

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

DONA PLUS saşe

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde :

Kristalin glukozamin sülfat 942 mg
(750 mg glukozamin sülfat ve 192 mg sodyum klorür'e eşdeğerdir)

Kondroitin sülfat sodyum 600 mg

Yardımcı maddeler :

Sorbitol (E420) 1163 mg
Asesülfam potasyum 12,5 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Saşe

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. Kristalin glukozamin sülfat etkinliği ve güvenliliği 3 yıl süreli çalışmalarla gösterilmiştir.

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. (Bölüm 4.4'e bakınız).

Pediyatrik popülasyon :

18 yaş altı çocuklarda kullanılmamalıdır.

Geriatrik popülasyon :

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

4.3. Kontrendikasyonlar

DONA PLUS saşenin etkin maddesi glukozamin deniz hayvanlarının kabuklarından elde edildiğinden kabuklu deniz hayvanlarına ve ürün içindeki diğer yardımcı maddelere alerjisi olanlarda ve sorbitol içerdiğinden dolayı da herediter fruktoz intoleransı olan hastalarda 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 atfedilebilir. Bundan dolayı DONA PLUS söz konusu hastalarda sıkı medikal gözetim altında kullanılmalıdır.

Karaciğer yetmezliği olan hastalarda özel bir çalışma yapılmamıştır. Bu nedenle ağır karaciğer yetmezliği olan kişilerde sıkı medikal gözetim altında kullan önerilmelidir.

Glukoz metabolizma bozukluğu olan hastalarda kullanımda dikkatli olunmalıdır. Diyabetli hastalarda tedavi başlangıcında kan glukoz düzeyleri yakın takip edilmelidir.

Her bir saşe 192 mg sodyum içerir. Bu durum, kontrollü sodyum diyetinde olan hastalar için gözönünde bulundurulmalıdır.

Bu ilaç içeriğindeki sorbitol nedeniyle nadir kalıtsal früktoz intolerans problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

Her bir saşe 12,5 mg asesülfam potasyum içerir. Fakat bu dozda potasyuma bağlı herhangi bir yan etki beklenmemektedir.

Nadir kalıtsal früktoz intolerans problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

Antiagregan ile birlikte kullanılacak ise kondroitin sülfatın olası antiagregan aktivitesi ve kumarinik antikoagülanların artmış etkisi göz önünde bulundurulmalıdır (4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler bölümüne bakınız).

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 uyarıcı etkileri yoktur. Glukozamin sülfat absorpsiyon mekanizmalarında yarışmaya girmez ve emilimden sonra

plazma proteinlerine bağlanmaz ve proteoglikan içine dahil olmuş veya sitokrom enzim sisteminden bağımsız olarak degrade olan endojen maddenin metabolik gidişatı nedeniyle ilaç etkileşimlerini artırması olası değildir.

Fakat, kumarin ile kombine tedavide kumarinin antikoagülan etkilerinde artış bildirildiğinden, kumarin kullanan hastalarda glukozamin tedavisi başlangıcında veya sonlandırılmasında koagülasyon parametrelerinin yakın takibi düşünülebilir.

Steroid olan veya olmayan analjezik veya antiinflamatuvar ilaçlarla birlikte kullanılabilir.

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

DONA PLUS saşe kullanımı tetrasiklinlerin gastrointestinal kanaldan emilimini artırabilir.

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. İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir.

DONA PLUS gerekli olmadıkça (hasta için tedavinin potansiyel faydasının olası risklerden fazla olduğu düşünülüyorsa) gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

Laktasyon dönemi

Glukozamin sülfat'ın insan sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir. Bu nedenle emzirme döneminde kullanılmamalıdır.

Üreme yeteneği /Fertilite

Hayvan çalışmalarında kullanılan dozlar, insanlarda tedavide geçerli olarak kullanılan 20-25 mg/kg civarındaki günlük dozun çok üzerindedir.

Sığıçanda ve tavşanda 2500 mg/kg'a kadar oral yoldan verilerek gerçekleştirilen embriyotoksikolojik ve sığıçanda 2149 mg/kg'a kadar oral yoldan verilen fertilite çalışmaları sonuçlarına göre glukozamin sülfat üreme fonksiyonlarını etkilemez ya da çok az etkilemektedir.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

DONA PLUS'un araç ve makine kullanımını bozacak santral sinir sistemi veya motor sistem üzerinde önemli bir etkisi bilinmemektedir. Fakat, baş ağrısı, somnolans, yorgunluk, sersemlik ve görme bozuklukları gözlenirse dikkatli olunmalıdır.

4.8. İstenmeyen etkiler

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).

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Bilinmiyor: Allerjik reaksiyonlar

Sinir sistemi hastalıkları

Yaygın: Uyku hali, baş ağrısı, yorgunluk

Bilinmiyor: Baş dönmesi

Göz hastalıkları

Bilinmiyor: Görme bozuklukları

Gastrointestinal hastalıkları

Yaygın: İshal, kabızlık, bulantı, gaz, karın ağrısı, hazımsızlık

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Yaygın olmayan: Eritem, kaşıntı, döküntü

Bilinmiyor: Saç kaybı

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıkları

Çok seyrek: Ödem

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 gözlemlendiğinde tedavi semptomatik olmalı ve sıvı-elektrolit dengesinin düzenlenmesi gibi standart destekleyici yöntemler uygulanmalıdır.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Diğer antiinflamatuvarlar / antiromatizmalar (non-steroid yapıllılar)

ATC kodu : M01AX05

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

Glukozamin sülfat

DONA Plus'un 'nın etkin maddelerinden biri olan glukozamin sülfat, kimyasal olarak iyi tanımlanmış ve saf bir bileşik olup, insan vücudunda fizyolojik olarak bulunan doğal bir amino-monosakkarit glukozamin tuzudur.

Glukozamin sülfatın etki mekanizması sinoviyal sıvı hiyaluronik asit, glikozaminoglikanlar ve eklem proteoglikan biyosentezlerinin uyarılmasıdır.

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 sülfat etki mekanizması glikozaminoglikan ve de artiküler proteoglikanların sentezlerinin uyarılmasıdır. Ayrıca glukozaminin antiinflamatuvar aktivitesi çeşitli çalışmalarla gösterilmiş olup IL-1'i inhibisyonu aracılığıyla hücre-içi sinyalleme yolağını bloke ettiği ve buna bağlı olarak da degradasyon süreçlerini engelleyebileceği kanıtlanmıştır.

Farmakolojik çalışmalar dış kaynaklı proteoglikanların kıkırdak hücreleri (kondrosit) tarafından sentezi için esansiyel substrat olduğunu ve bunların biyosentezini arttırdığını göstermektedir. *In vitro* glukozamin sülfat normal polimerik yapılu proteoglikanları sentez etmek için kültüre edilmiş insan kondrositlerini uyarır ve makromoleküller hiyalüronik asite bağlanır. Glukozamin sülfatın kıkırdak anabolizmasını arttırıcı etkileri kortikosteroidler tarafından oluşturulan fonksiyonel ve morfolojik kondrosit hasarı modellerinde de gözlenmiştir.

Glukozamin sülfat kollajenaz ve fosfolipaz A2 gibi kıkırdağı hasara uğratan enzimlerin etkinliğini, lizozomal enzimlerin aktivitesini ve süperoksit radikallerinin oluşumunu da azaltmaktadır.

Son dönem çalışmalarda ise glukozaminin antiinflamatuvar etkilerinin varlığı ve IL-1'in inhibisyonu aracılığıyla hücre-içi sinyalleme yolağının bloke edilebildiği ve buna bağlı olarak da degradasyon süreçlerini engelleyebileceğini gösterilmiştir.

Söz konusu bu moleküler etkilerin osteoartrit hastalıklarının temelinde yatan kıkırdak dejeneratif süreçleri üzerine fayda sağladığı ve hastalık semptomlarını değiştirebildiği söylenebilir.

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. Ek olarak glukozamin sülfatın 3 yıla kadar hergün alındığı klinik çalışmalar, semptomlar üzerinde ilerleyici bir iyileşme gösterdiğini ve radyolojik olarak belirlenen eklem hasarının geciktirildiğine işaret etmektedir.

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

Kondroitin sülfat

Kondroitin sülfat tekrarlayan N-asetil galaktozamin ve glukuronik asit içeren disakkaridlerden oluşmuş, polimerik yapıda, dalsız, karmaşık ve sülfatlanmış bir glikozaminoglikandır.

Vücutun bağ dokusu, kıkırdak, deri, kan damarları gibi dokularında, aynı zamanda da kemik, ligament ve tendonların yapısına giren önemli bir bileşendir.

Kondroitin sülfat antiinflamatuvar özelliğe sahip olup kıkırdak metabolizmasını etkiler. Ayrıca *in vitro* ve *in vivo* modellerde kondrositlerin proteoglikan sentezini uyardığı, kollajenaz, elastaz, fosfolipidaz A2 vb. bazı proteolitik enzimlerin ve kıkırdak sitokin üretimini inhibe ettiği kanıtlanmıştır. Ayrıca kondroitin sülfat, bağ dokusunun metabolizmasında yer alan hücre dışı proteazların da inhibitörüdür.

Bilindiği kadarıyla, kondroitin sülfat kullanımı sırasında kardiyovasküler, solunum ve merkezi veya otonomik sinir sistemleri üzerine hiçbir istenmeyen 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 antiinflamatuvar ilaç (SOAİİ) 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 SOAİİ 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

Glukozamin sülfat aç karnına ve oral yoldan alımı sonrasında hızla ve %90'a yakın emilir. Karaciğerden ilk geçiş metabolizmasına sahip olduğu ve bu yüksek ilk geçiş etkisine bağlı olarak biyoyararlanımının %20-30'olduğu gözlenmiştir. Sağlıklı gönüllülerdeki çalışmalar, tekrarlayan 1500 mg glukozamin dozlarında, doruk konsantrasyon(Cmax)'un ortalama 1602±425 ng/ml (8,9 mMol) olduğu ve 3 saatte ulaşıldığını göstermiştir.

Kondroitin sülfat

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

Dağılım:

Glukozamin sülfat

Oral uygulamayı takiben kandan damar-dışı dokulara (sinovyal sıvı dahil) belirgin biçimde dağılır. Görünen dağılım hacmi, toplam vücut su miktarındakinden 37 kat daha yüksektir. Proteine bağlanma oranı bilinmemektedir.

Kondroitin sülfat

Kondroitin sülfat ve depolimerize türevleri plazma proteinlerine %85 oranında bağlanır. Dağılım hacmi göreceli olarak küçük olup yaklaşık 0,3l/kg'dır. İnsanlarda kondroitin sülfatın eklem dokularına ilgisi gösterilmiştir.

Biyotransformasyon :

Glukozamin sülfat

Glukozamin, doğal olarak vücutta bulunan bir madde olduğu ve eklem kıkırdağının bazı bileşenlerinin biyosentezinde kullanıldığından metabolizması ile ilgili konular çok detaylı çalışılmamıştır. Yarılanma ömrünün 15 saat olduğu hesaplanmıştır.

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 deplimerize edilir. Karaciğer, böbrek ve diğer organlar kondroitin sülfatın depolimerizasyonunda görev alırlar. Sitokrom P450 enzim sistemi kondroitin sülfat metabolizmasına katılmaz. Ayrıca metabolizması sırasında herhangi bir ilaç etkileşimi bulunmamıştır.

Eliminasyon :

Glukozamin sülfat

Radyoaktif C¹⁴ işaretli glukozamin ile yapılmış insan çalışmalarında, radyoaktif üriner itrahin uygulanan dozun yaklaşık %10'u, fekal atılımın da %11'e karşılık geldiği saptanmıştır. Değişmeden atılan glukozamin miktarı ise oral alınan dozun %1'idir. Bu sonuçlar glukozamin ve/veya metabolitlerinin eliminasyonunda böbreğin önemli rol oynadığını göstermektedir.

Glukozamin farmakokinetiği günde bir kez ve tekrarlanan 750-1500 mg doz aralığında kullanıldığında lineer bir kinetik göstermektedir. Kararlı durum konsantrasyonunda birikme ve biyoyararlanımda azalma saptanmamıştır. Erkek ve kadınlarda farmakokinetik açıdan fark görülmemiştir.

Kondroitin sülfat

Kondroitin sülfatın sistemik eliminasyonu 30,5 ml/dk (0,43ml/dk/kg)'dır. Kondroitin sülfat ortalama 5-15 saat vücutta kalmakta ve metabolitleri de böbrek aracılığı ile vücuttan uzaklaştırılmaktadır.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

Glukozamin sülfat

Glukozamin sülfat ile gerçekleştirilen akut, subakut, kronik toksisite, embriyotoksisite ve mutajenik çalışmalar, geniş güvenlilik aralığına sahip bir ilaç olduğunu göstermektedir. Deneysel çalışmalarda, insanlarda tedavide kullanılan 20-25 mg/kg civarındaki günlük doza karşılık gelen dozlarda dahi herhangi bir zararlı etkiye rastlanmamıştır.

Kondroitin sülfat

Subakut ve kronik toksisite, mutajenisite, genotoksisite, karsinojenite ve üreme toksisitesi çalışmalarında insana için zararlı olabilecek bir veriyle karşılaşılmamıştır

Glukozamin ve kondroitin sülfat kombinasyonu

Glukozamin ve kondroitin sülfat kombinasyonu için deneysel toksisite çalışmaları mevcut değildir. Ancak kombinasyonun bileşenlerinin hiçbirinin insan için toksisite tehlikesi taşıması beklenmemektedir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Asesülfam K (E950)
Sorbitol (E420)
Anhidroz sitrik asit (E330)
Portakal aroması
Sunset yellow (E110)

6.2. Geçimsizlikler

Bildirilmemiştir.

6.3. Raf ömrü

36 ay.

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

30°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

Her bir saşe alüminyum ve polietilen içeren 3 katlı materyelden yapılmıştır.

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 ve Ambalaj Atıkları Kontrolü Yönetmeliği"ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Meda Pharma İlaç San. ve Tic. Ltd. Şti.
Büyükdere Caddesi No:237 Noramin İş Merkezi K.4 34398 Maslak/İstanbul
Tel No: (0212) 276 20 80
Faks No: (0212) 276 20 64

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