

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Arthryl Fast, (400 mg + 10 mg)/2 ml, roztwór do wstrzykiwań

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda ampułka A zawiera:

Glukozaminy siarczan (<i>Glucosamini sulfas</i>)	400 mg
w postaci glukozaminy siarczanu z sodu chlorkiem	502,5 mg
Lidokainy chlorowodorek (<i>Lidocaini hydrochloridum</i>)	10 mg

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie łagodnej lub umiarkowanej postaci choroby zwyrodnieniowej stawów kolanowych u pacjentów, u których stosowanie doustne siarczanu glukozaminy jest przeciwwskazane.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Zalecane dawkowanie wynosi 1 lub 2 ampułki domięśniowo, 3 razy w tygodniu, przez 4 do 6 tygodni.

Glukozamina nie jest zalecana w leczeniu ostrego bólu. Złagodzenie objawów (szczególnie bólu) może nastąpić dopiero po kilku tygodniach leczenia, a w niektórych przypadkach nawet po dłuższym okresie czasu.

Produktu leczniczego Arthryl Fast, roztwór do wstrzykiwań nie należy stosować u pacjentów, którzy mogą przyjmować siarczan glukozaminy doustnie.

Dzieci i młodzież

Nie jest zalecane stosowanie glukozaminy u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat (patrz punkt 4.4).

Osoby w podeszłym wieku

Nie przeprowadzono badań klinicznych u osób w podeszłym wieku, doświadczenie kliniczne wskazuje, iż nie ma potrzeby dostosowania dawki podczas leczenia pacjentów w podeszłym wieku.

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek i (lub) wątroby

Nie określono specjalnego dawkowania u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek i (lub) wątroby, ponieważ nie przeprowadzono żadnych badań klinicznych w tych grupach pacjentów (patrz także punkt 4.4 oraz 5.2).

Sposób podawania

Podanie domięśniowe.

Zawartość ampułki A (koloru brązowego) należy połączyć w jednej strzykawce z zawartością ampułki B (bezbarwnej).

Żółtawy kolor powstałego roztworu nie ma wpływu na skuteczność i bezpieczeństwo stosowania produktu.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na glukozaminę lub lidokainę lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Produkt leczniczy nie może być stosowany u pacjentów z alergią na skorupiaki, gdyż substancja czynna produktu – glukozamina jest otrzymywana z owoców morza.

Ze względu na zawartość lidokainy przeciwwskazane jest podawanie produktu leczniczego w postaci roztworu do wstrzykiwań u pacjentów z zaburzeniami rytmu serca, ostrą niewydolnością serca oraz u pacjentów z nadwrażliwością na lidokainę.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Należy zachować ostrożność w przypadku stosowania produktu leczniczego u pacjentów chorych na astmę, ponieważ osoby te mogą cechować się większą skłonnością do reakcji alergicznej na glukozaminę, co wiąże się z potencjalnym zaostrzeniem objawów chorobowych.

Nie przeprowadzono badań klinicznych u chorych z niewydolnością nerek lub wątroby. Profil toksykologiczny i farmakokinetyczny (patrz punkt 5.2) produktu nie wskazuje na konieczność zmiany dawkowania w tych grupach chorych. Jednak u pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby lub nerek należy go podawać pod nadzorem lekarza.

Zaleca się ostrożność podczas leczenia pacjentów z zaburzeniami tolerancji glukozy. U osób chorych na cukrzycę na początku leczenia może być konieczna ścisła kontrola stężenia glukozy we krwi.

Dzieci i młodzież

Produktu leczniczego Arthryl Fast w postaci roztworu do wstrzykiwań nie należy stosować u dzieci i młodzieży poniżej 18 lat, gdyż nie określono u nich bezpieczeństwa stosowania i skuteczności glukozaminy.

Ze względu na zawartość lidokainy należy zachować ostrożność w przypadku stosowania produktu u pacjentów z miastenią, padaczką, zastoinową niewydolnością serca, bradykardią lub niewydolnością układu oddechowego, włącznie z przypadkami, w których podawane są środki znane z interakcji z lidokainą, prowadzące do zwiększenia jej dostępności biologicznej lub wystąpienia efektu addycyjnego (np. fenytoina) albo wydłużenia czasu eliminacji z organizmu (np. w niewydolności wątroby lub nerek, gdy może dojść do akumulacji metabolitów lidokainy). Lidokaina jest metabolizowana w wątrobie i należy zachować ostrożność w przypadku jej stosowania u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby.

Pacjentów przyjmujących leki przeciwartymiczne klasy III (np. amiodaron) należy ściśle monitorować. Można rozważyć u nich wykonanie EKG, ponieważ podczas przyjmowania leków

przeciwartymicznych klasy III wpływ lidokainy na mięsień sercowy może być nasilony (patrz punkt 4.5).

U pacjentów z hipowolemią o różnej etiologii (krwotok, odwodnienie) lub u osób z zaburzeniami powrotu żylnego krwi związanymi np. z wodobrzuszem albo obecnością dużego guza w jamie brzusznej może wystąpić ciężka hipotensja (niedociśnienie tętnicze).

Po podaniu lidokainy domięśniowo możliwy jest wzrost stężenia kinazy fosfokreatynowej, co może kolidować z rozpoznaniem ostrego zawału mięśnia sercowego. Wykazano, że lidokaina u zwierząt ma działanie porfiryngenne i należy unikać jej podawania osobom chorym na porfirię.

Wstrzyknięcie lidokainy w miejsce objęte procesem zapalnym lub zakażeniem może spowodować osłabienie działania lidokainy.

Zawartość sodu

Produkt leczniczy zawiera w każdej ampułce roztworu do wstrzykiwań (ampułka A) 502,5 mg glukozaminy siarczanu z sodu chlorkiem co odpowiada 400 mg glukozaminy siarczanu i 102, 5 mg sodu chlorku.

Każda ampłka roztworu do wstrzykiwań zawiera 40,3 mg sodu. Odpowiada to, w zależności od podanej ilości dawek: 2% (1 ampłka) lub 4% (2 ampłki) zalecanej przez WHO maksymalnej 2 g dobowej dawki sodu u osób dorosłych.

Należy to uwzględnić u pacjentów przestrzegających diety z kontrolowaną zawartością sodu.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji leków. Jednak cechy fizykochemiczne i farmakokinetyczne glukozaminy wskazują na niewielką możliwość interakcji. Ponadto stwierdzono, że siarczan glukozaminy nie hamuje ani nie indukuje aktywności żadnego z głównych enzymów CYP450 u ludzi. W rzeczywistości ten związek chemiczny nie konkuruje o mechanizmy wchłaniania i po wchłonięciu nie wiąże się z białkami osocza. Natomiast ze względu na to, że w przemianach metabolicznych uczestniczy jako substancja endogenna wbudowywana w cząsteczki proteoglikanów lub rozkładana niezależnie od układu enzymów cytochromowych, mało prawdopodobne jest, aby wchodził w interakcje z innymi lekami.

Dane dotyczące możliwych interakcji leków z glukozaminą są ograniczone, ale notowano zwiększanie się wartości parametru INR podczas stosowania jej z doustnymi antagonistami witaminy K. Z tego względu pacjentów leczonych doustnymi antagonistami witaminy K należy ściśle kontrolować podczas rozpoczynania oraz kończenia leczenia glukozaminą.

Steroidowe lub niesteroidowe leki przeciwbólowe albo przeciwzapalne można podawać razem z siarczanem glukozaminy.

Leczenie farmakologiczne siarczanem glukozaminy można łączyć z fizykoterapią i ćwiczeniami fizycznymi.

Arthryl Fast w postaci roztworu do wstrzykiwań zawiera lidokainę i dlatego uwzględniono możliwość interakcji lidokainy z innymi substancjami czynnymi.

Pochodne hydantoiny (np. fenytoina) stosowane w leczeniu drgawek mogą nasilać kardiodepresyjne działanie lidokainy, ale w wyniku indukowania aktywności enzymatycznej mogą także przyspieszać jej metabolizm.

Nie przeprowadzono szczegółowych badań interakcji lidokainy z lekami przeciwartymicznymi klasy III; zaleca się jednak zachowanie ostrożności w przypadku jednoczesnego stosowania tych leków (patrz punkt 4.4).

Cymetydyna hamuje metabolizm lidokainy, zmniejsza jej klirens wątrobowy i powoduje podwyższenie jej stężenia w osoczu.

Leki beta-adrenolityczne mogą hamować metabolizm lidokainy w wątrobie i zwiększać jej działanie toksyczne.

Lidokaina w dużych dawkach może nasilić działanie leków rozluźniających mięśnie.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak wystarczających danych klinicznych dotyczących stosowania glukozaminy u kobiet w ciąży. Dostępne badania na zwierzętach są niewystarczające. Glukozaminy nie należy stosować podczas ciąży.

Brak odpowiednich danych dotyczących stosowania lidokainy u kobiet w ciąży. Lidokaina przenika przez łożysko. Można przyjąć, że lidokaina zaburza procesy reprodukcji lub zwiększa ilość przypadków wystąpienia wad rozwojowych, czy w jakikolwiek pośredni lub bezpośredni sposób oddziałuje na płód. Jednakże nie przeprowadzono dostatecznych badań ryzyka u ludzi.

W przypadku stosowania u kobiet w ciąży należy rozważyć czy oczekiwane korzyści przeważają nad potencjalnym ryzykiem.

Karmienie piersią

Nie ma danych dotyczących przenikania glukozaminy do mleka kobiet karmiących. Stosowanie glukozaminy w okresie karmienia piersią nie jest zalecane, gdyż nie ma danych dotyczących bezpieczeństwa noworodków.

Lidokaina przenika w małym stopniu do mleka kobiecego i może powodować wystąpienie reakcji alergicznych u noworodka, dlatego też stosowanie u kobiet karmiących piersią wymaga zachowania ostrożności.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie jest znany istotny wpływ działania glukozaminy na ośrodkowy układ nerwowy lub motoryczny, który mógłby upośledzać zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie urządzeń mechanicznych. Jednakże zaleca się ostrożność w przypadku bólu głowy, senności, zmęczenia, zawrotów głowy lub zaburzenia widzenia.

Wstrzyknięcie lidokainy w obszar ciała związany z prowadzeniem pojazdów i obsługą maszyn powoduje znieczulenie tego miejsca. Należy poinformować pacjentów aby unikali prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn, aż do czasu kiedy prawidłowe funkcjonowanie tego obszaru ciała zostanie przywrócone.

4.8 Działania niepożądane

Leczenie systemowe glukozaminą wiązało się z występowaniem działań niepożądanych przedstawionych w poniższej tabeli, gdzie działania niepożądane zostały pogrupowane na podstawie klasyfikacji układów i narządów MedDRA - (SOC) oraz zgodnie z częstością występowania według konwencji MedDRA.

Odnotowane reakcje niepożądane mają zazwyczaj charakter łagodny i są przemijające.

Specyficzne dla podania domięśniowego są nudności i bardzo rzadko wymioty, które mogą wystąpić z powodu zawartości lidokainy w produkcie leczniczym. Ponadto, podanie w postaci roztworu do wstrzykiwań może czasami powodować reakcje w miejscu wstrzyknięcia (np. ropień i zapalenie tkanki podskórnej).

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Bardzo często (≥ 1/10)	Często (≥ 1/100 do <1/10)	Niezbyt często (≥1/1 000 do <1/100)	Rzadko (≥1/10 000 do <1/1000)	Bardzo rzadko (< 1/10 000)	Częstość nieznana*
Zaburzenia układu immunologicznego						reakcje alergiczne
Zaburzenia układu nerwowego		ból głowy, senność, zmęczenie				zawroty głowy
Zaburzenia oka						zaburzenia widzenia
Zaburzenia żołądka i jelit		biegunka, zaparcie, nudności, wzdęcia, ból brzucha, niestrawność				
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej			rumień, świąd, wysypka			wypadanie włosów
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania						reakcja w miejscu wstrzyknięcia**

* Częstość występowania nie może być określona na podstawie dostępnych danych

** Specyficzne dla roztworu do wstrzykiwań

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane do Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Al. Jerozolimskie 181C, 02 222 Warszawa, tel.: + 48 22 49 21 301, faks: + 48 22 49 21 309, e-mail: ndl@urpl.gov.pl

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Nie są znane przypadki nieumyślnego lub celowego przedawkowania produktu. Na podstawie badań toksyczności ostrej i przewlekłej u zwierząt można stwierdzić, że mało prawdopodobne jest wystąpienie objawów toksyczności nawet po podaniu siarczanu glukozaminy w dawkach do 200-krotnie wyższych niż dawki terapeutyczne. Jednak w przypadku przedawkowania produktu w razie konieczności należy zastosować leczenie objawowe i standardowe środki wspomagające, np. w celu przywrócenia równowagi wodno-elektrolitowej.

Arthryl Fast w postaci roztworu do wstrzykiwań zawiera lidokainę i dlatego uwzględniono objawy i leczenie przedawkowania lidokainy.

Niewielkie przedawkowanie lidokainy wpływa głównie na ośrodkowy układ nerwowy (OUN). W większości przypadków objawy ustępują po odstawieniu lidokainy.

Podczas ciężkiego przedawkowania lidokainy mogą wystąpić drgawki, zaburzenia świadomości i śpiączka, zaburzenia układu oddechowego lub bezdech, wstrząs, zaburzenia przewodzenia impulsów w mięśniu sercowym albo blok serca. Leczenie polega na powstrzymaniu drgawek i zapewnieniu odpowiedniej wentylacji tlenem, w razie potrzeby wspomaganą lub kontrolowaną. W leczeniu drgawek należy podać dożylnie diazepam lub krótko działające barbiturany. W przypadku nagłego spadku ciśnienia tętniczego pacjenta należy ułożyć we właściwej pozycji (z głową niżej); należy podać lek obkurczający naczynia krwionośne, najlepiej o działaniu inotropowym, oraz płyny uzupełniające objętość wewnątrznaczyniową. Jeśli wystąpi bradykardia, należy podać atropinę dożylnie, a w przypadku bloku przedsionkowo-komorowego można zastosować orcyprenalinę. W leczeniu ostrego przedawkowania lidokainy dializoterapia ma nieistotne znaczenie.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: inne niesteroidowe leki przeciwzapalne i przeciwreumatyczne;
Kod ATC nie został ustalony przez WHO.

Mechanizm działania

Substancja czynna siarczan glukozaminy jest solą aminomonosacharydu glukozaminy, która fizjologicznie występuje w ludzkim organizmie i łącznie z siarczanami wykorzystywana jest w biosyntezie kwasu hialuronowego płynu maziówkowego oraz glikozaminoglikanów substancji podstawowej chrząstki stawowej.

Z tego względu początkowo sugerowano, że siarczan glukozaminy pobudza syntezę glikozaminoglikanów i w ten sposób także proteoglikanów chrząstki stawowej. Niedawno wykazano jednak, że glukozamina hamuje wewnątrzkomórkowy szlak sygnalizacyjny interleukiny 1 (IL-1), a zatem indukowaną przez IL-1 ekspresję genów, co z jednej strony mogłoby potwierdzać jej wpływ na objawy zapalenia kości i stawów (przypuszczalnie związany z wynikającym z tej aktywności łagodnym działaniem przeciwzapalnym) po podaniu we wstrzyknięciu domięśniowym lub drogą doustną, a z drugiej strony możliwość opóźnienia procesu niszczenia struktur stawowych dowiedziona w długotrwałych badaniach klinicznych z zastosowaniem produktów podawanych doustnie (przypuszczalnie w wyniku zahamowania pobudzanego przez IL-1 wytwarzania mediatorów procesu niszczenia chrząstki).

Działanie farmakodynamiczne

We wstępnych badaniach *in vitro* i *in vivo* wykazano, że podanie zewnątrzpochodnego siarczanu glukozaminy pobudza biosyntezę proteoglikanów, których ilość w zapaleniu kości i stawów jest niewystarczająca, sprzyja wiązaniu siarki w procesie syntezy glikozaminoglikanów i wywiera wpływ troficzny na chrząstkę stawową. Te działania same w sobie powinny zmniejszyć podrażnienie i w ten sposób ograniczyć łagodny stan zapalny stawu towarzyszący zmianom zwyrodnieniowym w zapaleniu kości i stawów.

Późniejsze wyniki badań wskazywały na to, że siarczan glukozaminy hamuje również wytwarzanie takich substancji niszczących tkanki, jak rodniki nadtlenkowe, a także aktywność enzymów lizosomalnych, poza enzymami niszczącymi chrząstkę stawową, takimi jak kolagenaza i fosfolipaza A2. Taka aktywność przyczynia się do łagodnego działania przeciwzapalnego obserwowanego *in vivo* w modelach zwierzęcych, w tym także w doświadczalnych modelach zapalenia kości i stawów. Inaczej niż NLPZ, glukozamina nie hamuje bezpośrednio aktywności cyklooksygenaz.

Przeciwnie, w nowszych badaniach wykazano, że większość ze wspomnianych powyżej działań metabolicznych, a zatem przeciwzapalnych, jest skutkiem zahamowania wewnątrzkomórkowego przewodzenia impulsu pobudzenia IL-1, jednej z cytokin biorących udział w patogenezie zapalenia kości i stawów oraz w konsekwencji zahamowania indukowanej przez tę cytokinę transkrypcji genów. Faktycznie siarczan glukozaminy może hamować indukowaną przez IL-1 ekspresję genów dla szeregu

enzymów o działaniu prozapalnym w tkankach stawu i enzymów sprzyjających niszczeniu chrząstki, takich jak niektóre metaloproteinazy, z agrekanazami włącznie. Zakładany wkład jonów siarki w te farmakodynamiczne działania glukozaminy nie jest w pełni znany, ale wykazano, że siarczan glukozaminy chroni skuteczniej niż inne sole glukozaminy, na przykład chlorowodorek.

Wszystkie opisane wyżej działania mają korzystny wpływ na procesy degeneracyjne chrząstki leżące u podłoża zapalenia kości i stawów, a także na symptomatykę choroby.

Działania te opisano w warunkach *in vivo* i *in vitro* w stężeniach mieszczących się w zakresie 10 μM , a w stężeniach wynoszących co najmniej 100 μM są jeszcze silniejsze. Jak podano w punkcie 5.2, ten pierwszy zakres stężeń osiągnąć jest w osoczu i płynie maziówkowym u pacjentów z zapaleniem kości i stawów długotrwale przyjmujących codziennie siarczan glukozaminy doustnie, natomiast ten drugi (tj. co najmniej 100 μM) osiągnąć jest po podaniu domięśniowym produktu Arthryl Fast w roztworze do wstrzykiwań, co umożliwi zachowanie dłuższych odstępów między dawkami (3 razy w tygodniu) i złagodzenie objawów choroby przez okres 4-6 tygodni.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

W decydującym badaniu skuteczności u pacjentów z zapaleniem kości i stawów kolana wykazano, że Arthryl Fast w postaci roztworu do wstrzykiwań domięśniowych może w sposób nieprzerwany łagodzić objawy choroby w czasie kuracji trwającej 4-6 tygodni i jest dobrze tolerowany (patrz punkt 4.8). Średnie nasilenie bólu i niesprawność zaczynają się zmniejszać w ciągu pierwszych dwóch tygodni leczenia, przy czym począwszy od czwartego tygodnia poprawa jest istotna statystycznie i klinicznie (w porównaniu z placebo). Złagodzenie objawów utrzymuje się po zaprzestaniu leczenia.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Po podaniu domięśniowym bezwzględna biodostępność u ludzi wynosi około 93% w porównaniu z podaniem dawki dożylnie.

Po podaniu domięśniowym 400 mg glukozaminy znakowanej izotopem ^{14}C szczytowa wartość stężenia związku radioaktywnego ustalona u zdrowych ochotników wynosiła średnio $135 \pm 33 \mu\text{M}$, tj. była wyższa niż po podaniu doustnym w dawce 1500 mg, gdzie wyniosła 7,2 μM , podobnie jak C_{max} u zdrowych ochotników, natomiast średnie stężenie w płynie maziówkowym także mieściło się w zakresie 10 μM , przy czym stosunek stężenia w osoczu do stężenia w płynie maziówkowym wynosił prawie 1:1, co odnosi się również do innych dróg podania.

Prawdopodobnie wynika to z tego, że preparat podawany domięśniowo nie ulega efektowi pierwszego przejścia przez wątrobę, który uważany jest za odpowiedzialny za niepełną biodostępność ustrojową glukozaminy u ludzi po podaniu doustnym. Umożliwia to zachowanie dłuższych odstępów między dawkami (3 razy w tygodniu) podawanymi domięśniowo w porównaniu z codziennym podawaniem doustnym i krótkotrwale opanowanie objawów choroby przez 4-6 tygodni.

Dystrybucja

W badaniach na zwierzętach przeprowadzonych z zastosowaniem glukozaminy znakowanej izotopem ^{14}C wykazano, że po podaniu dożylnym glukozamina szybko znika z krwi i jest wbudowywana w różne tkanki. Niektóre narządy i tkanki, takie jak wątroba, nerki i chrząstka stawowa, wychwytyują ją w sposób aktywny. W chrząstce radioaktywność ze znakowanej glukozaminy utrzymuje się długotrwale, przy czym biologiczny okres półtrwania wynosi około 70 godzin.

Po domięśniowym podaniu u ludzi glukozaminy znakowanej izotopem ^{14}C profil zależności stężenia osoczowego związku radioaktywnego od czasu był podobny do obserwowanego po podaniu dożylnym, co dodatkowo wskazuje na brak wpływu drogi podania (domięśniowo lub dożylnie) na dystrybucję glukozaminy. Objętość dystrybucji glukozaminy po podaniu domięśniowym określona metodą radiometryczną wynosiła u ludzi średnio 9,1 l. Ta wartość – wyższa niż objętość osocza – wskazuje na dystrybucję glukozaminy także w kompartmentach pozanaczyniowych, co oznacza brak różnicy w stosunku do dystrybucji obserwowanej w badaniach na zwierzętach.

Glukozaamina nie wiąże się z białkami osocza. Zatem bardzo mało prawdopodobna jest możliwość interakcji dotyczących wypierania z miejsc wiązania stosowanych jednocześnie innych leków w znacznym stopniu wiążących się z białkami osocza.

Metabolizm

Glukozaamina jest substancją endogenną wykorzystywaną w metabolizmie chrząstki lub rozkładaną w cyklu Krebsa.

Jako aminocukier glukozaamina nie jest substratem układu cytochromu P450 (CYP 450) i z tego powodu mało prawdopodobne jest wystąpienie interakcji metabolicznych z innymi lekami podczas klinicznego stosowania glukozaaminy. Mimo że glukozaamina nie jest substratem enzymów układu CYP450, może działać jak inhibitor i (lub) induktor enzymów cytochromowych, wywołując potencjalnie interakcje z innymi lekami na etapie metabolizmu.

Żeby wykluczyć ryzyko interakcji wynikających z zahamowania metabolizmu, rekombinowane ludzkie enzymy CYP3A4, 1A2, 2E1, 2C9 i 2D6 inkubowano z krystalicznym siarczanem glukozaaminy w stężeniach dochodzących do 3 mM (wyrażonych jako stężenie wolnej zasady), tj. znacznie wyższych niż obserwowane po podaniu w dawkach terapeutycznych u ludzi. Krystaliczny siarczan glukozaaminy nie hamował aktywności żadnej z badanych izoform CYP450.

Żeby wykluczyć ryzyko interakcji wynikających z pobudzenia metabolizmu, ludzkie hepatocyty inkubowano z krystalicznym siarczanem glukozaaminy w stężeniach dochodzących do 3 mM. Produkt leczniczy nie indukował ekspresji mRNA żadnego z badanych enzymów CYP (CYP1A2, 2B6, 2C9, 2C19 i 3A4).

Dlatego krystaliczny siarczan glukozaaminy nie działa ani jako inhibitor, ani jako induktor badanych ludzkich izoform CYP450, nawet gdy stężenie glukozaaminy 300-krotnie przekracza maksymalne wartości obserwowane u ludzi po podaniu krystalicznego siarczanu glukozaaminy w dawkach terapeutycznych.

Podsumowując, można stwierdzić, że nie są spodziewane żadne znaczące klinicznie interakcje wynikające z zahamowania i (lub) pobudzenia metabolizmu pomiędzy krystalicznym siarczanem glukozaaminy a podawanymi jednocześnie lekami będącymi substratami badanych ludzkich izoform CYP450.

Eliminacja

Po podaniu domięśniowym glukozaaminy znakowanej izotopem ¹⁴C szacunkowy półokres eliminacji glukozaaminy wynosił 42 godziny, co uzasadnia możliwość podawania leku 3 razy w tygodniu, a nie codziennie.

Szczególne grupy pacjentów

Nie badano farmakokinetyki glukozaaminy u pacjentów z niewydolnością nerek lub wątroby. Badania z udziałem pacjentów z zaburzeniami czynności nerek uznano za nieistotne ze względu na niewielki udział nerek w procesie eliminacji glukozaaminy. Z podobnej przyczyny nie przeprowadzono badań u osób z zaburzeniami czynności wątroby, biorąc pod uwagę metaboliczne przemiany glukozaaminy jako substancji endogennej wstępującej na szlak heksozaminy w procesie biosyntezy glikozaminoglikanów i proteoglikanów, jej rozkład w cyklu Krebsa z pominięciem metabolizmu przy udziale układu CYP450, a zatem praktycznie zerowy udział wątroby w procesie eliminacji leku z organizmu. Dlatego, ze względu na zjawiska opisane powyżej oraz w kontekście korzystnego profilu bezpieczeństwa i tolerancji glukozaaminy, nie uważa się za konieczną modyfikację dawki u osób z niewydolnością nerek lub wątroby.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Wyniki badań toksykologicznych wskazują na duży margines bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego.

Przeprowadzono następujące badania przedkliniczne. Po maksymalnych badanych dawkach wymienionych poniżej nie zauważono lub odnotowano minimalne skutki toksyczne, które były odwracalne oraz nie wykryto objawów toksyczności na narządy docelowe:

- Badania toksyczności ostrej prowadzono u myszy i szczurów podając dawki dożylnie, domięśniowo i doustnie, z dawką do 5000 mg/kg mc podawaną drogą doustną;
- Badania toksyczności podostrej prowadzono:
 - a) przez 4 tygodnie u królików podając dożylnie dawki do 80 mg/kg mc.;
 - b) u szczurów podając przez 13 tygodni doustnie dawki do 240 mg/kg mc.;
 - c) u psów podając dożylnie przez 13 tygodni dawki do 300 mg/kg mc.;
- Badania toksyczności przewlekłej prowadzono:
 - a) przez 52 tygodnie u szczurów podając doustnie dawki do 2700 mg/kg mc.;
 - b) przez 26 tygodni u psów podając doustnie dawki do 2149 mg/kg mc.;
- Badania embriotoksyczności prowadzono u szczurów i królików podając dawkę do 2500 mg/kg mc., a badania wpływu na rozród – u szczurów podając dawki 2149 mg/kg mc.;
- Właściwości mutagenne badano *in vitro* stosując stężenia do 5000 µg/ml oraz *in vivo* po doustnym podaniu dawki 1592 mg/kg mc. u szczurów i dawki 7169 mg/kg mc u myszy.

Podawane dawki były wielokrotnością dawki terapeutycznej stosowanej u ludzi, która wynosi około 20-25 mg/kg mc.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Ampułka A (koloru brązowego)

Kwas siarkowy do regulacji pH

Woda do wstrzykiwań

Ampułka B (bezbarwna)

Dietanoloamina,

Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Należy unikać łączenia produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi podawanymi w postaci wstrzykiwań.

6.3 Okres ważności

2 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

6 ampulek A ze szkła oranżowego typu I, zawierających roztwór do wstrzykiwań oraz 6 ampulek B ze szkła bezbarwnego typu I, zawierających rozcieńczalnik, umieszczone w formie z PCV w tekturowym pudełku.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Przed zastosowaniem, zawartość ampułki A (koloru brązowego), zawierającej siarczan glukozaminy i lidokainę, należy połączyć w jednej strzykawce z zawartością ampułki B (bezbarwnej), zawierającej bufor do rozcieńczenia roztworu. Z mikrobiologicznego punktu widzenia, powstały roztwór należy zużyć bezpośrednio po przygotowaniu.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Mylan Healthcare Sp. z o.o.
ul. Postępu 21B
02-676 Warszawa

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie Nr: 20761

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 21 listopada 2012 r.
Data przedłużenia pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 23 sierpnia 2017 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO