

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Dona 1500 mg prášek pro perorální roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jeden sáček obsahuje:

Léčivé látky:

glukosamin-sulfát s chloridem sodným	1884 mg
(odpovídá glukosamin-sulfátu	1500 mg
a chloridu sodného	384 mg)
odpovídá glukosaminu	1178 mg

Jeden sáček obsahuje 6,6 mmol (151,2 mg) sodíku.

Pomocné látky se známým účinkem:

Jeden sáček obsahuje 2,5 mg aspartamu, 2028,5 mg sorbitolu.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Prášek pro perorální roztok

Popis přípravku: bílý prášek

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Symptomatická léčba mírné až středně těžké osteoartrózy kolene.

Přípravek je indikován k léčbě dospělých pacientů.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Dospělí pacienti

Obsah jednoho sáčku se rozpustí ve sklenici vody a užívá se jednou denně obvykle v době jídla.

Doba léčby: 3 měsíce

Pilotní průkaz účinnosti prokázal efekt léčby po dobu tří měsíců, s residuálním účinkem ještě dva měsíce po vysazení přípravku. Léčebná kúra může být za dva měsíce opakována.

Glukosamin není určen k léčbě akutní bolesti. K úlevě (zejména úlevě od bolesti) nemusí dojít dříve než po několika týdnech léčby a někdy i po delší době. Pokud pacient nepocítí úlevu od bolesti po 2-3 měsících, je třeba znovu posoudit další léčbu glukosaminem.

Zvláštní populace

Děti a dospívající

Glukosamin není určen pro děti a dospívající do 18 let, protože bezpečnost a účinnost nebyla u této populace stanovena.

Starší pacienti

Žádné specifické studie nebyly u starších pacientů provedeny, ale podle klinických zkušeností úprava dávkování není nutná při léčbě jinak zdravých starších pacientů.

Porucha funkce ledvin a/nebo jater

U pacientů s poruchou funkce ledvin a/nebo jater nemůže být dáno žádné doporučení, protože nebyly provedeny žádné studie.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1. Přípravek Dona nesmí být podáván pacientům s alergií na koryše, protože léčivá látka je získávána z koryšů.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Opatrnost se doporučuje u pacientů s poruchou glukózové tolerance. Důkladnější sledování hladiny cukru v krvi může být nezbytné u diabetiků na začátku léčby.

U pacientů s astma bronchiale se má přípravek používat s opatrností, protože tito pacienti mohou být náchylnější k rozvoji alergické reakce na glukosamin s možností zhoršení příznaků astmatu.

Toxikologický a farmakokinetický profil přípravku nenaznačuje omezení pro pacienty s těžkou jaterní nebo renální nedostatečností. Přesto se doporučuje podávat těmto pacientům přípravek Dona pouze pod pravidelným dohledem lékaře.

Je nutné vyloučit přítomnost jiného kloubního onemocnění, u kterého by měla být zvážena jiná léčba.

Tento léčivý přípravek obsahuje 151,2 mg (6,6 mmol) sodíku v jednom sáčku, což odpovídá 7,6 % doporučeného maximálního denního příjmu sodíku potravou podle WHO pro dospělého, který činí 2 g sodíku.

Tento léčivý přípravek obsahuje 2,5 mg aspartamu v jednom sáčku. Aspartam se po perorálním podání hydrolyzuje v gastrointestinálním traktu. Jedním z hlavních produktů hydrolyzy je fenylalanin.

Tento léčivý přípravek obsahuje 2028,5 mg sorbitolu v jednom sáčku. Je nutno vzít v úvahu aditivní účinek současně podávaných přípravků s obsahem sorbitolu (nebo fruktózy) a příjem sorbitolu (nebo fruktózy) potravou. Obsah sorbitolu v léčivých přípravcích pro perorální podání může ovlivnit biologickou dostupnost jiných současně podávaných léčivých přípravků užívaných perorálně. Pacienti s hereditární intolerancí fruktózy (HIF) nemají užívat tento léčivý přípravek.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Žádné studie lékových interakcí nebyly prováděny. Údaje o možných lékových interakcích s glukosaminem jsou omezené, nicméně v souvislosti s perorálními antagonisty vitamínu K bylo

zaznamenáno zvýšení hodnot INR. Pacienti léčení perorálními antagonisty vitamínu K by proto při zahájení nebo ukončení léčby glukosaminem měli být bedlivě sledováni.

Perorální podávání glukosamin sulfátu může zvýšit gastrointestinální vstřebávání tetracyklinů.

Fyzikálně chemické a farmakokinetické vlastnosti glukosamin sulfátu naznačují nízký potenciál k interakcím. Látka nekompetuje v absorpčním mechanismu s ostatními látkami, po absorpci se neváže na proteiny plazmy. Není tudíž pravděpodobné, že by její metabolický osud jako endogenní substance inkorporované do proteoglykanů nebo degradované nezávisle na cytochromovém enzymovém systému dával vznik interakcím. Steroidní nebo nesteroidní analgetika nebo protizánětlivé látky mohou být podávány současně s glukosamin sulfátem.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

U zvířat nebyly zaznamenány žádné nežádoucí účinky na reprodukční funkce nebo laktaci. Vzhledem k absenci těchto studií u lidí lze použít glukosamin sulfát během těhotenství a kojení jen v těch případech, kdy přínosy převáží potenciaální rizika. Podání přípravku v prvních třech měsících těhotenství je třeba se vyhnout.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Nejsou známy žádné významné účinky na CNS nebo pohybové ústrojí, které by mohly zhoršit schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Nicméně, žádné studie o vlivu na schopnost řídit a obsluhovat stroje nebyly provedeny. Opatrnost se doporučuje v případě výskytu bolesti hlavy, ospalosti, únavy, závratě nebo poruch zraku.

4.8 Nežádoucí účinky

Nežádoucí účinky byly pozorovány až u 15% pacientů léčených glukosamin sulfátem nebo placebem v pilotních studiích. Většinou byly přechodného a lehkého charakteru.

Mezi nejčastější nežádoucí účinky spojené s perorálním podáním patří nevolnost, bolest břicha, dyspepsie, flatulence, zácpa a průjem.

V následující tabulce jsou nežádoucí účinky seskupeny na základě mezinárodně dohodnutého pořadí podle důležitosti do Tříd orgánových systémů podle MedDRA klasifikace. V každé třídě orgánových systémů byly nežádoucí účinky klasifikovány podle výskytu jejich frekvence. V každé frekvenční skupině jsou nežádoucí účinky zaznamenány v sestupném pořadí podle závažnosti.

Třídy orgánových systémů	Časté ≥1/100, <1/10	Méně časté ≥1/1 000, <1/100	Vzácné ≥1/10 000, <1/1 000	Velmi vzácné <1/10 000	Není známo*
<i>Poruchy imunitního systému</i>					Alergická reakce
<i>Poruchy metabolismu a výživy</i>					Diabetes - zhoršená kontrola
<i>Poruchy nervového systému</i>	Bolest hlavy Ospalost				Závrať

<i>Poruchy oka</i>					Poruchy zraku
<i>Srdeční poruchy</i>					Srdeční arytmie, např. tachykardie
<i>Cévní poruchy</i>					Návaly horka
<i>Respirační, hrudní a mediastinální poruchy</i>					Astma / zhoršení astmatu
<i>Gastrointestinální poruchy</i>	Průjem Zácpa Nevolnost Flatulence Bolest břicha Dyspepsie				Zvracení
<i>Poruchy jater a žlučových cest</i>					Žloutenka
<i>Poruchy kůže a podkožní tkáň</i>		Erytém Pruritus Vyrážka			Vypadávání vlasů
<i>Celkové poruchy a reakce v místě aplikace</i>	Únava				Edém/ periferní edém
<i>Vyšetření</i>					Zvýšení hodnot jaterních enzymů, zvýšená hladina glukózy v krvi

Byly hlášeny případy hypercholesterolemie, ale příčinná souvislost nebyla prokázána.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: <http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek>

4.9 Předávkování

Není znám žádný případ neúmyslného nebo úmyslného předávkování přípravkem. Studie akutní a chronické toxicity na zvířatech ukázaly, že toxické účinky a příznaky jsou nepravděpodobné až do dávek 200krát přesahujících terapeutickou dávku.

Nicméně pokud dojde k předávkování, léčba má být symptomatická, např. obnovení hydro-elektrolytické rovnováhy.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Jiná nesteroidní protizánětlivá a protirevmatická léčiva
ATC kód: M01AX05

Mechanismus účinku

Glukosamin sulfát je sulfátová sůl přirozeného aminomonosacharidu glukosaminu, běžná složka a preferovaný substrát pro syntézu glykosaminoglykanů a proteoglykanů v chrupavkové hmotě a synoviální tekutině.

Rané studie *in vitro* ukázaly, že glukosamin sulfát stimuluje syntézu glykosaminoglykanů a tím i proteoglykanů kloubní chrupavky. Avšak nedávno se ukázalo, že glukosamin sulfát inhibuje nitrobuněčnou signální dráhu interleukinu-1 β (IL-1 β) blokádou nitrobuněčné aktivace a jaderné translokace jaderného faktoru PCX B (NF- κ B) v chrupavkových chondrocytech a dalších souvisejících buňkách.

Farmakodynamické účinky

Rané studie *in vitro* prokázaly, že glukosamin sulfát má anabolické a antikatabolické účinky na chrupavkový metabolismus; sulfátové ionty mohou přispívat k farmakologickým účinkům glukosaminu řízením rychlosti syntézy glykosaminoglykanu a proteoglykanu a inhibováním enzymů rozkládajících chrupavku.

Nedávné studie předpokládaly, že glukosamin sulfát snižuje účinky zprostředkované IL-1 β a tím inhibuje kaskádu událostí, které vedou k zánětu kloubu a poškození chrupavky, např. syntézu metaloproteáz, cyklooxygenázy-2 a proteinů extracelulární matrix, které v normální chrupavce nejsou, uvolňování oxidu dusnatého a prostaglandinu E2, inhibici proliferace chondrocytů a indukci buněčné smrti. Na rozdíl od NSAID (nesteroidních protizánětlivých léků) glukosamin přímo neovlivňuje činnosti cyklooxygenázy. Buněčné modely lidských chondrocytů ukázaly, že krystalický glukosamin sulfát inhibuje expresi genů stimulovanou IL-1 při koncentracích glukosaminu, které jsou podobné nebo nižší než koncentrace nacházející se v plazmě a synoviální tekutině pacientů s osteoartrózou kolene, kteří dostávají lék v terapeutické dávce 1500 mg jednou denně. Zvířecí modely potvrdily potenciál glukosamin sulfátu u člověka v ekvivalentních dávkách při oddálení progresse onemocnění a úlevě od jeho symptomů.

Klinická účinnost a bezpečnost

Bezpečnost a účinnost glukosamin sulfátu byly potvrzeny v klinických hodnoceních u léčby v délce až tři roky.

Krátkodobé a dlouhodobé studie ukázaly, že účinnost glukosamin sulfátu na symptomy osteoartrózy je evidentní již po 2-3 týdnech od začátku podávání. Avšak na rozdíl od NSAID ukázal glukosamin sulfát délku účinku v rozmezí 6 měsíců až 3 roky.

Klinické studie každodenní nepřetržité léčby krystalickým glukosamin sulfátem v délce až 3 roky ukázaly progresivní zlepšování symptomů a oddálení strukturních změn kloubu, stanovených přímou radiografií.

Glukosamin sulfát prokázal dobrou snášenlivost v průběhu krátkodobé i dlouhodobé léčby.

5.2 Farmakokinetika

Absorpce

Po perorálním podání glukosaminu značeného uhlíkem ^{14}C je u zdravých dobrovolníků radioaktivita rychle a téměř úplně (okolo 90 %) systémově absorbována. Absolutní biodostupnost glukosaminu u člověka po podání perorálního glukosamin sulfátu byla 44 % v důsledku efektu prvního průchodu játry. Po perorálním podání denně opakovaných dávek 1500 mg glukosamin sulfátu u zdravých dobrovolníků po stavu nalačno se maximální koncentrace v plazmě v ustáleném stavu ($C_{\text{max,ss}}$) pohybovaly v průměru okolo 1602 ± 426 ng/ml mezi 1,5-4 hod (medián: 3 hod; t_{max}). V ustáleném stavu byla AUC plazmatických koncentrací oproti časové křivce 14564 ± 4138 ng.h/ml. Není známo, zda jídlo významně ovlivňuje biodostupnost po perorálním podání léku. Farmakokinetika glukosamin sulfátu je lineární po jednou denně opakovaném podávání v intervalu dávky 750-1500 mg s odchylkou od linearity při dávce 3000 mg kvůli nižší biodostupnosti. Pokud jde o absorpci a biodostupnost glukosaminu, nebyly u člověka nalezeny rozdíly mezi pohlavími. Farmakokinetika glukosaminu byla podobná u zdravých dobrovolníků a pacientů s osteoartrózou kolene.

Distribuce

Po perorální absorpci je glukosamin významným způsobem distribuován v extravaskulárních kompartmentech včetně synoviální tekutiny, se zjevným distribučním objemem 37násobně vyšším než celkový objem vody u člověka. Glukosamin se neváže na plazmatické proteiny. Je proto vysoce nepravděpodobné, že by mohl glukosamin vyvolávat vytěšňovací lékovou interakci při současném podávání s jinými léky, které se ve vysoké míře vážou na plazmatické proteiny.

Metabolismus

Metabolický profil glukosaminu nebyl studován, protože se jedná o endogenní látku; je používán jako stavební kámen pro biosyntézu složek kloubní chrupavky. Glukosamin je hlavně metabolizován hexosaminovou dráhou a nezávisle na systému enzymu cytochromu.

Krystalický glukosamin sulfát se nechová jako inhibitor ani jako induktor lidských enzymů CYP450, včetně CYP 3A4, 1A2, 2E1, 2C9 a 2D6, ani při testování při koncentracích glukosaminu, které jsou 300násobně vyšší než nejvyšší plazmatické koncentrace pozorované u člověka po terapeutických dávkách krystalického glukosamin sulfátu. Neočekávají se žádné klinicky relevantní interakce vyvolávající inhibice nebo indukce metabolismu mezi krystalickým glukosamin sulfátem a současně podávanými léky, které jsou substráty lidských izoform CYP450.

Eliminace

U člověka je konečný poločas vyloučení glukosaminu z plazmy odhadován na 15 hodin. Po perorálním podání glukosaminu značeného uhlíkem ^{14}C člověku představovalo vyloučení radioaktivity močí 10 ± 9 % podané dávky, zatímco vyloučení výkaly bylo $11,3 \pm 0,1$ %. Průměrné vyloučení nezměněného glukosaminu močí bylo u člověka okolo 1 % podané dávky, což znamená, že ledviny ani játra významně nepřispívají k vylučování glukosaminu, popř. jeho metabolitů, popř. jeho rozkladných produktů.

Zvláštní populace

Pacienti s poruchou funkce ledvin nebo jater

Farmakokinetika glukosaminu nebyla u pacientů s renální nebo hepatickou nedostatečností zkoumána. Studie provedené u pacientů s poruchou funkce ledvin nebyly považovány za relevantní kvůli omezenému podílu ledvin na vylučování glukosaminu. Stejně tak nebyly provedeny studie u pacientů s jaterním poškozením vzhledem k metabolickému osudu glukosaminu jakožto endogenní substance.

Děti a dospívající

Farmakokinetika glukosaminu nebyla zkoumána u dětí ani dospívajících.

Starší pacienti

U starších pacientů nebyly provedeny žádné zvláštní farmakokinetické studie, avšak ve studiích klinické účinnosti a bezpečnosti byly zahrnuti především starší pacienti. Úprava dávky není požadována.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Toxicita krystalického glukosamin sulfátu u zvířat byla ve studiích po jednorázovém a opakovaném podání extrémně nízká. Maximální testované dávky prokázaly žádné nebo minimální účinky. Tyto účinky byly vratné a nebyla nalezena žádná zjistitelná toxicita pro cílový orgán. Nejvyšší testovaná dávka u zvířat odpovídá více než stonásobku perorální dávky doporučené pro použití u člověka.

Krystalický glukosamin sulfát nebyl mutagenní *in vitro* ani *in vivo*. Studie o karcinogenitě nejsou k dispozici.

U potkanů nebyly pozorovány nežádoucí účinky na plodnost, vývoj embrya/plodu ani postnatální vývoj. U králičích samic nebyly hlášeny žádné teratogenní účinky krystalického glukosamin sulfátu.

Výsledky některých studií *in vitro* a *in vivo* u zvířat ukázaly, že intravenózní infuze glukosaminu ve suprafarmakologických koncentracích snižuje sekreci inzulínu, pravděpodobně prostřednictvím inhibice glukokinázy v beta buňkách, a indukuje odolnost inzulínu v periferních tkáních. Významnost u člověka je neprůkazná. Experimentální studie u lidí i klinická hodnocení u zdravých subjektů a jedinců s diabetem nebo narušenou snášenlivostí glukózy neprokázaly vliv na hladiny glukózy v krvi nalačno, metabolismus glukózy nebo citlivost k inzulínu.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Aspartam (E951), kyselina citronová, makrogol 4000, sorbitol (E420).

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky.

6.4 Zvláštní opatření pro uchování

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchování.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Druh obalu:

Sáček s obsahem pro jednorázové podání je složen ze třívrstevného materiálu, tvořeného papírem, hliníkovou a polyetylenovou fólií zatavenou teplem na čtyřech stranách.

Velikost balení:

4 sáčky, 20 sáčků, 30 sáčků, 60 sáčků, 90 sáčků.

Vícečetné balení obsahující 60 sáčků (2 krabičky po 30 sáčcích) a 90 sáčků (3 krabičky po 30 sáčcích).

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Do 14. 4. 2023:

Mylan IRE Healthcare Limited

Unit 35/36, Grange Parade

Baldoyle Industrial Estate

Dublin 13

Irsko

Od 15. 4. 2023:

Viatrix Healthcare Limited

Damastown Industrial Park

Mulhuddart, Dublin 15

Dublin, Irsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO

29/118/97-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 12. 2. 1997

Datum posledního prodloužení registrace: 18. 10. 2022

10. DATUM REVIZE TEXTU

1. 12. 2022