

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

ДОНА 1 500 mg прах за перорален разтвор
DONA 1 500 mg powder for oral solution

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

1 саше съдържа:

Активно вещество:

Кристален глюкозамин сулфат 1 884 mg, еквивалентно на глюкозамин сулфат 1 500 mg и натриев хлорид 384 mg.

Помощни вещества: Съдържа аспартам и сорбитол.

За пълен списък на помощните вещества вижте т. 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Прах за перорален разтвор (саше).
Бял, кристален прах без мирис.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1. Терапевтични показания

Лечение на симптомите на остеоартрит, включително болка и функционално ограничение.

4.2. Дозировка и начин на приложение

Съдържанието на едно саше еквивалентно на 1500 mg активно вещество (разтворено в чаша вода) се взема един път дневно, за предпочитане по време на хранене.

Основните проучвания при продължително (ежедневно) лечение, повече от три години, са показали безопасност и ефикасност на продукта, поддържане на подобреното на симптомите и забавяне на стесняването на междуставното пространство, което е значимата радиологична промяна при остеоартрита.

Продължително лечение повече от 3 години не се препоръчва, тъй като безопасността не е проучена за такъв период.

Глюкозамин не е показан за лечение на остри болкови симптоми. Облекчаването на симптомите (особено облекчаването на болката) може да не бъде почувствано до след няколко седмици след началото на лечението, а при някои случаи и по-дълго. Ако след 2-3 месеца не се почувства облекчаване на симптомите, продължаването на лечението с глюкозамин трябва да се преосмисли.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
Към Рег. №	9600092
Разрешение №	B6/HA/HA-55862
Одобрение №	30.08.2021



Пациенти в старческа възраст

Не са провеждани специфични клинични проучвания при пациенти в старческа възраст, но съгласно клиничния опит не се налага промяна на дозата при лечение на здрави пациенти в старческа възраст.

Пациенти с нарушена бъбречна и/или чернодробна функция:

При пациенти с нарушена бъбречна и/или чернодробна функция не може да се даде препоръка за дозиране, тъй като не са провеждани клинични проучвания (вижте точка 4.4).

Деца и юноши:

Ефикасността и безопасността не е установена при деца и юноши, поради това глюкозамин не трябва да се използва при деца и юноши до 18-годишна възраст (вижте точка 4.4).

4.3. Противопоказания

Свръхчувствителност към глюкозамин или към някое от помощните вещества посочени в точка 6.1.

Продуктът не трябва да се прилага при пациенти, алергични към ракообразни (раци, омари и скариди), тъй като активното вещество се получава от ракообразни.

ДОНА сашета е противопоказан при пациенти с фенилкетонурия, поради наличие на аспартам в състава му.

4.4. Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

При пациенти с астма продуктът трябва да се използва с внимание, тъй като тези пациенти са по-склонни да развият алергична реакция към глюкозамин, с възможно обостряне на техните симптоми.

Съдържанието на натрий на перорални лекарствени форми (151 мг за 1500 мг дневна доза), следва да бъде взето под внимание при пациенти на диета с контролиран прием на натрий.

Внимание се препоръчва при лечение на пациенти с нарушен глюкозен толеранс. Внимателно следене на нивото на кръвната захар може да бъде необходимо при диабетици в началото на лечението.

Този лекарствен продукт съдържа аспартам, източник на фенилаланин. Може да е вредно ако имате фенилкетонурия (PKU), рядко генетично заболяване, при което се натрупва фенилаланин, защото тялото не може да се освободи от него.

Продуктът съдържа сорбитол. Пациенти с рядката вродена непоносимост към фруктоза не трябва да приемат тази лекарствена форма.

Не са провеждани специални проучвания при пациенти с бъбречна и чернодробна недостатъчност. Токсикологичният и фармакокинетичният профил не предполага ограничения за тези пациенти. Все пак приложението при пациенти със значима бъбречна или чернодробна недостатъчност трябва да бъде под лекарско наблюдение.

Глюкозамин не трябва да се използва при деца и юноши под 18-годишна възраст, защото ефикасността и безопасността не са проучени при тази възрастова група.

Наличието на друго заболяване на ставите, което би изисквало алтернативно лечение трябва да бъде изключено.



4.5. Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Няма проведени специфични проучвания относно лекарствените взаимодействия, тъй като физико-химичните и фармакокинетичните данни за глюкозамин сулфат показват нисък потенциал за взаимодействия. В допълнение, установено е, че глюкозамин сулфат нито инхибира, нито индуцира някой от CYP450 ензимите. Фактически съединението не се конкурира за абсорбционни механизми, а след абсорбцията не се свързва с плазмения протеин, докато неговите метаболити изчезват като ендогенни субстанции, инкорпорирани в протеогликаните или се разграждат независимо от цитохромната ензимна система, като е малко вероятно да настъпят лекарствени взаимодействия.

Все пак, повишен ефект на кумариновите антикоагуланти, при съвместно лечение с глюкозамин сулфат е бил докладван. Поради това при тези пациенти трябва да се обърне внимателно следене на параметрите на коагулацията при започване или прекратяване на лечение с глюкозамин.

Пероралното приложение на глюкозамин сулфат може да усилва стомашно-чревната абсорбция на тетрациклините.

Има ограничени данни за възможни лекарствени взаимодействия с глюкозамин, но се съобщава за увеличение на показателя INR при приложение с перорални антагонисти на витамин К. Поради това пациентите, лекувани с перорални антагонисти на витамин К, трябва да бъдат наблюдавани внимателно при започване или прекратяване на терапия с глюкозамин.

Стероидни или нестероидни аналгетични или противовъзпалителни лекарствени продукти могат да се прилагат едновременно с ДОНА

4.6. Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Няма адекватни данни относно употребата на глюкозамин при бременни жени.

От проучванията, проведени при животни, са налични недостатъчно данни. Глюкозамин не трябва да се прилага по време на бременност.

Кърмене

Няма данни относно екскрецията на глюкозамин в майчиното мляко. Ето защо поради липса на данни за безопасността на кърмачето, употребата на глюкозамин при кърмачки не се препоръчва.

4.7. Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Няма установени значими ефекти на влияние върху централната нервна система и двигателната система, които да намаляват способността за шофиране и работа с машини. Все пак, препоръчва се внимание, ако настъпят главоболие, сомнолентност, уморемост, замайване или зрителни нарушения.

4.8. Нежелани лекарствени реакции

В рамките на системо-органния клас, нежеланите реакции са изброени според честотата (броя пациенти, които се очаква да се прояви реакцията), като са използвани следните категории:

Много чести ($\geq 1 / 10$)



Чести ($\geq 1 / 100$ до $< 1/10$)

Нечести ($\geq 1 / 1,000$ до $< 1/100$)

Редки ($\geq 1 / 10,000$ до $< 1 / 1,000$)

Много редки ($< 1 / 10,000$)

С неизвестна честота (не може да бъде оценена от наличните данни)

Наблюдавани са следните нежелани реакции, при които честотата е неизвестна:

Най-често срещаните нежелани лекарствени реакции, асоциирани с перорално приложение, са гадене, коремна болка, диспепсия, флатуленция, запек, диария. Докладваните нежелани лекарствени реакции са леки и преходни.

В следващата таблица нежеланите лекарствени реакции са групирани на базата на "Международно одобрения ред за важност" Системно-органов клас (SOC) MedDRA класификация. Във всеки системно-органов клас, нежеланите лекарствени реакции са класифицирани в зависимост от тяхната честота и докладвани в низходящ ред по тежест.

Системно-органов клас	Много чести $\geq 1/10$	Чести от $\geq 1/100$ до $\leq 1/10$	Нечести от $\geq 1/1,000$ до $\leq 1/100$	Редки от $\geq 1/10\,000$ до $\leq 1/1\,000$	Много редки $\leq 1/10\,000$	С неизвестна честота*
Нарушения на имунната система						Алергични реакции (свръхчувствителност)
Нарушения на метаболизма и храненето						Диабет (неадекватен контрол)
Психични нарушения						Безсъние
Нарушения на нервната система		Главоболие Сомнолентност Уморяемост				Замайване
<u>Нарушения на очите</u>						Зрителни нарушения
Сърдечни нарушения						Сърдечна аритмия например Тахикардия
<u>Съдови нарушения</u>			Зачервяване			
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения						Астма обострена астма
<u>Стомашно-чревни нарушения</u>		Диария Запек Гадене Флатуленция Коремни болки Диспепсия				Повръщане



Хепато-билиарни нарушения						Жълтеница
Нарушения на кожата и подкожната тъкан			Еритема Сърбеж Обрив			Ангиедем Уртикария
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Умора					Оток периферен оток /
Изследвания						Увеличени чернодробни ензими Увеличена кръвна захар Повишено кръвно налягане

Случаи на хиперхолестеролемия са били докладвани, но причинно-следствена връзка не е доказана.

* честотата не може да бъде оценена по наличните данни

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване към

Изпълнителната агенция по лекарствата,
ул. „Дамян Груев“ № 8, 1303 София,
тел.: +35928903417,
уебсайт: www.bda.bg.

4.9. Предозиране

Не са известни случаи на случайно или преднамерено предозиране. Базирайки се на проучванията за остра и хронична токсичност, проведени при животни, симптомите на токсичност е малко вероятно да настъпят при дози до 200 пъти терапевтичната доза. Все пак, при предозиране лечението трябва да бъде симптоматично и стандартните поддържащи мерки трябва да бъдат адаптирани според условията, напр. действия за възстановяване на водно-електролитния баланс.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: други противовъзпалителни и антиревматични средства, нестероидни противовъзпалителни лекарства.



АТС код M01AX05

Механизъм на действие:

Глюкозамин сулфатът, активната съставка на ДОНА е химически добре дефинирано и чисто съединение и е сол на естествения аминозахарид глюкозамин, която нормално присъства в човешкия организъм. Механизмът на действие на глюкозамин сулфат при остеоартрит е неизвестен. Все пак, глюкозамин нормално е съставна част от полизахаридните вериги на протеогликаните на хрущялния матрикс и синовиалната течност.

Ранните *in vitro* изследвания са показали, че глюкозамин сулфат стимулира синтеза на гликозаминогликани и по този начин синтеза на протеогликани на ставния хрущял. Въпреки това, наскоро бе изяснено, че глюкозамин сулфат по-скоро инхибира интерлевкин-1 β (IL-1 β) посредством вътреклетъчен път на сигнализация чрез блокиране на вътреклетъчното активиране и ядрената транслокация на ядрения фактор каппа В (NF-kB) в хондроцитите хрущял и други съответните клетки.

Фармакодинамични ефекти:

Ранните *in vitro* изследвания са показали, че глюкозамин сулфат има анаболни и анти-катаболни ефекти върху метаболизма на хрущяла; сулфатни йони могат да допринесат за фармакологичните ефекти, упражнявани от глюкозамина, чрез контролиране на скоростта на гликозаминогликановия и протеогликановия синтез и инхибиране на разграждащите хрущяла ензими.

По-скорошни изследвания са установили, че глюкозамин сулфат намалява IL-1 β медираните ефекти, като по този начин инхибира каскада от събития, които водят до възпаление на ставите и увреждане на хрущяла, като синтеза на металопротеази, циклооксигеназа-2 и извънклетъчни матрични протеини, които отсъстват в нормална хрущялна тъкан, освобождаването на азотен оксид и на простагландин E2, инхибиране на хондроцитната пролиферацията и индуцирането на клетъчната смърт. За разлика от НСПВС, глюкозамин не инхибира директно циклооксигеназната активност. Модели на човешки хондроцитни клетки показват, че глюкозамин сулфат инхибира стимулираната IL-1 генна експресия в концентрации на глюкозамина, подобни или по-ниски от тези в плазмата и синовиалната течност на коляното на пациенти с остеоартроза, приемащи лекарството при терапевтична доза от 1500 mg веднъж дневно. Животински клетъчни модели потвърждават потенциала на глюкозамин сулфата при дози еквивалентни на човешките със забавяне на прогресията на болестта и облекчаване на симптомите.

Клинична ефикасност и поносимост:

Безопасността и ефикасността на глюкозамин сулфат са били потвърдени от клинични проучвания и лечение с продължителност до три години.

Краткосрочни и средносрочни клинични проучвания показват, че ефикасността на глюкозамин сулфат върху симптомите на остеоартрит е вече очевидна след 2-3 седмици от началото на лечението. Въпреки това, за разлика от нестероидните противовъзпалителни средства, продължителността на ефекта на глюкозамин сулфат варира от 6 месеца до 3 години.

Клиничните проучвания на ежедневно лечение с кристален глюкозамин сулфат в продължение на 3 години са показали, прогресивно подобрене на симптомите и забавяне на структурните промени на ставите, което е доказано с радиография.

Глюкозамин сулфат е показал добра поносимост и при двата курса на лечение краткосрочни и дългосрочни.



5.2. Фармакокинетични свойства

Абсорбция

След перорално приложение на глюкозамин с маркиран ^{14}C , при здрави доброволци радиоактивността бързо и почти напълно (около 90%) се абсорбира системно. Абсолютната бионаличност на глюкозамин при хора след прилагане на перорален глюкозамин сулфат е 44%, поради ефекта на първо преминаване през черния дроб. След перорално приложение на ежедневни дози от 1500 мг глюкозамин сулфат на здрави доброволци, на гладно, максималните плазмени концентрации при (C_{max} , ss) осреднени 1602 ± 426 ng/ml между 1.5-4 часа (средно: 3 h T_{max}). В равновесно състояние, AUC на плазмените концентрации спрямо времевата крива беше 14564 ± 4138 ng.h/ml. Не е известно дали храната повлиява значително перорална бионаличност. Фармакокинетиката на глюкозамина е линейна след многократно приложение, веднъж дневно, в дозов интервал 750-1500 мг с отклонение от линейност при доза от 3000 мг поради ниската бионаличност. Не са открити различията между половете при хора по отношение на усвояването и на бионаличността на глюкозамин. Фармакокинетиката на глюкозамина е сходна при здрави доброволци и пациенти с остеоартрит на коляното.

Разпределение

След абсорбция при перорално приложение, глюкозамин се разпределя главно екстраваскуларно, включително в синовиална течност с привиден обем на разпределение 37-кратно по-висок от общата телесна течност при хора. Глюкозамин не се свързва с плазмените протеини. Поради това е много малко вероятно, глюкозамин да се конкурира с други активни вещества, когато се прилага едновременно с други лекарствени продукти, чието разпределение е силно обвързано с плазмените протеини.

Метаболизъм

Метаболитният профил на глюкозамин не е проучен, тъй като е ендегенна субстанция - използва се като градивен елемент за биосинтеза на ставните хрущялни компоненти. Глюкозамин се метаболизира главно чрез хексозаминовия път и независимо от системата на цитохром ензимите.

Кристалния глюкозамин сулфат не действа като инхибитор, нито като индуктор на CYP450 изоензимите при хора, включително CYP 3A4, 1A2, 2E1, 2C9 и 2D6, дори когато е в концентрации 300 пъти по-високи, отколкото максималните плазмени концентрации, наблюдавани при хора след терапевтична доза от глюкозамин сулфат. Не се очакват клинично значимо метаболитно инхибиране и / или индукционни взаимодействия между кристалния глюкозамин сулфат и едновременно приложените лекарства, които са субстрати на изоформи на CYP450 при хора.

Отделяне

Времето на полуелиминиране на глюкозамин от плазмата се оценява на 15 часа. След перорално приложение, при хора, на маркиран при ^{14}C глюкозамин измерената радиоактивност в урината е била $10 \pm 9\%$ от приложената доза, докато фекалната екскреция е била $11.3 \pm 0.1\%$. Средният екскреция на непроменен глюкозамин с уринарна след перорално приложение при хора е около 1% от приложената доза, като се предполага, че бъбреците и черният дроб не допринасят значително за екскретрането на глюкозамин и / или на неговите метаболити и / или продуктите от разграждането му.

Специални популации

Пациенти с бъбречно или чернодробно увреждане

Фармакокинетиката на глюкозамин не е изследвана при пациенти с бъбречна или чернодробна недостатъчност. Проучванията при пациент с бъбречна недостатъчност се считат неподходящи поради ограниченото участие на бъбреците в елиминирането на глюкозамин. По същия начин, проучванията при пациенти с чернодробно увреждане не са провеждани, поради метаболитната съдба на глюкозамина като ендегенно вещество. Въз основа на горното и в светлината на безопасността и неопасността на



профила на глюкозамина, не е необходимо адаптиране на дозата при пациенти с бъбречна или чернодробна недостатъчност.

Деца и юноши

Фармакокинетиката на глюкозамин не е изследвана при деца и юноши.

Пациенти в старческа възраст

Няма специфични фармакокинетични проучвания проведени при възрастни хора, но при проучванията на клиничната ефикасност и безопасност са включени главно пациенти в старческа възраст. Не се налага адаптиране на дозата.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Проучванията показват, че токсичността след еднократно и многократно дозиране на кристалния глюкозамин сулфат при животни е изключително ниска. Максималните тестови дози са показали никакъв или минимален токсичен ефект; ефектите са били обратими и не е имало забележима токсичност за определени органи. Най-високата тестована доза при животни превишава препоръчана за употреба, при хора оралната доза повече от сто пъти.

Кристалния глюкозамин сулфат не е мутагенен *in vivo* и *in vitro*. Изследванията за канцерогенност не са налични.

При плъхове не са наблюдавани нежелани ефекти върху фертилитета, ембрионалното / феталното развитие и постнаталното развитие. В женски зайци, не се съобщава за тератогенни ефекти на кристалната форма на глюкозамин сулфат.

Резултати от някои изследвания *in vitro* и *in vivo* на животни, са показали, че интравенозната инфузия на глюкозамин в супрафармакологична концентрация намалява секрецията на инсулин, вероятно чрез инхибиране на глюкокиназата в бета клетките, и предизвиква резистентност към инсулин в периферните тъкани. При хора тази зависимост е неубедителна. Експерименталните проучвания на гладно, при хора, както и клинични проучвания при здрави индивиди и при лица с диабет, или с нарушен глюкозен толеранс не показват ефекти върху нивата на кръвната захар, глюкозния метаболизъм, или инсулиновата чувствителност.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1. Списък на помощните вещества

Аспартам
Сорбитол
Лимонена киселина
Карбовакс 4000

6.2. Несъвместимости

Не са установени лекарствени несъвместимости.

6.3. Срок на годност

3 години.



Да не се използва след датата, означена на опаковката.

6.4. Специални условия на съхранение

Да се съхранява при температура под 30°C.

6.5. Вид и съдържание за опаковката

Картонена кутия с 20 сашета.

6.6. Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Няма специални изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Майлан ЕООД
Офис сграда „Сердика офиси“
бул. Ситняково № 48, ет. 7
1505 София
България

8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Reg. № 9600092

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване за употреба - Април 1996

Дата на подновяване на разрешението за употреба - Септември 2007

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗАЦИЯ НА ТЕКСТА

Април 2021

