

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

DONA 750 mg film kaplı tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Kristalin glukozamin sülfat 942 mg

(750 mg glukozamin sülfat ve 192 mg sodyum klorür'e eşdeğerdir)

Kristalin glukozamin sülfat, kabuklu deniz ürünlerinden (karides ve yengeç) elde edilmiştir.

Yardımcı maddeler:

Kroskarmelloz sodyum 20 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Film kaplı tablet.

Beyaz, oblong, çentiksiz film kaplı tablet.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

Semptomatik (ağrı ve işlev kısıtlılığı olan) osteoartrit tedavisinde kullanılır.

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Günde 2 tablet ve tercihen yemeklerle birlikte alınmalıdır.

Glukozamin akut ağrılı semptomların tedavisi için endike değildir. Semptomların (özellikle ağrı) rahatlaması, birkaç haftada olabileceği gibi bazı hastalarda daha uzun süreli kullanımı gerektirebilir.

2-3 ay kullanım sonrası rahatlama olmaz ise tedaviye devam kararı sorgulanmalıdır.

Uygulama şekli:

Sadece ağızdan kullanım içindir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek / Karaciğer yetmezliği:

Böbrek ve karaciğer yetmezliği olan hastalar için herhangi bir çalışma olmadığından doz önerisi yapılamamaktadır. (Bkz. Bölüm 4.4).

Pediyatrik popülasyon:

Çocuklarda ve adölesanlarda etkililik ve güvenlilik çalışılmadığından 18 yaş altı çocuklarda ve adölesanlarda kullanılmamalıdır.

Geriyatrik popülasyon:

Yaşlılarda kullanıma yönelik çalışma yapılmamıştır ancak klinik deneyim uyarınca, sağlıklı, yaşlı hastaların tedavisinde doz ayarlaması gerekli değildir.

4.3 Kontrendikasyonlar

DONA'nın etkin maddesi glukozamin, kabuklu deniz hayvanlarından elde edildiğinden kabuklu deniz hayvanlarına ve ürün içindeki diğer yardımcı maddelere alerjisi olanlarda kullanılmamalıdır (Bkz. Bölüm 6.1).

Etkililik ve güvenlilik çalışılmadığından 18 yaş altındaki çocuklarda ve adölesanlarda kullanılmamalıdır.

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

DONA tedavisine alternatif tedavi gerektiren diğer eklem hastalıkları dışlandıktan sonra başlanmalıdır.

Böbrek ve karaciğer yetmezliği olan hastalarda özel bir çalışma yapılmamıştır. Glukozamin sülfatın toksikolojik ve farmakokinetik özellikleri bu hastalarda herhangi bir kısıtlamaya işaret etmemekle beraber, şiddetli böbrek veya karaciğer yetmezliği olan hastalara uygulama tıbbi gözetim altında yapılmalıdır.

Bozulmuş glukoz toleransı olan hastalarda kullanımda dikkatli olunmalıdır. Diyabetli hastalarda tedavi başlangıcında kan glukoz düzeyleri yakından takip edilmelidir.

Astmatik hastalar, semptomların alevlenmesi de dahil glukozamine alerjik reaksiyon geliştirmeye daha yatkın olabileceğinden bu hastalarda dikkatli kullanılmalıdır.

Bu tıbbi ürün her bir film kaplı tablette 77,4 mg sodyum ihtiva eder. Bu durum, kontrollü sodyum diyetinde olan hastalar için göz önünde bulundurulmalıdır.

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Belirgin bir ilaç etkileşim çalışması yapılmamıştır. Fakat, glukozamin sülfatın fiziko-kimyasal ve farmakokinetik özellikleri düşük etkileşim potansiyeli olduğunu düşündürmektedir. Ayrıca glukozamin sülfatın majör CYP450 enzimlerini inhibe veya indükleyici etkileri yoktur. Glukozamin sülfat absorpsiyon mekanizmalarında yarışmaya girmez ve emilimden sonra plazma proteinlerine bağlanmaz ve proteoglikan içine dahil olmuş veya sitokrom enzim sisteminden bağımsız şekilde degrade olan endojen bir madde olarak metabolik gidişatı nedeniyle ilaç etkileşimlerini artırması olası değildir.

Fakat, kumarin ile kombine tedavide kumarinin antikoagülan etkilerinde artış bildirildiğinden, kumarin kullanan hastalarda glukozamin tedavisi başlangıcında veya sonlandırılmasında koagülasyon parametrelerinin yakın takibi düşünülebilir.

Glukozamin sülfatın oral kullanımı tetrasiklinlerin gastrointestinal kanaldan emilimini artırabilir, ancak bu etkileşimin klinik bağlantısı muhtemelen sınırlıdır.

Glukozamin sülfat, steroid olan veya olmayan analjezik veya antiinflamatuvar ilaçlarla birlikte kullanılabilir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Böbrek/Karaciğer yetmezliği: Böbrek ve karaciğer yetmezliği olan hastalar için ilaç etkileşim çalışması yürütülmemiştir.

Pediyatrik popülasyon: Pediyatrik popülasyona ilişkin ilaç etkileşim çalışması yürütülmemiştir. 18 yaş altı çocuklarda kullanılmamalıdır.

4.6 Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi C'dir.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar / Doğum kontrolü (kontrasepsiyon)

DONA'nın doğum kontrol yöntemleri üzerine etkisi bilinmemektedir.

Gebelik dönemi

Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, gebelik ve/veya embriyonal/fetal gelişim ve/veya doğum ve/veya doğum sonrası gelişim üzerindeki etkiler bakımından yetersizdir (Bkz. Bölüm 5.3). İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir.

DONA gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

Laktasyon dönemi

Glukozamin sülfatın insan sütüne geçip geçmediğine ilişkin veri mevcut değildir. Bu nedenle, yenidoğan güvenliliğine ilişkin veri bulunmadığından emzirme döneminde glukozamin kullanımı önerilmemektedir.

Üreme yeteneği / Fertilite

Sıçanlarda üreme yeteneği, embriyonal/fetal gelişim ve doğum sonrası gelişim üzerinde istenmeyen etkiler gözlenmemiştir. Dişi tavşanlarda kristalin glukozamin sülfat için teratojenik etki bildirilmemiştir.

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkilere yönelik çalışma yapılmamıştır. Araç ve makine kullanımını bozacak santral sinir sistemi veya motor sistem üzerinde önemli bir etkisi bilinmemektedir. Fakat, baş ağrısı, somnolans, yorgunluk, sersemlik veya görme bozuklukları gözlenmesi durumunda dikkatli olunmalıdır. İstenmeyen etkiler geçene kadar araç/makine kullanmamaları konusunda hastalar uyarılmalıdır.

4.8 İstenmeyen etkiler

Sistem organ sınıfları içerisinde advers reaksiyonlar için aşağıdaki terimler ve sıklık dereceleri kullanılmıştır:

Çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1.000$ ila $< 1/100$); seyrek ($\geq 1/10.000$ ila $< 1/1.000$); çok seyrek ($< 1/10.000$), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Oral uygulama ile ilişkili en yaygın advers reaksiyonlar bulantı, karın ağrısı, dispepsi, flatulans, konstipasyon ve diyaredir. Bildirilen advers reaksiyonlar genellikle hafif ve geçicidir.

Bağıışıklık sistemi hastalıkları

Bilinmiyor: Alerjik reaksiyon (Aşıırı duyarlılık)

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

Bilinmiyor: Yetersiz kan şekeri kontrolü

Psikiyatrik hastalıklar

Bilinmiyor: Uykusuzluk

Sinir sistemi hastalıkları

Yaygın: Uyku hali, baş ağrısı

Bilinmiyor: Baş dönmesi

Göz hastalıkları

Bilinmiyor: Görme bozuklukları

Kardiyak hastalıkları

Bilinmiyor: Kardiyak aritmiler (örn; taşikardi)

Vasküler hastalıklar

Yaygın olmayan: Yüzde kızarma (flushing)

Solunum sistemi, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar

Bilinmiyor: Astım / Astım alevlenmesi

Gastrointestinal hastalıklar

Yaygın: Diyare, konstipasyon, bulantı, flatulans, karın ağrısı, dispepsi

Bilinmiyor: Kusma

Hepatobiliyer hastalıklar

Bilinmiyor: Sarılık

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Yaygın olmayan: Eritem, kaşıntı, döküntü

Bilinmiyor: Anjiyoödem, ürtiker

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Yaygın: Yorgunluk

Bilinmiyor: Ödem / Periferik ödem

Araştırmalar

Bilinmiyor: Hepatik enzimlerde artış, kan glukoz düzeyinde artış, kan basıncında artış, INR'de dalgalanma

Hiperkolesterolemi vakaları bildirilmiştir, ancak nedensel bir bağlantı gösterilmemiştir.

şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr; e-posta:tufam@titck.gov.tr; Tel:0800 314 00 08; Faks:0 312 218 35 99).

4.9 Doz aşımı ve tedavisi

İstmeden veya isteyerek doz aşımına ait vaka bildirilmemiştir. Hayvanlarda akut ve kronik toksisite çalışmalarında, toksisite semptomlarının terapötik dozun 200 katı dozuna kadar çıkıldığında da oluşması olası değildir. Fakat doz aşımı gözleendiğinde tedavi kesilmeli, semptomatik ve standart destekleyici önlemler alınmalıdır (örn. sıvı-elektrolit dengesinin düzenlenmesi).

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Kas-İskelet Sistemi, Diğer Antiinflamatuvarlar ve Antiromatizmalar, Non-Steroid Yapılılar

ATC kodu: M01AX05

Etki mekanizması:

Glukozamin sülfat, kıkırdak matriksi ve sinoviyal sıvıda glikozaminoglikanların ve proteoglikanların sentezi için normal bir bileşen ve tercih edilen substrat olan endojen amino-monosakarit glukozaminin sülfat tuzudur.

Erken *in vitro* alışmalar, glukozamin sülfatın, glikozaminoglikanların ve dolayısıyla eklem kıkırdağı proteoglikanlarının sentezini stimüle ettiğini göstermiştir. Bununla birlikte, daha yakın zamanda glukozamin sülfatın, kıkırdak kondrositlerinde ve ilgili diğer hücrelerde nükleer faktör kapp B'nin (NF-κB) hücre içi aktivasyonunu ve nükleer translokasyonunu bloke ederek interlökin-1 β (IL-1β) hücre içi sinyal yolağını inhibe ettiği gösterilmiştir.

Farmakodinamik etkiler:

Erken *in vitro* alışmalar, glukozamin sülfatın kıkırdak metabolizması üzerinde anabolik ve antikatabolik etkilere sahip olduğunu göstermiştir; sülfat iyonları, glikozaminoglikan ve proteoglikan sentez hızını kontrol ederek ve kıkırdak parçalayıcı enzimleri inhibe ederek glukozaminin gösterdiği farmakolojik etkilere katkıda bulunabilir.

Daha yeni çalışmalar, glukozamin sülfatın IL-1β aracılı etkileri azalttığını, böylece normal kıkırdakta bulunmayan metaloproteazlar, siklooksijenaz-2 ve hücre dışı matriks proteinlerinin sentezi, nitrik oksit ve prostaglandin E2 salımı, kondrosit proliferasyonunun inhibisyonu ve hücre ölümünün indüklenmesi gibi eklem iltihabına ve kıkırdak hasarına yol açan bir dizi olayı inhibe ettiğini ortaya

koymuştur. Glukozamin, NSAİİ'lerden farklı olarak, siklooksijenaz aktivitelerini doğrudan inhibe etmez. İnsan kondrosit hücre modelleri, kristalin glukozamin sülfatın, günde bir kez 1500 mg terapötik dozda ilaç alan diz osteoartritli hastaların plazma ve sinoviyal sıvısında bulunanlara benzer veya daha düşük glukozamin konsantrasyonlarında IL-1 ile uyarılan gen ekspresyonunu inhibe ettiğini göstermiştir. Hayvan modelleri, insan eşdeğer dozlarında glukozamin sülfatın, hastalığın ilerlemesini geciktirme ve semptomlarını hafifletme potansiyelini doğrulamıştır.

Klinik etkililik ve tolere edirlilik:

Glukozamin sülfatın 3 yıla kadar süren tedavi için güvenliliği ve etkililiği klinik çalışmalarda doğrulanmıştır.

Kısa ve orta süreli klinik çalışmalar, glukozamin sülfatın osteoartrit semptomları üzerindeki etkililiğinin, uygulamanın başlangıcından 2-3 hafta sonra ortaya çıktığını göstermiştir. Ancak NSAİİ'lerden farklı olarak glukozamin sülfat 6 ay ile 3 yıl arasında değişen bir etki süresi göstermiştir.

3 yıla kadar günlük sürekli kristalin glukozamin sülfat tedavisine ilişkin klinik çalışmalar, düz radyografi ile belirlendiği üzere semptomlarda progresif bir iyileşme ve yapısal eklem değişikliklerinde bir erteleme olduğunu göstermiştir.

Glukozamin sülfat, hem kısa süreli hem de uzun süreli tedavilerde iyi bir tolerabilite göstermiştir.

5.2 Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Emilim:

Sağlıklı gönüllülerdeki çalışmalar, ¹⁴C işaretli glukozaminin oral yoldan uygulanmasından sonra radyoaktivitenin sistemik olarak hızla ve neredeyse tamamen (yaklaşık %90) emildiğini göstermiştir. İnsanlarda oral glukozamin sülfat uygulamasından sonra, glukozaminin mutlak biyoyararlanımı, karaciğerden ilk geçiş etkisinden dolayı %44 olmuştur. Sağlıklı gönüllülerde açlık koşulları altında günlük 1500 mg'lık tekrarlanan dozlarda oral glukozamin sülfat uygulamasından sonra, kararlı durumda maksimum plazma konsantrasyonları ($C_{maks,ss}$), 1,5-4 saat arasında (medyan: 3 saat; t_{maks}) 1602 ± 426 ng/mL olmuştur. Kararlı durumda, zamana karşı plazma konsantrasyonları eğrisi altında kalan alan (AUC) 14564 ± 4138 ng.saat/mL olmuştur. Yemeğin ilacın oral biyoyararlanımını önemli ölçüde etkileyip etkilemeyeceği bilinmemektedir. Glukozaminin farmakokinetiği, daha düşük biyoyararlanım nedeniyle 3000 mg'lık dozdaki doğrusallıktan sapma ile günde bir kez tekrarlanan 750-1500 mg doz aralığındaki uygulamalardan sonra doğrusaldır. İnsanlarda glukozaminin emilimi ve biyoyararlanımı açısından cinsiyetler arasından herhangi bir fark bulunmamıştır. Glukozaminin farmakokinetiği, sağlıklı gönüllüler ve diz osteoarriti olan hastalar arasında benzerdir.

Dağılım:

Oral emilimi takiben, glukozamin kandan damar-dışı dokulara (sinovyal sıvı dahil) belirgin biçimde dağılır. Görünen dağılım hacmi, toplam vücut su miktarındakinden 37 kat daha yüksektir. Glukozamin plazma proteinlerine bağlanmaz. Bu nedenle, plazma proteinlerine yüksek oranda bağlanan diğer ilaçlarla birlikte uygulandığında glukozaminin yer değiştirme ilaç etkileşimine neden olması pek olası değildir.

Biyotransformasyon:

Endojen bir madde olduğu için glukozaminin metabolik profili incelenmemiştir; eklem kıkırdağı bileşenlerinin biyosentezi için bir yapı taşı olarak kullanılır. Glukozamin esas olarak heksozamin yolu üzerinden ve sitokrom enzim sisteminden bağımsız olarak metabolize edilir.

Kristalin glukozamin sülfat, terapötik dozlarından sonra insanda gözlenen pik plazma konsantrasyonlarından 300 kat daha yüksek glukozamin konsantrasyonlarında test edildiğinde bile, CYP 3A4, 1A2, 2E1, 2C9 ve 2D6 dahil olmak üzere insan CYP450 izoenzimlerinin inhibitörü veya indükleyicisi olarak etki göstermez. Kristalin glukozamin sülfat ile birlikte uygulanan insan CYP450 izoformlarının substratları olan ilaçlar arasında klinik olarak anlamlı metabolik inhibisyon ve/veya indüksiyon etkileşimleri beklenmemektedir.

Eliminasyon:

İnsanlarda, glukozaminin plazmadan terminal eliminasyon yarı ömrü 15 saat olarak tahmin edilmektedir. İnsanlara oral olarak ¹⁴C işaretli glukozamin verilmesinden sonra, radyoaktivitenin idrarla atılımı uygulanan dozun %10±9'u iken fekal atılımı %11,3±0.1 olmuştur. İnsanlarda oral uygulamadan sonra değişmemiş glukozaminin idrarla ortalama atılımı, uygulanan dozun yaklaşık %1'i kadardır. Bu sonuçlar böbrek ve karaciğerin glukozamin ve/veya metabolitlerinin ve/veya bozunma ürünlerinin eliminasyonuna önemli ölçüde katkıda bulunmadığını göstermektedir.

Doğrusallık/Doğrusal olmayan durum:

Glukozamin farmakokinetiği günde bir kez ve tekrarlanan 750-1500 mg doz aralığında kullanıldığında lineer bir kinetik göstermektedir.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Böbrek ve karaciğer yetmezliği olan hastalar:

Glukozaminin farmakokinetiği, böbrek veya karaciğer yetmezliği olan hastalarda araştırılmamıştır. Böbreğin glukozamin eliminasyonuna sınırlı katkısı nedeniyle böbrek yetmezliği olan hastalarda yapılan çalışmaların anlamlı olmadığı kabul edilmiştir. Benzer şekilde, endojen bir madde olarak glukozaminin metabolik gidişatı nedeniyle karaciğer yetmezliği olan deneklerde çalışma yapılmamıştır. Bu nedenle, yukarıda açıklananlara dayalı olarak ve glukozaminin iyi güvenilirlik ve tolerabilite profili göz önüne alındığında, böbrek veya karaciğer yetmezliği olan hastalarda herhangi bir doz ayarlaması gerekli görülmemektedir.

Çocuklar ve adölesanlar:

Glukozaminin farmakokinetiği çocuklarda ve adölesanlarda araştırılmamıştır.

Yaşlı hastalar:

Yaşlılarda özel bir farmakokinetik çalışma yapılmamıştır, ancak klinik etkililik ve güvenilirlik çalışmalarına ağırlıklı olarak yaşlı hastalar dahil edilmiştir. Doz ayarlaması gerekli değildir.

5.3 Klinik öncesi güvenilirlik verileri

Hayvanlarda tek ve tekrarlanan doz çalışmalarından sonra kristalin glukozamin sülfatın toksisitesinin son derece düşük olduğu görülmüştür. Test edilen maksimum dozlar hiçbir etki göstermemiş veya minimum etki göstermiş; bunlar geri dönüşlü olmuş ve saptanabilir bir hedef organ toksisitesi

olmamıştır. Hayvanlarda test edilen en yüksek doz, insan kullanımı için önerilen oral dozun yüz katından fazlasına karşılık gelmektedir.

Kristalin glukozamin sülfat, *in vitro* ve *in vivo* olarak mutajenik olmamıştır. Karsijenisiteye ilişkin çalışma bulunmamaktadır.

Sıçanlarda fertilitte, embriyo/fetal gelişim ve doğum sonrası gelişim üzerinde advers etkiler gözlenmemiştir. Dişi tavşanlarda kristalin glukozamin sülfat için teratojenik etki bildirilmemiştir.

Hayvanlarda yapılan bazı *in vitro* ve *in vivo* çalışmalardan elde edilen sonuçlar, glukozaminin suprafarmakolojik konsantrasyonlarda intravenöz infüzyonunun, muhtemelen beta hücrelerinde glukokinaz inhibisyonu vasıtasıyla insülin sekresyonunu azalttığını ve periferik dokularda insülin direncini indüklediğini göstermiştir. Bu sonuçların insanlarda da benzer olabileceği kesin değildir. Sağlıklı deneklerde ve diyabetli veya bozulmuş glukoz toleransı olan kişilerde yapılan klinik çalışmaların yanı sıra insanlarda yapılan deneysel çalışmalarda, açlık kan şekeri seviyeleri, glukoz metabolizması veya insülin duyarlılığı üzerinde etki göstermemiştir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Mikrokristalin selüloz

Povidon K25

Kroskarmelloz Sodyum

Makrogol 6000

Magnezyum Stearat

Talk

Metakrilik Asit Kopolimer, Tip A

Mikronize Titanyum Dioksit (E 171)

Amonyum Metakrilat Kopolimer Tip A

Gliseril Triasetat

6.2 Geçimsizlikler

Bildirilmemiştir.

6.3 Raf ömrü

36 ay.

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

Kutuda kapaklı HDPE şişede 60 ve 180 film kaplı tablet.

6.6 Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Kullanılmamış olan ürünler yada atık materyaller “Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği” ve “Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği”ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Meda Pharma İlaç San. ve Tic. Ltd. Şti.
Ortaköy/Beşiktaş/İstanbul

8. RUHSAT NUMARASI

2017/265

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 25.04.2017

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ