

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

DONA PLUS 750 mg + 600 mg saşe

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.

Kondroitin sülfat sodyum 600 mg

Kondroitin sülfat sodyum, köpek balığı kıkırdağından veya sığır kıkırdağından elde edilmiştir.

Yardımcı maddeler:

Sorbitol (E420) 1163 mg

Gün batımı sarısı (E110) 2,5 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Saşe (oral çözelti için toz).

Portakal kokulu, turuncu toz içeren saşe.

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 saşe, 1 bardak suda tamamen eritilerek tercihen yemeklerle birlikte uygulanır.

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:

Oral yol ile kullanılır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek/Karaciğer yetmezliği:

Böbrek ve karaciğer yetmezliği olan hastalarda yapılmış herhangi bir çalışma bulunmadığından doz önerisi yapılamamaktadır. (Bkz. Bölüm 4.4).

Pediyatrik popülasyon:

Çocuklarda ve adolesanlarda etkililik ve güvenlilik çalışılmamıştır, bu sebeple 18 yaş altı çocuklarda ve adolesanlarda kullanılmamalıdır.

Geriyatrik popülasyon:

DONA PLUS'ın yaşlılarda kullanımı sırasında doz ayarlamasına gerek duyulduğuna dair bir veri bulunmamaktadır.

4.3 Kontrendikasyonlar

DONA PLUS'ın etkin maddeleri kondroitin sülfat ve glukozamin sülfata, 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

Çok nadiren, kardiyak ve/veya böbrek yetersizliği olan kişilerde ödem ve sıvı retansiyonu gözlenmiştir. Bu etki kondroitin sülfatın osmotik etkisine dayandırılabilir. Bundan dolayı DONA PLUS söz konusu hastalarda sıkı medikal gözetim altında kullanılmalıdır.

Böbrek ve karaciğer yetmezliği olan hastalarda özel bir çalışma yapılmamıştır. Bu nedenle şiddetli böbrek veya karaciğer yetmezliği olan kişilerde sıkı medikal gözetim altında kullanılması önerilmelidir.

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

DONA PLUS antiagregan ile birlikte kullanılacak ise kondroitin sülfatın olası trombosit antiagregan aktivitesi ve kumarinik antikoagülanların olası artmış etkisi göz önünde bulundurulmalıdır (Bkz. Bölüm 4.5).

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

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

DONA PLUS, yardımcı madde olarak gün batımı sarısı içermektedir. Alerjik reaksiyonlara sebep olabilir.

Her bir saşe 75,5 mg sodyum içerir. Bu durum, kontrollü sodyum diyetinde olan hastalar için göz önünde bulundurulmalıdır.

Her bir saşe 1163 mg sorbitol içerir. Nadir kalıtsal fruktoz intolerans problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

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, DONA PLUS'ın etkin maddelerinden glukozamin sülfat ile kumarinin kombine tedavisinde, kumarinin antikoagülan etkilerinde artış bildirildiğinden, DONA PLUS ile tedavi edilen hastalarda koagülasyon parametrelerinin yakın takibi düşünülebilir.

DONA PLUS kondroitin sülfat içerdiğinden dolayı, asetil salisilik asit, dipiridamol, klopidogrel, ditazol, trifusal ve tiklodipin gibi antiagregan ilaçlarla birlikte kullanımı sıkı medikal gözetim altında olmalıdır.

DONA PLUS'ın etkin maddelerinden glukozamin sülfatın oral kullanımı tetrasiklinlerin gastrointestinal kanaldan emilimini artırabilir, ancak bu etkileşimin klinik bağlantısı muhtemelen sınırlıdır.

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 PLUS'ın 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 PLUS gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

Laktasyon dönemi

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

DONA PLUS kullanımını önerilmemektedir.

Üreme yeteneği /Fertilite

Glukozamin sülfat ve kondroitin sülfat kombinasyonu ile gerçekleştirilen deneysel toksisite çalışmaları bulunmamaktadır. Bununla birlikte, glukozamin sülfat ile gerçekleştirilen akut, subkronik, kronik toksisite, embriyotoksisite ve mutajenik çalışma verileri ve kondroitin sülfat ile gerçekleştirilen subakut ve kronik toksisite, mutajenisite, genotoksisite, karsinogenisite ve üreme toksisitesine yönelik veriler insanlar için herhangi bir zararlı etki göstermemiştir.

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 gözlenirse 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.

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Bilinmiyor: Alerjik reaksiyon (Aşırı duyarlılık)

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

Bilinmiyor: Yetersiz kan şekeri kontrolü

Psikiyatrik hastalıklar

Bilinmiyor: Uykusuzluk

Sinir sistemi hastalıkları

Yaygın: Baş ağrısı, uyku hali

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 hastalıkları

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

Seyrek: Kontakt dermatit, papüler döküntü

Çok seyrek: Ürtiker, egzama

Bilinmiyor: Saç dökülmesi, anjiyoödem

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Yaygın: Yorgunluk

Çok seyrek: Ödem

Bilinmiyor: 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 kasten doz aşımına ait vaka bildirilmemiştir. Hayvanlarda akut ve kronik toksisite çalışmalarında, DONA PLUS ile toksisite semptomlarının terapötik dozun çok üstüne çıktığında bile görülmesi beklenmez. 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 ve M01AX25

DONA PLUS etkin madde olarak glukozamin sülfat ve kondrotin sülfat içermektedir.

Glukozamin sülfat

DONA PLUS'ın etkin maddelerinden biri olan glukozamin sülfat, insan vücudunda fizyolojik olarak bulunan doğal bir amino-monosakkarit glukozamin tuzu olup, sülfatlarla birlikte sinoviyal sıvıdaki hiyaluronik asidin ve eklem kıkırdağının en önemli bileşenlerinden glikozaminoglikanların biyosentezinde kullanılır.

Glukozamin sülfatın etki mekanizması glikozaminoglikan ve dolayısıyla artiküler proteoglikanların sentezlerinin uyarılmasıdır. Ayrıca glukozamin antiinflamatuvar etkiye sahiptir ve temel olarak interlökin 1 (IL-1)'i inhibe ederek eklem kıkırdaklarının degradasyon prosesini engeller ve uzun süreli klinik çalışmalarda kanıtlandığı gibi, osteoartrit semptomları üzerindeki etkiyi ve diğer taraftan eklem kıkırdağının yapısal bozunmasındaki olası gecikmeyi destekler.

İlk yapılan *in vitro* ve *in vivo* çalışmalar, dışarıdan glukozamin sülfat alımının, osteoartritte yetersiz olan proteoglikanların biyosentezini uyardığını, glikozaminoglikanların sentezinde sülfür fiksasyonunu artırdığını ve eklem kıkırdağına yönelik besleyici bir etkiye sahip olduğunu göstermektedir.

Daha sonraki çalışmalar ise, glukozamin sülfatın, süperoksit radikalleri gibi doku tahrip edici maddelerin oluşumunun yanı sıra kolajenaz ve fosfolipaz A2 gibi eklem kıkırdağını hasara uğratan enzimlerin ve lizozomal enzimlerin aktivitesini inhibe ettiğini göstermektedir. Bu etkiler, NSAİİ'lerden farklı olarak siklooksijenaz aktivitelerini inhibe etmese bile, bazı deneysel osteoartrit modelleri de dahil olmak üzere *in vivo* hayvan modellerinde gözlenen hafif anti-inflamatuvar etkilere katkıda bulunmaktadır.

Son dönem çalışmalarda ise metabolik ve anti-inflamatuvar etkilerin çoğunun, osteoartrit patogenezinde rol oynayan sitokinlerden biri olan IL-1 uyarılmasını takiben transdüksiyonel hücre içi sinyalin inhibisyonundan ve bunun sonucunda sitokin tarafından indüklenen gen transkripsiyonunun inhibisyonundan kaynaklanabileceğine işaret edilmiştir. Osteoartrit hastaların plazmasında ve sinoviyal sıvısında tanımlanan konsantrasyonlarında glukozamin sülfat, eklem dokularındaki bir dizi pro-inflamatuvar enzimin ve kıkırdaklardaki pro-degradatif enzimlerin (agrekazlar dahil bazı metalloproteazlar) IL-1'i tarafından indüklenen gen ekspresyonunu inhibe edebilir. Sülfat iyonlarının, glukozaminin bu farmakodinamik aktiviteleri üzerindeki olası kabul edilmiş katkısı tam olarak bilinmemektedir.

Yukarıda bahsedilen tüm aktivitelerin, osteoartrit hastalıklarının temelinde yatan

kıkırdakların dejeneratif süreçleri üzerinde ve ayrıca hastalığın semptomatolojik tablosu üzerinde olumlu etkileri vardır.

Kısa ve orta süreli klinik çalışmalar glukozamin sülfatın osteoartrit semptomları üzerine etkisinin 2-3 haftalık kullanım sonrası ortaya çıktığını göstermiştir. Diğer taraftan glukozamin sülfat tedavisinin semptomatik etkinliğini değerlendirmek için ideal olan süre 6 aylık devamlı kullanım veya 3 ay kullanımı takiben 2 ay ara verilmesi şeklindedir.

Glukozamin sülfatın 3 yıla kadar hergün alındığı klinik çalışmalar, semptomlar üzerinde progresif bir iyileşme ve radyolojik olarak belirlenen eklem hasarında gecikme göstermiştir.

Glukozamin sülfatın kardiyovasküler, solunum ve merkezi veya otonomik sinir sistemleri üzerine önemli etkilerinin olmadığı ve tolerabilitesinin iyi olduğu gösterilmiştir.

Kondroitin sülfat

Kondroitin sülfat dallanmamış, karmaşık, sülfatlanmış bir glikozaminoglikandır. Kondroitin sülfat, β (1→3) ve β (1→4) bağları ile dönüşümlü olarak bağlanan N-asetilgalaktozamin ve glukuronik asitin tekrarlayan disakkarit birimlerinden oluşan polimerik bir yapıya sahiptir. N-asetilgalaktozamin kalıntılarının çoğu sülfatlanmıştır.

Kondroitin sülfat, çoğu omurga dokularının önemli bir bileşenidir. Ağırlıklı olarak hücreleri çevreleyen hücre dışı matrikste bulunur ve en fazla vücudun bağ dokularını, kıkırdak, cilt, kan damarlarını oluşturan büyük hücre dışı matriksi olan dokularda ve ayrıca kemik, ligament ve tendonlarda bulunur.

Kondroitin sülfat antiinflamatuvar etkiye sahip olup kıkırdak metabolizmasını etkiler. Kondroitin sülfatın oral uygulamasının pamuk, pelet veya sünger implantasyonuna bağlı granülom oluşumunu önemli ölçüde azalttığı; kondrositlerin proteoglikan sentezini uyardığı; *in vitro* ve *in vivo* modellerde belirli proteolitik enzimlerin (örn. kollajenaz, elastaz, proteoglikanaz, fosfolipidaz A2, N-asetilglukozamidaz gibi) üretimini inhibe ettiği; kıkırdak sitokin üretimini inhibe ettiği gösterilmiştir.

Kondroitin sülfatın tavşanlarda indüklenen kıkırdak hasarı üzerine etkileri incelendiğinde, hasar indüklenmeden önce intramüsküler veya oral kondroitin sülfat verilen hayvanlarda kontrol grubuna kıyasla eklem kıkırdağından daha az proteoglikan kaybı olduğu görülmüştür. Kondroitin sülfat, bağ dokularının metabolizmasında rol oynayan hücre dışı proteazların bir inhibitörüdür. İnsan eklem kıkırdağından alınan bir kondrosit kültürü ortamına kondroitin sülfat eklenmesi, hücreyi çevreleyen matriksin proteoglikan konsantrasyonunda bir artış ile ve kollajenolitik aktivitede doza bağlı bir azalma ile sonuçlanmıştır.

Bilindiği kadarıyla, kondroitin sülfat kullanımını takiben kardiyovasküler, solunum ve merkezi veya otonomik sinir sistemlerinde herhangi bir etki gözlenmemiştir.

Kısa ve uzun dönem klinik çalışmalar kondroitin sülfatın osteoartrit semptomlarını

giderici etkisi olduğunu göstermiştir.

Glukozamin ve kondroitin sülfat kombinasyonu

Glukozamin ve kondroitin sülfat sinerjik olarak glikozaminoglikan üretimini uyararak etki ederler. Her ikisinin birlikte kullanımı kondrositlerin üretici aktivitesinin artmasına ve diğer taraftan yıkıcı enzim aktivitesinin inhibisyonuna yol açar.

Hayvan osteoartrit modellerinde glukozamin ve kondroitin sülfatın beraber kullanılması, söz konusu iki maddenin tek başına kullanımlarından daha etkin olduğunu göstermiştir. Ayrıca hayvan ve insan çalışmaları kombinasyon tedavisinin etkili olduğu ve steroid olmayan antiinflatuar ilaç (NSAİİ) kullanımında anlamlı azalma sağladığına işaret etmektedir.

DONA PLUS kullanılırken, semptomatik etkilerin ortadan kaldırılmasının birkaç hafta gecikebileceği düşünülerek, hastalığın başlangıç ve alevlenme dönemlerinde tedaviye analjezik ve NSAİİ eklenebilir. Ayrıca DONA PLUS, osteoartrit hastalığının yönetiminde önemli yer tutabilen fizik tedavi programları ile eş zamanlı uygulanabilir.

5.2 Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Emilim:

Glukozamin sülfat

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 osteoartriti olan hastalar arasında benzerdir.

Kondroitin sülfat

Oral biyoyararlanım %15-24 olarak saptanmıştır. Emilen kondroitin sülfatın %10'u metabolize edilmemiş, %90'ı da düşük molekül ağırlıklı depolimerize türevleri şeklindedir. Bu, ilk geçiş metabolizmasının bir kanıtıdır. Oral alımı takiben plazmada doruk konsantrasyona yaklaşık 4 saatte ulaşılır.

Dağılım:

Glukozamin sülfat

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.

Kondroitin sülfat

Kondroitin sülfat ve depolimerize türevleri plazma proteinlerine %85 oranında bağlanır. Dağılım hacmi göreceli olarak küçük olup yaklaşık 0,3 l/kg'dır. İnsanlarda kondroitin sülfatın eklem dokularına afinitesi gösterilmiştir. Sıçanlarda eklem dokusu ve ince bağırsak duvarı, karaciğer, beyin ve böbrekler için de afinitesi vardır.

Biyotransformasyon:

Glukozamin sülfat

Endojen bir madde olduğu için glukozaminin metabolik profili incelenmemiştir; eklem kırıkdağı 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.

Kondroitin sülfat

Kondroitin sülfatın en az %90'ı önce lizozomal sülfatazlar tarafından metabolize olurken sonrasında hiyaluronidaz, β -glukuronidaz ve β -N-asetil heksoz amidaz enzimleri aracılığıyla depolimerize edilir. Karaciğer, böbrek ve diğer organlar kondroitin sülfatın depolimerizasyonunda görev alırlar. Metabolizması sırasında herhangi bir ilaç etkileşimi bulunmamıştır. Sitokrom P450 enzimi kondroitin sülfat metabolizmasına katılmaz.

Eliminasyon:

Glukozamin sülfat

İnsanlarda, glukozaminin plazmadan terminal eliminasyon yarı ömrü 15 saat olarak tahmin edilmektedir. İnsanlara oral olarak ^{14}C işaretli glukozamin verilmesinden sonra, radyoaktivitenin idrarla atılımı uygulanan dozun %10 \pm 9'u iken fekal atılımı %11,3 \pm 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.

Kondroitin sülfat

Kondroitin sülfatın sistemik eliminasyonu 30,5 ml/dk (0,43ml/dk/kg)'dır. Kondroitin sülfat ortalama 5-15 saat vücutta kalmaktadır. Kondroitin sülfatın ana kısmı ve depolimerize türevleri böbrekler yoluyla elimine edilmektedir.

Doğrusallık/Doğrusal olmayan durum:

Glukozamin sülfat

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

Kondroitin sülfat

Kondroitin sülfat 3000 mg doza kadar doğrusal kinetik göstermektedir. Artritli hastalara uygulanan 800 mg'lık sürekli doz, kondroitin sülfatın kinetiğini değiştirmemektedir.

5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri

Glukozamin sülfat

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. Karsinogeniteye ilişkin çalışma bulunmamaktadır.

Sıçanlarda fertilité, 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.

Kondroitin sülfat

Subakut ve kronik toksisite, mutajenisite, genotoksisite, karsinojenite ve üreme toksisitesi çalışmalarında insanlar için zararlı olabilecek bir veriyle karşılaşmamıştır.

Glukozamin ve kondroitin sülfat kombinasyonu

Glukozamin ve kondroitin sülfat kombinasyonu için deneysel toksisite çalışmaları mevcut değildir. Ancak, doğrulanmış toksikolojik profil ve her bir bileşenin geniş

güvenlilik toleransı nedeniyle insanlar için toksisite tehlikesi endişesi olmamalıdır.

6 FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Asesülfam K (E950)

Sorbitol (E420)

Anhidr sitrik asit (E330)

Portakal aroması

Gün batımı sarısı (E110)

6.2 Geçimsizlikler

Bildirilmemiştir.

6.3 Raf ömrü

36 ay.

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

30°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklanmalıdır.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

Her bir tek doz saşe kağıt/aluminyum/polietilen içeren 3 katlı materyalden yapılmıştır. Kutuda 20, 30 veya 60 adet saşe içeren ambalajlarda sunulmaktadır.

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

Kullanılmamış olan ürünler ya da 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

2017/596

9 İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 16/08/2017

Ruhsat yenileme tarihi:

10 KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ