138 ng.h/ml. Estos parámetros se han obtenido administrando el sulfato de glucosamina en ayunas. Se desconoce si los alimentos afectan significativamente a la biodisponibilidad oral del medicamento. No se encontraron diferencias de género en humanos con respecto a la absorción y la biodisponibilidad de la glucosamina. La farmacocinética de la glucosamina fue similar entre voluntarios sanos y pacientes con osteoartritis de rodilla.

Distribución

Tras la absorción oral, la glucosamina se distribuye significativamente en los compartimentos extravasculares incluyendo el fluido sinovial con un volumen de distribución aparente 37 veces mayor que el agua total corporal en humanos. No se ha evidenciado que la glucosamina se una a proteínas plasmáticas. Por lo tanto es poco probable que glucosamina pueda producir interacciones medicamentosas por desplazamiento cuando se administra conjuntamente con medicamentos con alta unión a proteínas plasmáticas.

En el líquido sinovial se alcanzaron concentraciones de 4,34 micromolar (rango 3,22-18,01).

Metabolismo

El perfil metabólico de la glucosamina no se ha estudiado ya que se trata de una sustancia endógena; se utiliza como elemento básico de la biosíntesis de componentes del cartílago articular. Glucosamina se metaboliza principalmente a través de la vía de la hexosamina e independientemente del sistema enzimático del citocromo.

El sulfato de glucosamina cristalina no actúa como inhibidor ni como un inductor de isoenzimas humanas del CYP450 incluyendo 3A4, 1A2, 2E1, 2C9, 2C19 y 2D6, incluso cuando se estudian a concentraciones de glucosamina 300 veces mayores que las concentraciones plasmáticas máximas observadas en el hombre después de dosis terapéuticas de sulfato de glucosamina cristalina. No se espera que haya interacciones metabólicas clínicamente relevantes por inhibición y/o inducción entre el sulfato de glucosamina cristalina y otros medicamentos administrados simultáneamente que son sustratos de las isoformas CYP450 humanas.

Excreción

La vida media de eliminación de la glucosamina se estima que es 15 h. Tras la administración oral de glucosamina marcada con ^{14}C , la excreción urinaria de la radiactividad se encuentra en torno al $10\pm 9\%$ de la dosis administrada mientras que la excreción fecal se encuentra entre el $11,3\pm 0,1\%$. La excreción urinaria media de glucosamina inalterada tras la administración oral en humanos fue aproximadamente 1% de la dosis administrada, lo que sugiere que los riñones y el hígado no contribuyen significativamente a la eliminación de glucosamina y/o de sus metabolitos y/o sus productos de degradación.

Población especial

Pacientes con daño renal o hepático

La farmacocinética de la glucosamina no se ha estudiado en pacientes afectados de insuficiencia hepática o renal. Los estudios en pacientes con daño renal se consideraron irrelevantes debido a la limitada contribución de los riñones en la eliminación de glucosamina. De la misma forma, los estudios en pacientes con daño hepático no se realizaron dado el destino metabólico de glucosamina como sustancia endógena. Por lo tanto, por lo descrito anteriormente y a la vista del buen perfil de seguridad y tolerancia de la glucosamina, no se considera necesario un ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal o hepática.

Niños y adolescentes

La farmacocinética de la glucosamina no se ha estudiado en niños ni adolescentes.

Pacientes de edad avanzada

No se han realizado estudios de farmacocinética específicos para ancianos, sin embargo en los estudios clínicos de seguridad y eficacia se incluyeron principalmente ancianos. No se requiere ajuste en la dosis.

Linealidad/no linealidad

La farmacocinética de la glucosamina es lineal tras administraciones repetidas una vez al día en el intervalo de dosis 750-1500 mg con una desviación de la linealidad a la dosis de 3000 mg debido a una menor biodisponibilidad.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

En los estudios de toxicidad a dosis repetidas únicamente se detectó un ligero pero significativo aumento de los niveles séricos de glucosa y calcio en perros que desapareció al final del tratamiento.

Se ha demostrado en roedores que tras la infusión intravenosa de glucosamina, alcanzando niveles de exposición varios cientos de veces más altos que los detectados en humanos, se reduce la secreción de insulina, probablemente mediante la inhibición de la glucocinasa en las células β , y se induce la resistencia a insulina en tejidos periféricos. Se desconoce la relevancia clínica en humanos de este hecho.

El sulfato de glucosamina no fue mutagénico en los estudios *in vitro*, ni *in vivo*. No hay estudios de carcinogenicidad disponibles.

No se han observado efectos teratogénicos ni en ratas ni en conejos a dosis de hasta 20 y 40 veces la dosis máxima recomendada en humanos en base al área de superficie corporal en mg/m^2 . En conejos se observó un ligero pero significativo aumento en el número de resorciones a dosis de 8 veces la dosis máxima recomendada en humanos en base al área de superficie corporal. No se observaron efectos tóxicos ni en el desarrollo postnatal ni en la fertilidad en los estudios realizados en ratas.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Excipientes: Aspartamo, sorbitol (E420), sodio, ácido cítrico y macrogol 4000.

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Periodo de validez

El plazo de validez es de 4 años cuando el producto ha sido conservado correctamente.

6.4. Precauciones especiales de conservación

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Estuche conteniendo 20 ó 30 sobres.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envase.

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

MEDA PHARMA SL
C/General Aranzaz, 86
28027 Madrid
España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Nº Registro en la AEMPS: 66.203

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

Julio 2004 / Enero 2009

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

03/2021

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) <http://www.aemps.es/> ”