

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

CHRONADAMED, 200 mg + 264,6 mg, kapsułki, twarde

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda kapsułka zawiera 200 mg chondroityny sodu siarczanu oraz 264,6 mg glukozaminy siarczanu w postaci glukozaminy siarczanu z sodu chlorkiem (332,4 mg).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu

Każda kapsułka zawiera 44,30 mg (1,93 mmol) sodu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Kapsułka, twarda.

Kapsułka, twarda żelatynowa, żółta. Zawartość kapsułki: biały lub prawie biały proszek.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy CHRONADAMED jest wskazany do stosowania w objawowym leczeniu choroby zwyrodnieniowej stawów kolanowych u pacjentów, u których występuje ból od umiarkowanego do silnego.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Dorośli (w tym osoby w podeszłym wieku)

Zalecana dawka to 2 kapsułki przyjmowane 3 razy na dobę (1200 mg na dobę chondroityny sodu siarczanu oraz 1590 mg na dobę glukozaminy siarczanu) przez co najmniej 6 miesięcy.

Jeśli objawy utrzymują się po 6 miesiącach i nie obserwuje się poprawy, lekarz powinien ponownie ocenić leczenie glukozaminą/chondroityną, a w przypadku braku poprawy należy rozważyć zasadność dalszej terapii.

Dzieci i młodzież

Produktu leczniczego CHRONADAMED nie zaleca się stosować u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat ze względu na brak danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania i skuteczności.

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek i (lub) wątroby

Nie można przedstawić zaleceń dotyczących dawkowania dla pacjentów z zaburzeniami czynności nerek i (lub) wątroby, ponieważ nie przeprowadzono odpowiednich badań.

Sposób podawania

Podanie doustne.

Kapsułki można przyjmować przed posiłkiem, podczas posiłku lub po jego spożyciu. W przypadku, gdy jakikolwiek inny produkt leczniczy wywołał uprzednio podrażnienie żołądka pacjenta, zaleca się przyjmowanie produktu po posiłku.

Kapsułki należy połykać w całości bez rozgryzania, popijając odpowiednią ilością płynu.

W przypadku trudności z połknięciem kapsułki, jej zawartość należy spożyć z posiłkiem i popić wodą.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancje czynne lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Produktu leczniczego CHRONADAMED nie podawać pacjentom z alergią na skorupiaki, ponieważ jest z nich pozyskiwana jedna z substancji czynnych (glukozamina).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

U pacjentów z nietolerancją glukozy przed rozpoczęciem leczenia i okresowo podczas leczenia zalecane jest kontrolowanie stężenia glukozy we krwi oraz gdy jest to potrzebne, zapotrzebowania na insulinę.

Niewydolność serca i (lub) nerek

Bardzo rzadko (< 1/10 000) u pacjentów, których leczono chondroityny siarczanem, może wystąpić obrzęk i (lub) zatrzymywanie płynów. Wynika to z działania osmotycznego chondroityny siarczanu.

Specjalne ostrzeżenia dotyczące substancji pomocniczych

Sód

Produkt leczniczy zawiera 44,30 mg sodu w każdej kapsułce, twardej co odpowiada 2,22% zalecanej przez WHO maksymalnej 2 g dobowej dawki sodu u osób dorosłych.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

U szczurów, którym podawano chondroityny siarczan w dawkach znacznie większych niż zalecane (50 mg/kg mc. na dobę, co odpowiada dawce 4 000 mg na dobę u ludzi), zaobserwowano słabe działanie przeciwzakrzepowe. Należy to wziąć pod uwagę podczas jednoczesnego stosowania z lekami przeciwzakrzepowymi (warfaryna, kwas acetylosalicylowy, dipirydamol, kłopidogrel, ditazol, trifusal i tyklopidyna). Pomimo tego w trakcie stosowania zalecanej dawki chondroityny siarczanu nie zaobserwowano działania przeciwzakrzepowego ani w badaniach klinicznych, ani w trakcie nadzoru nad bezpieczeństwem farmakologicznym.

Dane dotyczące możliwych interakcji produktów leczniczych 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.

Glukozamina może zwiększyć absorpcję i stężenie tetracykliny w osoczu oraz obniżyć absorpcję penicyliny i chloramfenikolu.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak danych dotyczących przyjmowania chondroityny siarczanu i glukozaminy podczas ciąży. Badania prowadzone na zwierzętach nie są wystarczające do oceny wpływu na ciążę i (lub) rozwój embrionalny, płodowy lub pourodzeniowy. W związku z tym produktu nie zaleca się przyjmować podczas ciąży.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy chondroityny siarczan lub glukozamina przenika do mleka matki. W związku z tym oraz w związku z brakiem danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania u noworodków, produktu nie zaleca się przyjmować podczas karmienia piersią.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie przeprowadzono badań dotyczących wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Jeśli wystąpią zawroty głowy lub senność, nie zaleca się prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Działania niepożądane przedstawiono według klasyfikacji grup układowo-narządowych MedDRA oraz częstości występowania. Stosuje się następujące kategorie częstości występowania: często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$); częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Podczas prowadzonych badań klinicznych wykazano, że produkt leczniczy jest dobrze tolerowany, większość występujących działań niepożądanych miała charakter łagodny i przemijający. Działania niepożądane po egzogennym podaniu glukozaminy i (lub) chondroityny siarczanu obserwuje się u mniej niż 5% pacjentów, przy czym najczęstsze to: zaburzenia żołądkowo-jelitowe (dyskomfort/ból w nadbrzuszu, gorączka, biegunka, nudności i niestrawność), zmęczenie, senność, reakcje skórne, nieprawidłowa tolerancja glukozy i ból głowy.

Działania niepożądane, które uważa się za co najmniej prawdopodobnie związane z **połączeniem chondroityny sodu siarczanu oraz glukozaminy siarczanu**, wymienione są poniżej według klasyfikacji układów i narządów. W każdej kategorii częstość występowania działań niepożądanych przedstawiono od najcięższych do najmniej ciężkich działań niepożądanych.

Klasyfikacja układów i narządów	Często	Rzadko
Zaburzenia układu nerwowego	ból głowy, senność	
Zaburzenia żołądka i jelit	biegunka, nudności, niestrawność	ból w nadbrzuszu, zaparcia, dyskomfort brzuszny, wzdęcia
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		rumień, świąd, wysypka

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		zmęczenie, gorączka
---	--	---------------------

Działania niepożądane zawarte w podsumowaniu Charakterystyki Produktu Leczniczego **chondroityny sodu siarczanu** wymienione są poniżej według klasyfikacji układów i narządów.

Klasyfikacja układów i narządów	Rzadko	Bardzo rzadko
Zaburzenia żołądka i jelit	zaburzenia żołądka i jelit, ból górnej części brzucha, mdłości, biegunka	
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	rumień, swędzenie skóry, grudkowate wykwity skórne	reakcje alergiczne, pokrzywka, egzema
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		obrzęk

Działania niepożądane zawarte w podsumowaniu Charakterystyki Produktu Leczniczego **glukozaminy siarczanu** wymienione są poniżej według klasyfikacji układów i narządów.

Klasyfikacja układów i narządów	Często	Niezbyt często	Częstość nieznana
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania			nieprawidłowa kontrola cukrzycy, hipercholesterolemia
Zaburzenia układu nerwowego	ból głowy, uczucie zmęczenia		zawroty głowy
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia			astma/zaostření astmy
Zaburzenia żołądka i jelit	biegunka, zaparcia, nudności, ból brzucha, niestrawność		wymioty
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		nagłe zaczerwienienie, świąd, wysypka	obrzęk naczynioruchowy, pokrzywka
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania			obrzęk, obrzęk obwodowy

Zgłaszano przypadki występowania hipercholesterolemii, astmy, zaostření i nieprawidłowej kontroli glikemii, ale nie ustalono związku przyczynowo-skutkowego.

Glukozamina może rzadko powodować zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych i żółtaczkę.

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 nie odnotowano przypadków przedawkowania produktu leczniczego.

Przypadkowe lub zamierzone przedawkowanie glukozaminy może spowodować objawy takie jak ból głowy, zawroty głowy, dezorientacja, bóle stawowe, nudności, wymioty i biegunka.

W badaniach klinicznych u jednej na pięć osób, którym dożylnie podano do 30 g glukozaminy, wystąpił ból głowy. Zgłoszono jeden przypadek przedawkowania u 12-letniej pacjentki, której podano doustnie 23 g glukozaminy. Wystąpiły u niej bóle stawowe, wymioty i dezorientacja. U pacjentki nastąpiło pełne wyzdrowienie.

W przypadku przedawkowania należy przerwać leczenie i w razie potrzeby zastosować standardowe pomocnicze zabiegi pierwszej pomocy.

W oparciu o wyniki badań toksyczności ostrej i przewlekłej nawet po dużych dawkach nie oczekuje się wystąpienia objawów zatrucia.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Inne swoiste leki przeciwreumatyczne. Kod ATC: M01CX.

Produkt leczniczy CHRONADAMED zawiera chondroityny sodu siarczan, polisacharyd z grupy glikozaminoglikanów oraz glukozaminę (w postaci glukozaminy siarczanu), naturalnie występujący aminocukier.

Chondroityny sodu siarczan to ważny komponent tkanki chrząstnej, który wiąże się z białkiem endogennym i tworzy proteoglikany, warunkujące mechaniczne i elastyczne właściwości chrząstki. Działanie terapeutyczne chondroityny sodu siarczanu u pacjentów z chorobą zwyrodnieniową stawów opiera się na wielu różnych czynnikach: przeciwzapalnym [wywołanym przez hamowanie interleukiny-1 β (IL-1 β), metaloproteazy-3 (MMP-3) oraz prostaglandyny E2 (PGE2)]; stymulacji syntezy proteoglikanów i kwasu hialuronowego; oraz hamowaniu enzymów proteolitycznych chrząstki (łącznie z kolagenazą, elastazą, proteoglikanazą, fosfolipazą A₂, N-acetylo-glukozaminidazą, itd.); hamowaniu nuklearnej translokacji czynnika jądrowego κ B (NF- κ B) biorącego udział w przewlekłych procesach zapalnych.

Glukozamina to substancja endogenna, część składowa łańcucha polisacharydowego substancji międzykomórkowej chrząstki i glikozaminoglikanów mazi stawowej. W badaniach *in vitro* i *in vivo*

wykazano, że glukozamina pobudza syntezę glikozaminoglikanów i proteoglikanów przez chondrocyty oraz kwasu hialuronowego przez komórki maziówki. Dalsze badania wykazały, że glukozamina może hamować syntezę rodników nadtlennych i aktywności enzymu lizosomalnego, jak również enzymów rozkładających chrząstki, takich jak kolagenaza i fosfolipaza A2. Ponadto glukozamina hamuje kilka mediatorów prozapalnych, takich jak tlenek azotu, cyklooksygenaza-2, metaloproteinazy i cytokiny IL-1.

Badania *in vitro* wykazały, że chondroityny sodu siarczan i glukozamina wspierają rozwój nowych chrząstek poprzez stymulację syntezy zarówno kolagenu, jak i proteoglikanów. Działanie to jest synergiczne, kiedy oba leki podawane są jednocześnie.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Badania kliniczne oszacowały skutki stosowania skojarzonego chondroityny sodu siarczanu i glukozaminy w leczeniu choroby zwyrodnieniowej stawów z pozytywnym wynikiem. Wyniki głównych badań klinicznych z jednoczesnym wykorzystaniem obu aktywnych składników przedstawiono poniżej.

Podwójnie ślepe, randomizowane badanie kliniczne kontrolowane placebo z 2-letnią obserwacją analizowało skuteczność glukozaminy i (lub) chondroityny w zakresie zmniejszenia zwężenia szpary stawowej (JSN) i zmniejszenia bólu u osób z objawową chorobą zwyrodnieniową stawu kolanowego. 605 uczestników w wieku 45–75 lat, zgłaszających przewlekły ból kolana i wykazujących objawy zwężenia przyśrodkowego przedziału piszczelowo-udowego (ale zachowujących szerokość szpary stawowej przyśrodkowej > 2 mm) przydzielono losowo do grupy otrzymującej raz na dobę: glukozaminy siarczan 1500 mg (n=152), chondroityny siarczan 800 mg (n=151), obydwie leki (n=151) lub odpowiednie kapsułki placebo (n=151).

Leczenie kombinacją glukozamina-chondroityna skutkowało statystycznie istotną ($p=0,046$) redukcją 2-letniego JSN w porównaniu z placebo: średnia różnica 0,10 mm (95% CI 0,002 mm do 0,20 mm); nie wykryto żadnego znaczącego wpływu strukturalnego w przypadku przydziału pojedynczego leczenia. We wszystkich czterech grupach alokacyjnych wykazano zmniejszenie bólu kolana w ciągu pierwszego roku, ale nie wykryto żadnych istotnych różnic między grupami ($p=0,93$). 34 (6%) uczestników zgłosiło prawdopodobnie powiązane niepożądane zdarzenia medyczne w ciągu 2-letniego okresu obserwacji.

Wieloośrodkowe, randomizowane, podwójnie ślepe badanie kliniczne z udziałem 1583 pacjentów z chorobą zwyrodnieniową stawu kolanowego analizowało skuteczność pięciu metod leczenia (500 mg glukozaminy TID, 400 mg chondroityny siarczanu TID, 200 mg celekoksylu raz na dobę, 500 mg glukozaminy + 400 mg chondroityny siarczanu TID oraz placebo) w zakresie zmniejszenia nasilenia bólu po 6 miesiącach leczenia. Wyniki wykazały, że w całej badanej populacji glukozamina (64,0%), chondroityny siarczan (65,4%) lub kombinacja dwóch metod leczenia (66,6%) nie zmniejszyły nasilenia bólu w sposób znaczący w porównaniu do placebo (60%). Brak istotności statystycznej może być uzasadniony tym, że większość pacjentów wyjściowo miała łagodny ból (co sprawiało trudności w wychwyceniu poprawy nasilenia bólu), a także w związku z wysokim współczynnikiem odpowiedzi na placebo (60%) w przeciwieństwie do przewidywanego współczynnika (35%). Niemniej jednak analiza zgodna z zaplanowanym leczeniem w grupie pacjentów z bólem o umiarkowanym i silnym wykazała, że leczenie skojarzone z chondroityny siarczanem i glukozaminą zmniejszyło nasilenie bólu w sposób znaczący w porównaniu z placebo (79,2% do 54,3%, $p = 0,002$) u pacjentów z chorobą zwyrodnieniową stawu kolanowego. Zaobserwowano znaczne zmniejszenie obrzęku stawów lub wysięku w stawie w grupie leczzonej chondroityny siarczanem w porównaniu do placebo ($p = 0,01$).

Dodatkowo, leczenie skojarzone chondroityny siarczanem i glukozaminą przyniosło u pacjentów z bólem umiarkowanym i silnym statystycznie istotną poprawę wyników w porównaniu z placebo kilku drugorzędowych punktów końcowych: ocena bólu i czynności stawów w podskalach formularza WOMAC (ang. Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis index); ogólny wynik oceny skali WOMAC, zmniejszenie bólu o 50% według skali WOMAC i kryteriów oceny OMERACT-OARSI (zestaw kryteriów odpowiedzi Osteoarthritis Research Society International dla badań klinicznych choroby zwyrodnieniowej stawu kolanowego).

Wieloośrodkowe, randomizowane, podwójnie ślepe badanie kliniczne oceniło wpływ chondroityny siarczanu i glukozaminy w porównaniu do celekoksylu u 606 pacjentów z chorobą zwyrodnieniową stawów w skali Kellgren-Lawrence II-III oraz bólem umiarkowanym i silnym (>301 w skali WOMAC). W tym badaniu typu non-inferiority ($\Delta = 8$; $\sigma = 26$) pierwszorzędowym punktem końcowym oceny skuteczności było średnie zmniejszenie w skali WOMAC w okresie 6 miesięcy od punktu wyjściowego. Drugorzędowy punkt końcowy uwzględniał funkcje i sztywność w skali WOMAC, wizualną skalę analogową w określeniu natężenia bólu, występowanie obrzęku stawów lub wysięku w stawie, spożycie leków doraźnych, kryteria Outcome Measures in Rheumatology Clinical Trials and Osteoarthritis Research Society International (OMERACT-OARSI) oraz EuroQol-5D. Pomiary przeprowadzone w 6. miesiącu wykazały, że u pacjentów leczonych chondroityny siarczanem i glukozaminą nastąpiło 50,1% obniżenie natężenia bólu w skali WOMAC (185,8 (7,4) WPS) w porównaniu do 50,2% (184,7 (7,6) WPS) w grupie leczonej celekoksylem; średnia różnica między tymi dwiema metodami leczenia wynosząca 1.1 w podskali bólu WOMAC jest w granicach wstępnie określonego marginesu równoważności. W obu grupach uzyskano redukcję $> 50\%$ występowania obrzęku stawów; podobną redukcję zaobserwowano w stosunku do wysięku w stawie. Pomiary przeprowadzone w 6. miesiącu wykazały, że 79,7% pacjentów z grupy, w której stosowano oba leki, i 79,2% w grupie, w której stosowano celekoksyl, spełniło kryteria OMERACT-OARSI. Nie obserwowano różnic pomiędzy metodami leczenia w pozostałych drugorzędowych punktach końcowych.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Chondroityny sodu siarczan

Wchłanianie

Liczne badania wskazują, że dostępność biologiczna chondroityny siarczanu mieści się w zakresie od 15 do 24% dawki podanej doustnie. Chondroityny siarczan stanowi 10% wchłoniętej dawki chondroityny siarczanu, a pozostałe 90% wchłoniętej dawki występuje w formie depolimeryzowanych pochodnych o mniejszej masie cząsteczkowej, co jest zgodne z efektem pierwszego przejścia przez wątrobę. Maksymalne stężenie chondroityny siarczanu po podaniu doustnym następuje w ciągu około 4 godzin.

Dystrybucja

85% chondroityny siarczanu i jego depolimeryzowanych pochodnych wiąże się z licznymi białkami osocza w krwi. Objętość dystrybucji chondroityny siarczanu jest względnie mała (około 0,3 L/kg). U ludzi chondroityny siarczan wykazuje powinowactwo do tkanki chrzęstnej. U szczurów, oprócz tkanek stawowych, chondroityny siarczan wykazuje powinowactwo do ściany jelita cienkiego, wątroby, mózgu oraz nerek.

Metabolizm

Co najmniej 90% podanej dawki chondroityny siarczanu jest metabolizowane przez sulfatazy lizosomalne, a następnie depolimeryzowane przez hialuronidazę, β -glukuronidazę i β -N-acetyloheksozaminidazę. Wątroba, nerki oraz inne organy biorą udział w depolimeryzacji chondroityny siarczanu. Nie zaobserwowano żadnych interakcji metabolicznych z innymi lekami. Chondroityny siarczan nie jest metabolizowany przez enzymy cytochromu P450.

Eliminacja

Klirens ogólnoustrojowy chondroityny siarczanu wynosi 30,5 mL/minutę lub 0,43 mL/minutę/kg. Okres półtrwania mieści się w zakresie od 5 do 15 godzin w zależności od protokołu doświadczalnego. Chondroityny siarczan i jego depolimeryzowane pochodne są wydalone głównie przez nerki.

Liniowość lub nieliniowość

Chondroityny siarczan wykazuje model kinetyki pierwszego rzędu dla pojedynczych dawek do 3000 mg. U pacjentów z chorobą zwyrodnieniową stawu kolanowego wielokrotne dawki 800 mg nie wpływają na kinetykę chondroityny siarczanu.

Glukozamina

Sole glukozaminy (w tym glukozaminy siarczan) wykorzystano w celach terapeutycznych i uznaje się je za proleki: dochodzi do ich całkowitego rozpuszczenia w żołądku, gdzie są przekształcane w wolne zasady glukozaminy i są łatwo dostępne do wchłonięcia w jelicie cienkim.

Parametry farmakokinetyczne glukozaminy siarczanu były poddane badaniom na szczurach i psach oraz u zdrowych ochotników z wykorzystaniem glukozaminy znakowanej ^{14}C .

Wchłanianie

Po podaniu doustnym około 90% podanego glukozaminy siarczanu zostaje wchłonięte w przewodzie pokarmowym.

Dystrybucja, metabolizm

Wolna glukozamina ^{14}C szybko znika z osocza, a jednocześnie radioaktywność węglowa pojawia się w globulinach osocza, w wątrobie i nerkach oraz w tkankach stawowych, gdzie stężenia są większe niż we krwi.

Eliminacja

Około 5% glukozaminy jest wydalone w moczu podczas 48 godzin następujących po doustnym podaniu. Większość glukozaminy podanej doustnie jest metabolizowana w tkankach i wydalana przez oddychanie w postaci dwutlenku węgla (CO_2).

Liniowość lub nieliniowość

Farmakokinetyka glukozaminy jest liniowa w zakresie dawek 750–1500 mg, podczas gdy wyższe dawki odbiegają od liniowości.

Badania z udziałem ludzi

Farmakokinetykę glukozaminy siarczanu znakowanego ^{14}C badano u zdrowych ochotników, mężczyzn, którym podawano pojedynczą dawkę drogą dożylną (*iv.*), domięśniową (*im.*) oraz doustną. Po podaniu doustnym nie wykryto wolnej glukozaminy w osoczu. Wbudowanie radioaktywności w białka osocza przebiegło zgodnie z wzorcami farmakokinetycznymi podobnymi do tych, które uzyskano po podaniu *iv.* oraz *im.*, ale jego stężenie w osoczu było niższe niż w przypadku podawania pozajelitowego, prawdopodobnie w związku z efektem pierwszego przejścia w wątrobie.

U pacjentów z chorobą zwyrodnieniową stawów stężenie glukozaminy w osoczu po doustnym podaniu pojedynczej dawki 1500 mg glukozaminy siarczanu osiąga maksimum przy 1282 ng/mL (7,17 μ M) po około 4 godzinach i spada do wartości wyjściowych po około 48 godzinach. Stężenia w osoczu wahają się od 600 do 4061 ng/mL, a stężenia w płynie stawowym wahają się od 577 do 3248 ng/mL (3,22–18,1 μ M). Stężenia w osoczu i płynie stawowym są silnie skorelowane.

Produkt złożony

Oceniono profil farmakokinetyczny połączenia glukozaminy siarczanu i chondroityny siarczanu poprzez podanie go dwóm grupom dwunastu zdrowych ochotników płci męskiej (grupa I: jedna kapsułka zawierająca 500 mg glukozaminy siarczanu i 400 mg chondroityny siarczanu; grupa II: cztery kapsułki o tej samej zawartości). Maksymalne stężenie osiągnięto w ciągu 2 godzin (średnia $\pm$ SE; 0,893 $\pm$ 0,093 μ g/mL, grupa I i 2,222 $\pm$ 0,313 μ g/mL, grupa II). Obszary pod krzywą AUC do 48 godzin wynosiły 10,803 $\pm$ 0,965 μ g*godzina/mL i 38,776 $\pm$ 2,981 μ g*godzina/mL odpowiednio dla grup I i II. Obie grupy wykazały drugi pik po 18 godzinach, wskazując na ponowny przepływ jelitowo-wątrobowy.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne z wykorzystaniem chondroityny siarczanu i glukozaminy nie ujawniają żadnego szczególnego zagrożenia dla człowieka, co wynika z następujących dostępnych badań:

- Dla chondroityny siarczanu, wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa stosowania, badań toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności oraz toksycznego wpływu na reprodukcję.
- Dla glukozaminy, wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa stosowania, badań toksyczności po podaniu wielokrotnym oraz genotoksyczności.

Wyniki badań *in vitro* oraz *in vivo* przeprowadzone na zwierzętach wykazały, że glukozamina zmniejsza wydzielanie insuliny i zwiększa oporność na insulinę, prawdopodobnie poprzez hamowanie aktywności glukokinazy w komórkach beta. Znaczenie kliniczne tej obserwacji nie jest znane.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Magnezu stearynian

Oślonka kapsułki:

Korpus

Żelatyna

Żelaza tlenek żółty (E 172)

Wieczko

Żelatyna

Żelaza tlenek żółty (E 172)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C. Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blister PVC/PVDC/Aluminium w tekturowym pudełku.
Wielkość opakowania: 90 lub 180 kapsułek, twardych.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Adamed Pharma S.A.
Pieńków, ul. M. Adamkiewicza 6A
05-152 Czosnów

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

29704

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO