

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Arthryl, 1500 mg, proszek do sporządzania roztworu doustnego

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda saszetka zawiera 1884 mg glukozaminy siarczanu z sodu chlorkiem, co odpowiada 1500 mg glukozaminy siarczanu (*Glucosamini sulfas*) i 384 mg sodu chlorku.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu:

Każda saszetka zawiera 2,5 mg mg aspartamu i 2028,5 mg sorbitolu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek do sporządzania roztworu doustnego.
Biały, krystaliczny, bezwonny proszek.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie objawów łagodnej lub umiarkowanej choroby zwyrodnieniowej stawów kolanowych.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dorośli i osoby w podeszłym wieku

Zawartość 1 saszetki rozpuszczoną w szklance wody należy przyjmować raz na dobę, z posiłkiem. Wykazano skuteczność produktu leczniczego podczas stosowania przez okres do 3 miesięcy, z resztkowym działaniem widocznym przez 2 miesiące po zaprzestaniu podawania. Skuteczność i bezpieczeństwo potwierdzono również w kluczowym badaniu klinicznym dotyczącym stosowania przez okres do 3 lat.

Nie można zalecić ciągłego podawania produktu leczniczego przez okres dłuższy niż 3 lata, ponieważ nie ustalono bezpieczeństwa jego stosowania dłużej niż przez 3 lata.

Dzieci i młodzież

Nie udowodniono skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat, dlatego nie zaleca się stosowania go w tej grupie wiekowej.

4.3 Przeciwwskazania

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

Ponieważ glukozamina otrzymywana jest ze skorupiaków, produktu leczniczego nie należy stosować u pacjentów uczulonych na skorupiaki. Produkt leczniczy zawiera aspartam i jest przeciwwskazany u pacjentów z fenylketonurią.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

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

Nie prowadzono badań klinicznych u pacjentów z niewydolnością nerek lub wątroby. Profil toksykologiczny i farmakokinetyczny siarczanu glukozaminy nie wskazuje na konieczność zmiany dawkowania w tych grupach pacjentów, jednak zaleca się szczególną ostrożność podczas stosowania produktu leczniczego u osób z ciężką niewydolnością wątroby lub nerek.

Zaleca się ostrożność podczas leczenia pacjentów z zaburzeniami tolerancji glukozy. U osób z cukrzycą na początku leczenia produktem leczniczym Arthryl może być konieczna ścisła kontrola stężenia glukozy we krwi.

Dzieci i młodzież

Siarczanu glukozaminy nie należy stosować u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat, gdyż nie określono u nich bezpieczeństwa stosowania i skuteczności glukozaminy.

Należy wykluczyć obecność innych chorób stawów, które mogą wymagać zastosowania alternatywnego leczenia.

Specjalne ostrzeżenia dotyczące substancji pomocniczych

Aspartam

Produkt leczniczy zawiera 2,5 mg mg apartamu w każdej saszetce. Aspartam po podaniu doustnym jest hydrolizowany w przewodzie pokarmowym. Jednym z głównych produktów hydrolizy jest fenyloalanina. Może być szkodliwy dla pacjentów z fenyloketonurią.

Sorbitol

Produkt leczniczy zawiera 2028,5 mg sorbitolu w każdej saszetce. Sorbitol jest źródłem fruktozy. Pacjenci z dziedziczną nietolerancją fruktozy nie mogą przyjmować tego produktu leczniczego. Należy wziąć pod uwagę addytywne działanie podawanych jednocześnie produktów zawierających fruktozę (lub sorbitol) oraz pokarmu zawierającego fruktozę (lub sorbitol). Sorbitol zawarty w produkcie leczniczym może wpływać na biodostępność innych, podawanych równocześnie drogą doustną produktów leczniczych. Przed zastosowaniem tego produktu leczniczego u pacjentów z objawami dziedzicznej nietolerancji fruktozy należy przeprowadzić szczegółowy wywiad.

Sód

Produkt leczniczy zawiera 6,6 mmol (151 mg) sodu na każdą saszetkę, co odpowiada 7,6% zalecanej przez WHO maksymalnej 2 g dobowej dawki sodu u osób dorosłych. Należy to uwzględnić u pacjentów stosujących dietę z kontrolowaną zawartością sodu.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji z innymi lekami, jednak właściwości fizykochemiczne i farmakokinetyczne siarczanu glukozaminy wskazują na niskie ryzyko interakcji. Podczas przeprowadzonych badań klinicznych nie obserwowano interakcji pomiędzy siarczanem glukozaminy a innymi lekami. Ponadto stwierdzono, że siarczan glukozaminy nie hamuje ani nie indukuje aktywności żadnego z głównych enzymów CYP450 u ludzi.

Występowanie interakcji jest mało prawdopodobne, ponieważ glukozamina nie konkuruje o mechanizmy wchłaniania, a po wchłonięciu nie wiąże się z białkami osocza, gdyż jako substancja fizjologiczna jest wbudowywana w proteoglikany lub rozkładana niezależnie od układu enzymów cytochromalnych.

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.

Doustne podanie siarczanu glukozaminy może zwiększyć wchłanianie tetracyklin ale kliniczne znaczenie tej interakcji jest prawdopodobnie ograniczone.

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

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak odpowiednich danych dotyczących stosowania glukozaminy u kobiet w ciąży. Dostępne dane z badań na zwierzętach są niewystarczające. Nie należy stosować produktu podczas ciąży.

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 stosowania u noworodków.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

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

4.8 Działania niepożądane

Podczas prowadzonych badań klinicznych wykazano, że produkt leczniczy jest dobrze tolerowany. W kluczowych badaniach klinicznych zdarzenia niepożądane obserwowano u 15% pacjentów, u których stosowano siarczan glukozaminy lub placebo. Były one najczęściej przemijające i słabo nasilone obejmujące zaburzenia żołądka i jelit tj. niestrawność, wzdęcia, ból brzucha, zaparcia, biegunki i nudności.

Działania niepożądane, przedstawione w poniższej tabeli, zostały pogrupowane na podstawie klasyfikacji układów i narządów MedDRA - (SOC) oraz zgodnie z częstością występowania według konwencji MedDRA.

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Często ($\geq 1/100$ do $<1/10$)	Niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $<1/100$)	Częstość nieznana*
<i>Zaburzenia układu immunologicznego</i>			reakcje alergiczne (nadwrażliwość)
<i>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</i>			niedostateczna kontrola stężenia glukozy we krwi w cukrzycy
<i>Zaburzenia psychiczne</i>			bezsenność
<i>Zaburzenia układu nerwowego</i>	ból głowy, senność		zawroty głowy
<i>Zaburzenia oka</i>			zaburzenia widzenia

<i>Zaburzenia serca</i>			zaburzenia rytmu serca, np. tachykardia
<i>Zaburzenia naczyniowe</i>	nagłe zaczerwienienie, zwłaszcza twarzy		
<i>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</i>			astma/zaostrenie astmy
<i>Zaburzenia żołądka i jelit</i>	biegunka, zaparcie, nudności, wzdęcia, ból brzucha, niestrawność		wymioty
<i>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</i>			żółtaczka
<i>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</i>		rumień, świąd, wysypka	obrzęk naczynioruchowy, pokrzywka
<i>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</i>	zmęczenie		obrzęk / obrzęk obwodowy
<i>Badania diagnostyczne</i>			wzrost aktywności enzymów wątrobowych, zwiększenie stężenia glukozy we krwi, wahania wskaźnika INR

* częstość występowania nie może być określona na podstawie dostępnych danych

Zgłaszano przypadki hipercholesterolemii, jednakże związek przyczynowo-skutkowy nie został wykazany.

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 za pośrednictwem 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, strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>
Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Dotychczas brak doniesień o przypadkowym lub celowym przedawkowaniu produktu leczniczego. Wyniki badań toksyczności ostrej i przewlekłej u zwierząt wskazują, że wystąpienie działań toksycznych po podaniu siarczanu glukozaminy jest mało prawdopodobne nawet po zastosowaniu dawek leku do 200 razy większych niż dawka lecznicza.

W przypadku przedawkowania produkt odstawić i w razie konieczności zastosować leczenie objawowe oraz standardowe działania wspomagające, np. w celu przywrócenia równowagi wodno-elektrolitowej.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: inne niesteroidowe leki przeciwzapalne i przeciwreumatyczne;
kod ATC: M01AX05

Substancja czynna produktu leczniczego, siarczan glukozaminy, jest solą aminomonosacharydu glukozaminy występującego fizjologicznie w ustroju.

Mechanizm działania siarczanu glukozaminy w leczeniu choroby zwyrodnieniowej stawów jest nieznany. Glukozamina jest naturalnym składnikiem łańcuchów polisacharydowych substancji międzykomórkowej chrząstki i glikozoaminoglikanów płynu maziówkowego. W badaniach *in vitro* i *in vivo* wykazano, że siarczan glukozaminy pobudza syntezę glikozoaminoglikanów i proteoglikanów przez chondrocyty oraz kwasu hialuronowego przez komórki maziówki.

Siarczan glukozaminy ma zdolność hamowania działania enzymów niszczących chrząstkę, jak kolagenaza i fosfolipaza A2, innych substancji uszkodzających tkanki, jak wolne rodniki, hamuje także aktywność enzymów lizosomalnych. Z tego działania może wynikać niewielki efekt przeciwzapalny obserwowany *in vivo* w badaniach na modelach doświadczalnych pewnych rodzajów zapalenia stawów. W przeciwieństwie do NLPZ siarczan glukozaminy nie hamuje syntezy prostaglandyn.

W badaniach bezpieczeństwa działania farmakologicznego nie wykazano wpływu siarczanu glukozaminy na układ sercowo-naczyniowy, oddechowy, ośrodkowy oraz autonomiczny układ nerwowy.

Wykazano skuteczność siarczanu glukozaminy w zapaleniu stawu kolanowego oraz częściowo potwierdzono w zapaleniu kostnowstawowym kręgosłupa i innych stawów, w tym stawu biodrowego. Nie ustalono skuteczności siarczanu glukozaminy w leczeniu zapalenia stawów ręki. Dowody skuteczności i bezpieczeństwa uzyskano w długookresowym (3-letnim) leczeniu pacjentów z zapaleniem stawu kolanowego.

Anaboliczny wpływ siarczanu glukozaminy na chrząstkę obserwowano w badaniach *in vivo* w modelu doświadczalnym uszkodzenia chrząstki po glikokortykosteroidach.

Siarczan glukozaminy jest również wykorzystywany przez komórki maziówki do syntezy kwasu chondroitynosiarkowego, który jest składnikiem płynu maziówkowego i w stawach nawilża oraz odżywia chrząstkę stawową.

W celu wzmocnienia działania przeciwbólowego, podczas leczenia siarczanem glukozaminy można stosować inne leki przeciwbólowe oraz niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ). Może to być konieczne w okresach zaostrzenia choroby lub przed rozpoczęciem działania produktu leczniczego, co następuje po 1- 2 tygodniach leczenia.

W trakcie leczenia siarczanem glukozaminy można stosować fizykoterapię, co jest podstawowym zaleceniem w terapii zapaleń kostnowstawowych.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Właściwości farmakokinetyczne siarczanu glukozaminy badano u szczurów i psów po podaniu glukozaminy znakowanej ¹⁴C.

Po podaniu dożylnym radioaktywna glukozamina jest szybko dystrybuowana do wielu tkanek ustroju. Niektóre z nich wychwytyują siarczan glukozaminy w aktywny sposób – jak wątroba, nerki oraz chrząstka stawowa. W chrząstce stawowej ślad radioaktywności pozostaje przez dłuższy czas. Biologiczny okres półtrwania wynosi około 70 godzin. Około 50% podanej radioaktywności wydalone jest w postaci dwutlenku węgla w czasie 6 dni od podania, 30- 40% wydalone jest w moczu a około 2% z kałem.

Po podaniu doustnym radioaktywna glukozamina wchłania się szybko i prawie całkowicie. Właściwości farmakokinetyczne i metabolizm po doustnym podaniu są takie same jak po podaniu dożylnym. Farmakokinetykę badano u ludzi po podaniu dożylnym, domięśniowym lub doustnym pojedynczej dawki znakowanego produktu. Badania potwierdziły wzorzec farmakokinetyczny określony u zwierząt.

Całkowita dostępność biologiczna u ludzi po doustnym podaniu pojedynczej dawki znakowanej radioizotopem wynosiła 25%. Było to związane z szybkim metabolizmem w wątrobie (efekt pierwszego przejścia), gdzie jest metabolizowane ponad 70% podanej dawki. Wchłanianie z przewodu pokarmowego zachodzi w około 90%; około 11% znakowanej dawki było wydalone z kałem. Badania kinetyki leku u ludzi prowadzono również po podaniu produktu nie znakowanego. Do oznaczenia stężenia w surowicy oraz moczu stosowano chromatografię jonową. Okazało się, że ta metoda nie jest wystarczająco czuła do ilościowej oceny stężenia, jednak uzyskane wyniki były spójne z wynikami uzyskanymi po podaniu produktu znakowanego radioizotopem.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Wyniki badań toksykologicznych wskazują na duży margines bezpieczeństwa siarczanu glukozaminy. Przeprowadzono badania z podaniem wymienionych, maksymalnych dawek i nie odnotowano objawów toksyczności lub były one minimalne:

- Badania toksyczności ostrej prowadzono u myszy i szczurów po podaniu dożylnym, domięśniowym i doustnym (do 5000 mg/kg mc. doustnie).
- Badania toksyczności podostrej prowadzono:
 - a) przez 4 tygodnie u królików podając dożylnie dawki do 80 mg/kg mc.;
 - b) przez 13 tygodni u szczurów podając doustnie dawki do 240 mg/kg mc.;
 - c) przez 13 tygodni u psów podając dożylnie 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 do 2500 mg/kg mc., zaś badania wpływu na rozród – u szczurów po podaniu 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

Aspartam
Sorbitol
Makrogol 4000
Kwas cytrynowy bezwodny

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Saszetki z folii papier/Aluminium/PE w tekturowym pudełku
Opakowanie zawiera 20, 30 lub 90 saszetek.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Nie dotyczy.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr 7727

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 26 września 2005 r.
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 17 grudnia 2008 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO