

Sažetak opisa svojstava lijeka

1. NAZIV LIJEKA

Arthryl 1500 mg prašak za oralnu otopinu

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Svaka vrećica sadrži:

Djelatna tvar:

Glukozaminsulfat 1500 mg (kao 1884 mg glukozaminsulfat natrijeva klorida)
Natrijev klorid 384 mg

Svaka vrećica sadrži 151 mg natrija (6,6 mmol).

Pomoćne tvari s poznatim učinkom: sadrži aspartam (E 951) 2,5 mg, sorbitol (E 420) 2028,5 mg,

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Prašak za oralnu otopinu.

Bijeli kristalni prašak u vrećicama s jednom dozom.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Ublažavanje simptoma blagog do umjerenog osteoartritis koljena u odraslih.

4.2. Doziranje i način primjene

Doziranje

Odrasli

Preporučena doza lijeka iznosi 1500 mg (jedna vrećica) jednom dnevno.

Glukozamin nije indiciran za liječenje akutne boli. Olakšanje simptoma, posebice boli, obično nastupa nakon nekoliko tjedana neprekidanog liječenja. Ako se ublažavanje simptoma ne osjeti niti nakon 2-3 mjeseca, nastavak liječenja glukozaminom treba ponovno razmotriti.

Pedijatrijska populacija

Djelotvornost i sigurnost primjene glukozamina u djece i adolescenata mlađih od 18 godina nisu ustanovljene. Nema podataka o primjeni u osoba mlađih od 18 godina (vidjeti dio 4.4.).

Stariji

Nisu provedena posebna ispitivanja u starijih osoba, ali prema kliničkom iskustvu, prilagodba doze za liječenje inače zdravih, starijih bolesnika nije potrebna.

Bolesnici s oštećenjem funkcije jetre i/ili bubrega

U bolesnika s oštećenjem funkcije jetre i/ili bubrega ne mogu se dati preporuke za doziranje jer nema dostupnih podataka (vidjeti dio 4.4.).

Način primjene

Lijek se primjenjuje kroz usta. Sadržaj jedne vrećice treba otopiti u čaši vode (250 ml) i popiti, najbolje uz obrok kako bi se smanjio rizik od gastrointestinalnih nuspojava.

Nakon otapanja praška nastaje bistra i bezbojna otopina.

4.3. Kontraindikacije

Preosjetljivost na glukozamin ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

Arthryl se ne smije davati bolesnicima koji su alergični na morske beskralješnjake (školjkaše, rakove i glavonošce) jer se djelatna tvar dobiva iz morskih rakova.

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Prije primjene lijeka potreban je liječnički pregled kako bi se isključila prisutnost bolesti zglobova za koju je potrebno razmotriti drugačije liječenje.

Osobe s alergijom na morske beskralješnjake mogle bi biti predisponirane za razvoj alergijske reakcije na ovaj lijek. Kao mjera predostrožnosti u tih osoba primjena lijeka je kontraindicirana (vidjeti dio 4.3.).

Glukozamin se ne preporučuje u djece i adolescenata mlađih od 18 godina, budući da sigurnost i djelotvornost nisu još utvrđene.

U bolesnika s oštećenom tolerancijom glukoze preporučuje se prije početka liječenja i povremeno tijekom liječenja nadzirati razinu glukoze u krvi te, kada je to indicirano, razmotriti potrebu za inzulinom (vidjeti dio 5.3.).

Nisu provedena posebna ispitivanja u bolesnika s insuficijencijom jetre i bubrega. Toksikološki i farmakokinetički profil lijeka ne upućuje na potrebu ograničenja preporučene doze lijeka u ovih bolesnika. Ipak, primjena u bolesnika s teškom insuficijencijom jetre ili bubrega treba se provoditi pod liječničkim nadzorom.

U bolesnika sa kardiovaskularnim faktorima rizika preporučuje se praćenje razina lipida u krvi jer su zabilježeni slučajevi hiperkolesterolemije u bolesnika liječenih glukozaminom.

Opisani su slučajevi pogoršanja simptoma postojeće astme u bolesnika koji su uzimali glukozaminsulfat (simptomi su se povukli nakon prekida liječenja), stoga je potreban oprez u bolesnika s astmom.

Sorbitol

Arthryl sadrži sorbitol. Bolesnici s nasljednim nepodnošenjem fruktoze ne bi smjeli uzimati ovaj lijek.

Aspartam

Ovaj lijek sadrži 2,5 mg aspartama u jednoj vrećici, što odgovara 0,63 mg/g vrećice.

Aspartam je izvor fenilalanina. Može biti štetan za osobe koje boluju od fenilketonurije.

Natrij

Ovaj lijek sadrži 151 mg natrija po vrećici, što odgovara 7,5 % maksimalnog dnevnog unosa od 2 g natrija prema preporukama SZO za odraslu osobu. O tome treba voditi računa u bolesnika s ograničenjem unosa natrija.

4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Podaci o mogućim interakcijama glukozamina s drugim lijekovima su ograničeni. Zabilježen je porast INR-a kod istovremene primjene glukozamina i kumarinskih antikoagulansa (antagonista vitamina K). Zbog toga bi trebalo razmotriti pojačan nadzor parametara koagulacije u ovih bolesnika na početku i završetku liječenja glukozaminom.

Istovremena primjena glukozamina i tetraciklina može povećati apsorpciju i serumsku koncentraciju tetraciklina, ali klinička je važnost ove interakcije vjerojatno ograničena.

Zbog ograničenih podataka o potencijalnim interakcijama s glukozaminom, treba općenito biti svjestan mogućnosti izmijenjenog odgovora ili bioraspoloživosti istovremeno korištenih lijekova. Međutim, fizikalno-kemijska svojstva glukozaminsulfata ukazuju na slabi potencijal za interakcije. Glukozamin sulfat ne inhibira niti inducira bilo koji od značajnijih enzima CYP450. Spoj se ne natječe za mehanizme apsorpcije i nakon apsorpcije ne veže se ne proteine plazme. Naposljetku, njegova metabolička sudbina je da kao endogena tvar bude inkorporiran u proteoglikane ili razgrađen neovisno o sustavu citokroma, te nije vjerojatno da će generirati interakcije s lijekovima.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nema odgovarajućih podataka o primjeni glukozamina u trudnica. Dostupni podaci o teratogenosti, te reproduktivnoj i razvojnoj toksičnosti iz ispitivanja na životinjama nisu dovoljni za procjenu sigurnosti primjene glukozamina u trudnica (vidjeti dio 5.3.). Glukozamin se ne preporučuje koristiti u trudnoći, niti u žena reproduktivne dobi koje ne koriste kontracepciju.

Dojenje

Nema dostupnih podataka o izlučivanju glukozamina u majčino mlijeko. Primjena glukozamina za vrijeme dojenja se stoga ne preporučuje, jer nema podataka o sigurnosti za dojenče.

Plodnost

Nema dostupnih podataka o utjecaju glukozamina na plodnost. Dostupni podaci iz ispitivanja na životinjama nisu dovoljni za procjenu utjecaja na plodnost.

4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Nisu zabilježeni učinci glukozamina koji bi mogli umanjiti sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Ipak, preporučuje se oprez ukoliko se u bolesnika jave nuspojave kao glavobolja, pospanost, umor, vrtoglavica ili vizualne smetnje.

4.8. Nuspojave

Najčešće nuspojave povezane s oralnom primjenom glukozamina su mučnina, abdominalni bolovi, dispepsija, flatulencija, konstipacija i proljev. Pored toga zabilježene su i glavobolja, umor, pospanost, osip, pruritus, eritem i navale vrućine. Zabilježene nuspojave uglavnom su blage i prolazne.

U sljedećoj tablici nuspojave su grupirane prema organskim sustavima MedDRA klasifikacije. Unutar svakog organskog sustava, nuspojave su klasificirane prema učestalosti pojavljivanja: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ i $\leq 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $\leq 1/1000$), vrlo rijetko ($\leq 1/10\ 000$) ili nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Organski sustav	Često	Manje često	Nepoznato
Psihijatrijski poremećaji			Nesanica
Poremećaji imunološkog sustava			Alergijske reakcije (preosjetljivost)
Poremećaji metabolizma i prehrane			Neodgovarajuća kontrola dijabetesa
Poremećaji živčanog sustava	Glavobolja Pospanost Umor		Vrtoglavica
Srčani poremećaji			Srčane aritmije, tahikardija
Krvožilni poremećaji			Naleti crvenila
Poremećaji oka			Vizualne smetnje
Bolesti dišnog sustava, prsišta i sredoprsja			Astma, pogoršanje astme
Poremećaji probavnog sustava	Mučnina Abdominalni bolovi Dispepsija Proljev Konstipacija Vjetrovi		Povraćanje
Poremećaji kože i potkožnog tkiva		Eritem Pruritus Osip	Gubitak kose Angioedem Urtikarija
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene			Edem/Periferni edem
Poremećaji jetre i žuči			Povišena razina jetrenih enzima i žutica
Pretrage			Povišena glukoza u krvi Porast tlaka krvi Fluktuacije u međunarodnom omjeru normalizacije (INR)

Prijavljeni su slučajevi hiperkolesterolemije, ali uzročna povezanost nije dokazana.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika traži se da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: navedeno u [Dodatku V](#).

4.9. Predoziranje

Nisu poznati slučajevi slučajnog ili namjernog predoziranja. Temeljeno na akutnoj i kroničnoj toksičnosti ispitanoj u životinja, nije vjerojatna pojava simptoma toksičnosti ni kod jednokratnih doza do 200 puta većih od preporučene terapijske doze. Ipak, ako dođe do predoziranja, liječenje treba biti simptomatsko i treba poduzeti standardne potporne mjere, primjerice uspostavu ravnoteže vode i elektrolita.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1. Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Pripravci s protuupalnim i antireumatskim djelovanjem; Ostali nesteroidni pripravci, ATK oznaka: M01AX05

Mehanizam djelovanja

Glukozamin je endogena tvar. Egzogen primjena glukozaminsulfata na životinjskim modelima može povećati sintezu proteoglikana u hrskavici i na taj način zaustaviti degradaciju zglobne hrskavice. Dugoročna klinička ispitivanja pokazala su da glukozamin ima pozitivan učinak na metabolizam hrskavice.

Ranija *in vitro* ispitivanja pokazala su da glukozaminsulfat stimulira sintezu glikoaminoglikana i na taj način i sintezu proteoglikana zglobne hrskavice. Međutim, nedavno je dokazano da glukozaminsulfat inhibira unutarstanični put signaliziranja interleukina-1 β (IL-1 β) putem blokade aktivacije i nuklearne translokacije jezgrenog faktora B (NF- κ B) u hondrocitima hrskavice i drugim relevantnim stanicama.

Farmakodinamički učinci

Ranija *in vitro* ispitivanja pokazala su da glukozaminsulfat ima anaboličke i anti-kataboličke učinke na metabolizam hrskavice; ioni sulfata mogu doprinijeti farmakološkim učincima koje iskazuje glukozamin kontrolom brzine sinteze glukozamina i proteoglikana i inhibicijom enzima koji razgrađuju hrskavice.

Novija ispitivanja pretpostavila su da glukozaminsulfat smanjuje učinke posredovane IL-1 β inhibirajući tako kaskadu događaja koji vode do upale zglobova i oštećenja hrskavice poput sinteze metaloproteaza, ciklooksigenaze-2 i proteina izvanstaničnog matriksa kojih nema u zdravoj hrskavici, oslobađanja dušikovog oksida i prostaglandina E2, inhibicije proliferacije hondrocita i indukcije stanične smrti. Za razliku od nesteroidnih protuupalnih lijekova, glukozamin ne inhibira direktno aktivnosti ciklooksigenaze. Modeli stanica humanih hondrocita pokazali su da kristalinični glukozamin inhibira IL-1 stimuliranu ekspresiju gena pri koncentracijama glukozamina sličnima ili nižim od onih nađenih u plazmi i sinovijalnoj tekućini bolesnika s osteoartritisom koljena koji primaju lijek pri terapijskoj dozi od 1500 mg jednom na dan. Životinjski modeli potvrdili su potencijal glukozaminsulfata pri dozama jednakim onima kod ljudi u odgađanju napredovanja bolesti i olakšavanja njihovih simptoma.

Klinička djelotvornost i podnošljivost

Sigurnost primjene i djelotvornost glukozaminsulfata potvrđena je u kliničkim ispitivanjima za terapiju u neprekidnom trajanju do 3 godine.

Kratkoročna i srednjoročna klinička ispitivanja pokazala su da je djelotvornost glukozaminsulfata na simptome blagog do umjerenog osteoartritisa očita nakon 2-3 tjedna od početka primjene. Međutim, za razliku od nesteroidnih protuupalnih lijekova, glukozaminsulfat pokazao je trajanje učinka u rasponu od 6 mjeseci do 3 godine.

Klinička ispitivanja dnevne, neprekinute terapije glukozaminsulfatom do 3 godine pokazala su progresivno poboljšanje simptoma. Međutim, modifikacija patomorfološkog procesa osteoartritisa nije klinički relevantno dokazana, niti odobrena kao indikacija za primjenu glukozaminsulfata.

Glukozamin sulfat pokazao je dobru podnošljivost tijekom kratkotrajnih i dugotrajnih terapija.

5.2. Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Nakon peroralne primjene glukozamina označenog s ^{14}C , radioaktivnost se brzo i gotovo u potpunosti (otprilike 90%) sistemski apsorbira u zdravih dobrovoljaca. Apsolutna bioraspoloživost glukozamina u ljudi nakon primjene oralnog glukozaminsulfata iznosila je 14% zbog učinka prvog prolaska kroz jetru. Nakon oralne primjene ponovljenih dnevnih doza od 1500 mg glukozaminsulfata u zdravih ispitanika natašte, prosječna vršna koncentracija u plazmi pri stanju dinamičke ravnoteže ($C_{\text{max, ss}}$) iznosila je $1,602 \pm 426$ ng/ml i postignuta je između 1,5–4 sata (medijan t_{max} : 3 h). U stanju dinamičke ravnoteže, ukupna ekspozicija u doznom intervalu ($\text{AUC}_{\text{t,ss}}$) iznosila je $14,564 \pm 4,138$ ng/ml*h. Nije poznato utječu li obroci značajno na bioraspoloživost lijeka. Farmakokinetika glukozamina linearna je u intervalu doza od 750–1500 mg, s odstupanjem od linearosti pri dozi od 3000 mg zbog niže bioraspoloživosti. Nisu nađene razlike u spolu u ljudi s obzirom na apsorpciju i bioraspoloživost glukozamina. Farmakokinetika glukozamina bila je slična između zdravih ispitanika i bolesnika s osteoartritisom koljena.

Distribucija

Nakon oralne primjene i apsorpcije, glukozamin se značajno distribuira u ekstravaskularnim odjeljcima uključujući sinovijalnu tekućinu, s volumenom distribucije 37 puta većim od ukupne količine vode u tijelu čovjeka. Glukozamin se ne veže za proteine plazme. Stoga nije vjerojatno da bi glukozamin mogao uzrokovati farmakokinetiku interakciju kada se istovremeno primjenjuje s drugim lijekovima koji se snažno vežu na proteine plazme.

Biotransformacija

Metabolički profil glukozamina nije proučavan jer je glukozamin endogena tvar; koristi se kao konstruktivni element za biosintezu komponenti zglobne hrskavice. Glukozamin se uglavnom metabolizira kroz heksozaminski put, neovisno o citokromnom enzimskom sustavu.

Kristalinični glukozaminsulfat ne djeluje kao inhibitor niti kao induktor humanih izoenzima CYP450 uključujući CYP3A4, 1A2, 2E1, 2C9 i 2D6 čak i kad su testirani pri koncentracijama glukozamina 300 puta većim od vršnih plazmatskih koncentracija uočenih u ljudi nakon terapijskih doza kristaliničnog glukozaminsulfata. Nema klinički značajnih interakcija metaboličke inhibicije i/ili indukcije između glukozaminsulfata i istovremeno primijenjenih lijekova koji su supstrat humanih izoformi CYP450 (vidjeti dio 4.5.).

Eliminacija

U ljudi, prosječni poluvijek eliminacije glukozamina iz plazme iznosi 15 sati. Nakon peroralne primjene glukozamina ^{14}C ljudima, izlučivanje radioaktivnosti urinom iznosilo je $10 \pm 9\%$ primijenjene doze, dok je izlučivanje fecesom iznosilo $11,3 \pm 0,1\%$. Prosječno izlučivanje nepromijenjenog glukozamina urinom nakon peroralne primjene u ljudi iznosilo je otprilike 1% primijenjene doze, što ukazuje da bubrezi i jetra ne doprinose značajno eliminaciji glukozamina, njegovih metabolita i/ili njegovih raspadnih produkata.

Posebne populacije

Bolesnici s oštećenjem bubrega ili jetre

Farmakokinetika glukozamina nije ispitivana u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega ili jetre. Temeljem farmakokinetičkog profila, te podataka o sigurnosti i podnošljivosti, nije potrebna prilagodba doze u ispitanika s insuficijencijom bubrega ili jetre.

Djeca i adolescenti

Farmakokinetika glukozamina nije ispitana u djece i adolescenata.

Stariji bolesnici

Nisu provedena specifična ispitivanja farmakokinetike u starijih osoba, međutim u ispitivanjima sigurnosti i kliničke djelotvornosti bili su uključeni uglavnom stariji bolesnici. Prilagodba doze nije potrebna.

5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinička ispitivanja akutne i kronične toksičnosti i genotoksičnosti glukozamina nisu otkrili posebne rizike za ljude izvan onih već spomenutih u drugim dijelovima Sažetka opisa svojstava lijeka. Najviša ispitana doza u životinja odgovara više od 100 puta većoj oralnoj dozi preporučenoj za primjenu u ljudi.

Glukozaminsulfat nije bio mutagen *in vitro* i *in vivo*. Ispitivanja kancerogenosti nisu dostupna.

Štetni učinci na plodnost, embrionalni/fetalni razvoj i postnatalni razvoj u štakora nisu zabilježeni. Kod ženki kunića nisu prijavljeni teratogeni učinci.

Rezultati *in vitro* i *in vivo* ispitivanja na životinjama pokazali su da glukozamin smanjuje sekreciju inzulina, vjerojatno inhibicijom glukokinaze u beta stanicama, i izaziva inzulinsku rezistenciju u perifernim tkivima. Klinička važnost ovih rezultata je nepoznata (vidjeti dio 4.4.).

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Popis pomoćnih tvari

Aspartam (E951)
Sorbitol (E420)
Citratna kiselina, bezvodna
Makrogol 4000

6.2. Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3. Rok valjanosti

Tri godine.

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Ne čuvati na temperaturi iznad 30 °C.

6.5. Vrsta i sadržaj spremnika

Troslojna vrećica (papir/Al/PE) s jednom dozom praška.
Veličine pakiranja: 4, 20 i 30 vrećica, u kutiji.
U prometu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Nema posebnih zahtjeva.
Nakon otapanja praška nastaje bistra i bezbojna otopina.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Viatrix Hrvatska d.o.o.
Koranska 2
10000 Zagreb

8. BROJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

HR-H-027063889

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 08. veljače 2016.

Datum posljednje obnove odobrenja: 03. svibnja 2021.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

6. ožujka 2023.