

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Arthryl 750 mg tabletti, kalvopäällysteinen

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi tabletti sisältää 942 mg kiteistä glukosamiinisulfaattia, vastaten 750 mg glukosamiinisulfaattia.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan

Natrium 75,6 mg per tabletti

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen

Valkoinen, soikea kalvopäällysteinen tabletti

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Lievän tai keskivaikean polven nivelrikon oireiden lievittäminen.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Yksi kalvopäällysteinen tabletti kaksi kertaa vuorokaudessa, mieluiten aterian yhteydessä.

Glukosamiinisulfaatin teho ja turvallisuus on osoitettu kliinisissä tutkimuksissa, joissa hoitoaika oli enimmillään kolme vuotta.

Glukosamiinia ei ole tarkoitettu akuuttien kipuoireiden hoitoon. Oireita (etenkin kipua) lievittävä vaikutus saattaa alkaa vasta useiden viikkojen kuluttua, joissakin tapauksissa vielä tätäkin myöhemmin. Jos oireet eivät ole lievittyneet lainkaan 2–3 kuukauden kuluttua, glukosamiinihoidon jatkaminen tulee arvioida uudelleen.

Pediatriset potilaat

Arthryl-valmisteen turvallisuutta ja tehoa lasten ja nuorten hoidossa ei ole varmistettu, joten glukosamiinisulfaattia ei pidä käyttää alle 18-vuotiaille lapsille ja nuorille (ks. kohta 4.4).

Iäkkäät potilaat

Iäkkäillä potilailla ei ole tehty spesifisiä farmakokineettisiä tutkimuksia, mutta kliinisen kokemuksen sekä teho- ja turvallisuusnäytön perusteella annosta ei tarvitse muuttaa, jos iäkäs potilas on muutoin terve.

Heikentynyt munuaisten ja/tai maksan toiminta

Annossuosituksia ei voida antaa potilaille, joiden munuaisten ja/tai maksan toiminta on heikentynyt, sillä tutkimuksia ei ole tehty (ks. myös kohta 4.4.).

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Arthryl-valmistetta ei saa antaa potilaille, jotka ovat yliherkkiä äyriäisille, sillä vaikuttava aine on peräisin äyriäisistä.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Muunlaista hoitoa vaativat nivelsairaudet pitää poissulkea.

Jos potilaan sokerinsietokyky on alentunut, verensokeriarvoja ja mahdollista insuliinin tarvetta on seurattava ennen hoidon aloittamista ja säännöllisesti hoidon aikana.

Tutkimuksia munuaisten ja maksan vajaatoiminnasta kärsivillä potilailla ei ole tehty, mutta tiedot valmisteen toksikologisista ja farmakokineettisistä vaikutuksista eivät edellytä rajoituksia valmisteen käytössä. Vakavasta munuaisten ja maksan vajaatoiminnasta kärsivien potilaiden hoidon tulisi kuitenkin tapahtua lääkärin erityisessä valvonnassa.

Valmistetta on käytettävä varoen astmapotilaille, sillä he saattavat saada tavallista herkemmin yliherkkyysoireita glukosamiinista, ja astmaoireet saattavat pahentua.

Tämä lääkevalmiste sisältää 151,2 mg natriumia per päiväannos, joka vastaa 7,6 % WHO:n suosittelemasta natriumin 2 g:n päivittäisestä enimmäissaannista aikuisille.

Pediatriset potilaat

Glukosamiinia ei pidä käyttää alle 18-vuotiaille lapsille ja nuorille, koska tehoa ja turvallisuutta ei ole osoitettu tässä ikäryhmässä.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty. Glukosamiinin mahdollisista yhteisvaikutuksista muiden lääkeaineiden kanssa on vain rajallisesti tietoa, joten yleisesti ottaen tulisi ottaa huomioon, että samanaikaisesti käytettyjen lääkevalmisteiden aikaansaamassa vasteessa tai kyseisten aineiden pitoisuuksissa voi tapahtua muutoksia.

Yhteisvaikutuksesta glukosamiinin kanssa on saatavilla tietoa vain rajallisesti, mutta suun kautta otettavia K-vitamiiniantagonisteja saavilla potilailla on havaittu INR-arvojen kohoamista. Tästä syystä suun kautta otettavia K-vitamiiniantagonisteja saavia potilaita on seurattava tarkkaan glukosamiinihoidon aloittamisen tai lopettamisen yhteydessä.

Suun kautta otettu glukosamiinisulfaatti voi lisätä samanaikaisesti suun kautta otettujen tetrasykliinien imeytymistä maha-suolikanavasta, mutta tämän yhteisvaikutuksen kliininen merkitys on todennäköisesti rajallinen.

Glukosamiinisulfaatin fysikokemiallisista ja farmakokineettisistä ominaisuuksista johtuen interaktioriski on vähäinen. Glukosamiinisulfaatin ei myöskään ole todettu estävän tai indusoivan tärkeimpiä CYP450-entsyymejä. Yhdiste ei kilpaile imeytymismekanismeista eikä sitoudu plasman proteiineihin. Kun vielä sen metabolia endogeenisena aineena tapahtuu proteoglykaaneihin liittyneenä tai sytokromientsyymeistä riippumatta, lääkeaineinteraktiot ovat epätodennäköisiä.

Steroidisia tai tulehduskipulääkkeitä tai tulehdusta lievittäviä lääkkeitä voidaan käyttää glukosamiinisulfaatin kanssa.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Ei ole olemassa tarkkoja tietoja glukosamiinin käytöstä raskaana oleville naisille. Eläintutkimuksista saadut tiedot ovat riittämättömät. Glukosamiinia ei pidä käyttää raskauden aikana.

Imetys

Glukosamiinin erittymisestä rintamaitoon ihmisellä ei ole tietoa. Glukosamiinia ei pidä käyttää imetyksen aikana, koska tietoja sen turvallisuudesta vastasyntyneelle ei ole.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Tutkimuksia valmisteen vaikutuksesta ajokykyyn tai koneidenkäyttökykyyn ei ole tehty. Sellaisia merkityksellisiä vaikutuksia keskushermostoon ja motoriikkaan ei ole tiedossa, jotka voisivat heikentää ajokykyä tai koneiden käyttökykyä. Varovaisuutta on kuitenkin noudatettava, jos päänsärkyä, uneliaisuutta, väsymystä, huimausta tai näköhäiriöitä ilmenee.

4.8 Haittavaikutukset

Yleisimpiä suun kautta otettuun hoitoon liittyviä haittavaikutuksia ovat pahoinvointi, vatsakipu, ilmavaivat, ummetus ja ripuli. Ilmoitetut haittavaikutukset ovat yleensä lieviä ja ohimeneviä.

Haittavaikutukset on lueteltu elinjärjestelmäluokkien mukaan laskevassa järjestyksessä yleisyytensä perusteella, ja kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä. Esiintyvyydet on ilmoitettu seuraavasti: Hyvin yleinen ($\geq 1/10$), Yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), Melko harvinainen ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), Harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$), Hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$), ja Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

Elinryhmä	Yleinen	Melko harvinainen	Tuntematon
Immuunijärjestelmä			Allergiset reaktiot (yliherkkyys)
Aineenvaihdunta ja ravitsemus			Verensokerin hallinnan heikentyminen diabetespotilailla
Psyykkiset häiriöt			Unettomuus
Hermosto	Päänsärky Uneliaisuus Väsymys		Huimaus
Silmät			Näköhäiriöt
Sydän			Rytmihäiriöt, esim. takykardia
Verisuonisto		punastelu	
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina			Astma, astman paheneminen
Ruoansulatuselimistö	Ripuli Ummetus Pahoinvointi Ilmavaivat Vatsakipu Dyspepsia		Oksentelu
Maksa ja sappi			Keltaisuus
Iho ja ihonalainen kudus		Punoitus Kutina Ihottuma	Hiustenlähtö, angioedeema, nokkosihottuma
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat			Edeema, perifeerinen edeema
Tutkimukset			Maksan entsyymiarvojen nousu, veren glukoosiarvojen nousu, verenpaineen nousu, INR-arvon vaihtelu

Hyperkolesterolemiatapauksia on raportoitu, mutta syy-yhteyttä ei ole osoitettu.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

4.9 Yliannostus

Tapaturmaisia tai tarkoituksellisia yliannostustapauksia ei ole tiedossa. Eläimillä suoritettut akuutit ja krooniset toksisuuskokeet osoittavat, että suurissakin yliannostustapauksissa toksiset vaikutukset ovat epätodennäköisiä jopa 200 kertaa terapeuttista annosta suuremmilla annoksilla. Jos yliannostus todetaan, hoito pitää keskeyttää ja antaa tarvittavaa oireenmukaista ja supportiivista hoitoa esim. palauttaa neste- ja elektrolyyttitasapaino.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Muut tulehduskipu- ja reumalääkkeet, ATC-koodi: M01AX05

Vaikutusmekanismi

Valmisteen vaikuttava aine, glukosamiinisulfaatti, on kemiallisesti tunnettu puhdas yhdiste, luonnollisen, ihmisen elimistössä fysiologisesti esiintyvän aminomonosakkaridin, glukosamiinin, suola.

Glukosamiinin rooli ruston biokemiassa on hyvin tärkeä, sillä se on osa rustomatriksin ja nivelnesteeseen glukosaminoglykaanien polysakkaridiketjujen normaalia rakennetta.

Farmakodynaamiset vaikutukset

Farmakologiset tutkimukset ovat osoittaneet, että eksogeeninen glukosamiini on ensisijainen ja välttämätön rustosoluissa tapahtuvan glukosaminoglykaanien ja proteoglykaanien synteessin substraatti, ja että se saattaa edistää näitä biosynteettisiä prosesseja. Glukosamiinisulfaatti voi *in vitro* stimuloida viljeltyjä ihmisen rustosoluja syntetisoimaan normaalin polymeerirakenteen omaavia proteoglykaaneja sekä hyaluronihappoa sisältäviä sidoksia.

Äskettäisissä tutkimuksissa on esitetty, että glukosamiinisulfaatti vähentää interleukiini-1beeta (IL-1 β) -välitteisiä vaikutuksia *in vitro*, mutta tämän yhteyttä nivel tulehduksen kliinisiin vaikutuksiin ja rustovaurioihin ihmisillä *in vivo* ei voida arvioida saatavilla olevan tiedon perusteella.

Ihmisen rustosoluilla tehdyt solumallit ovat osoittaneet, että kiteinen glukosamiinisulfaatti estää IL-1:n stimuloimaa geenin ilmentymistä, kun glukosamiinipitoisuus on sama tai matalampi kuin polven nivelrikkoo sairastavien potilaiden plasmassa ja polven nivelnesteessä potilaiden saadessa lääkettä terapeuttisella annoksella 1 500 mg kerran vuorokaudessa. Eläinmallit vahvistivat glukosamiinisulfaatin mahdollista sairauden etenemistä hidastavaa ja oireita lievittävää vaikutusta annoksilla, jotka vastaavat ihmisille annettua annostasoa.

Kliininen teho ja turvallisuus

Glukosamiinisulfaatin turvallisuutta ja tehoa on tutkittu kliinisissä tutkimuksissa pisimmillään kolmen vuoden hoidossa. Sekä lyhyet että keskipitkät kliiniset tutkimukset ovat osoittaneet, että glukosamiinisulfaatin vaikutus nivelrikon oireisiin on odotettavissa 2–3 viikon kuluttua annon aloittamisesta. Hoidon alussa voi olla tarpeen jatkaa tulehduskivääkitystä.

Glukosamiinisulfaatti, toisin kuin tulehduskivääkkeitä, ei estä prostaglandiinisynteesiä, mikä selittää glukosamiinisulfaatin paremman turvallisuusprofiilin.

Farmakologisten ominaisuuksiensa perusteella glukosamiinisulfaatin voidaan olettaa tehoavan nivelrikon oireisiin erilaisella mekanismilla kuin tavalliset epäspesifiset oireenmukaiset lääkkeet (kuten tulehduskivääkkeitä), ja se on turvallisempi.

Glukosamiinisulfaatilla ei ole vaikutusta sydän- ja verisuoni- tai hengitysjärjestelmään, keskushermostoon, tai autonomiseen hermostoon.

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

6 terveellä tutkittavalla suun kautta annetun ¹⁴C-merkityn glukosamiinin radioaktiivisuus imeytyi verenkiertoon nopeasti ja lähes täydellisesti (noin 90 %). Mitattavia pitoisuuksia vapaata glukosamiinia ei löydetty, sillä vapaa glukosamiini kiinnittyy välittömästi plasman globuliineihin. Glukosamiinin absoluuttinen biologinen hyötyosuus oli ihmisellä suun kautta annostellun glukosamiinisulfaatin jälkeen 44 % globuliiniin sitoutuneen radioaktiivisuuden AUC-arvoilla mitattuna. 45 %:n ero johtuu luultavasti maksan ensikierron metaboliasta. Toistetun suun kautta annetun 1 500 mg:n glukosamiinisulfaatin vuorokausiannoksen suurin vakaan tilan pitoisuus plasmassa ($C_{max, ss}$) oli keskimäärin $1\ 602 \pm 426$ ng/ml 1,5–4 tunnin kuluessa (mediaani: 3 h; t_{max}) terveillä vapaaehtoisilla paasto-olosuhteissa. Vakaassa tilassa plasman pitoisuus/aikakäyrän pinta-ala (AUC) oli $14\ 564 \pm 4\ 138$ ng.h/ml.

Ei tiedetä, onko ruokailulla merkittävää vaikutusta suun kautta otetun glukosamiinin biologiseen hyötyosuuteen. Glukosamiinin farmakokinetiikka on lineaarista toistuvassa annossa, jossa annostus on 750–1 500 mg kerran vuorokaudessa. Linearisuudessa on poikkeama annoksella 3 000 mg pienemmän biologisen hyötyosuuden vuoksi. Sukupuolen ei todettu ihmisellä vaikuttavan glukosamiinin imeytymiseen tai biologiseen hyötyosuuteen. Glukosamiinin farmakokinetiikka oli samankaltaista terveillä tutkittavilla ja polven nivelrikkopotilailla.

Jakautuminen

Suun kautta annettua ¹⁴C-merkittyä glukosamiinia on havaittu eri potilailla vaihtelevin pitoisuuksin suonenukkoisessa tilassa, kuten nivelnesteessä. Glukosamiini ei sitoudu plasman proteiineihin.

Metabolia

Glukosamiini metaboloituu pääasiassa heksosamiinireittiä pitkin sytokromientsyymijärjestelmästä riippumatta. Kiteinen glukosamiinisulfaatti ei estä eikä indusoi ihmisen CYP450 isoentsyymejä.

Erittyminen

Glukosamiinin terminaalinen eliminaation puoliintumisaika plasmasta on ihmisellä arviolta 15 h. Suun kautta annetusta glukosamiinisulfaatista noin 70 % poistuu uloshengitysilman mukana CO₂:na ilmaan. Annetusta annoksesta 10±9 % erittyy munuaisteitse ja 11 % ulosteisiin. Suun kautta tapahtuvan annostelun jälkeen muut radioaktiiviset fraktiot erittyvät todennäköisesti virtsaan. Suun kautta annon jälkeen noin 10 % ulosteista mitatusta määrästä on imeytymätöntä glukosamiinia, joka on kulkeutunut maha-suolikanavan läpi muuttumattomana.

Eriyisryhmät

Heikentynyt munuaisten tai maksan toiminta

Annosta ei tarvitse muuttaa potilaille, joiden munuaisten tai maksan toiminta on heikentynyt (ks. myös kohta 4.4).

Lapset ja nuoret

Glukosamiinin farmakokinetiikkaa lapsissa ja nuorissa ei ole tutkittu.

Iäkkäät potilaat

Annosta ei tarvitse muuttaa iäkkäille potilaille.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Farmakologista turvallisuutta, toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta, geenitoksisuutta, karsinogeenisuutta sekä lisääntymis- ja kehitystoksisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille.

Tulokset joistakin eläimille tehdyistä *in vitro* ja *in vivo* -tutkimuksista ovat osoittaneet, että glukosamiinin laskimoinfuusio suprafarmakologisina pitoisuuksina vähentää insuliinineritystä, luultavasti beetasoluissa olevan glukokinaasin eston ja perifeeristen kudosten insuliiniresistenssin induktion kautta. Tämän löydöksen merkityksestä ihmiselle ei ole selvyyttä.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Mikrokiteinen selluloosa
Povidoni K 25
Kroskarmelloosinatrium
Makrogoli 6000
Magnesiumstearaatti
Talkki
Metakryylihappokopolymeeri, tyyppi A
Titaanidioksidi (E171)
Ammoniometakrylaattikopolymeeri, tyyppi A
Glyseroltriasetaatti

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

3 vuotta

6.4 Säilytys

Säilytä alle 25 °C.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

60 tai 180 tablettia PE-purkeissa, jotka on pakattu koteloon.
Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Ei erityisvaatimuksia.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Meda Oy
Vaisalantie 4
02130 Espoo

8. MYYNTILUVAN NUMERO

21203

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 2.6.2006
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 22.2.2011

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

15.2.2021

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Arthryl 750 mg tablett, filmdragerad

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En tablett innehåller 942 mg kristallint glukosaminsulfat, motsvarande 750 mg glukosaminsulfat.

Hjälpämne med känd effekt

Natrium 75,6 mg per tablett

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Tablett, filmdragerad

Vit, oval filmdragerad tablett

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Lindring av symptom på lätt till måttlig artros i knät.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

En filmdragerad tablett två gånger om dygnet, helst i samband med en måltid.

Glukosaminsulfatets effekt och säkerhet har påvisats i kliniska prövningar, där den maximala behandlingsperioden har varit tre år.

Glukosamin är inte avsett för behandling av akuta smärtsymptom. Lindringen av symptom (särskilt smärta) kanske inte börjar förrän efter flera veckor, i vissa fall t.o.m. senare än så. Om symptomen inte lindras alls efter 2–3 månader, bör en ny bedömning göras av fortsatt glukosaminbehandling.

Pediatrik population

Arthryl-preparatets säkerhet och effekt vid behandling av barn och ungdomar har inte fastställts, därför ska glukosaminsulfat inte ges till barn och ungdomar under 18 år (se avsnitt 4.4).

Äldre patienter

Inga specifika farmakokinetiska studier har utförts på äldre patienter, men baserat på klinisk erfarenhet och bevis på effekt och säkerhet krävs det ingen dosjustering om den äldre patienten i övrigt är frisk.

Nedsatt njur- och/eller leverfunktion

Ingen doseringsrekommendation kan ges för patienter med nedsatt njur- och/eller leverfunktion eftersom inga studier har utförts (se även avsnitt 4.4).

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Arthryl ska inte ges till personer som kan vara överkänsliga för skaldjur, eftersom den aktiva substansen härrör från skaldjur.

4.4 Varningar och försiktighet

Ledsjukdomar som kräver annan behandling ska exkluderas.

Om patientens glukostolerans har minskat, måste blodsockernivåer och eventuellt behov av insulin kontrolleras innan behandlingen påbörjas och regelbundet under behandlingen.

Inga studier har utförts på patienter med nedsatt njur- eller leverfunktion, men rapporter om de toxikologiska och farmakokinetiska effekterna av produkten framlägger inget behov av begränsningar för dess användning. Patienter med allvarligt nedsatt njur- eller leverfunktion bör dock behandlas under speciell medicinsk övervakning.

Försiktighet ska iaktas hos patienter med astma, eftersom dessa lättare än andra kan utsättas för överkänslighetsreaktioner mot glukosamin och därmed kan deras astmasymptom förvärras.

Detta läkemedel innehåller 151,2 mg natrium per daglig dos, motsvarande 7,6 % av WHO:s högsta rekommenderat dagligt intag (2 gram natrium för vuxna).

Pediatrisk population

Glukosamin ska inte ges till barn och ungdomar under 18 år eftersom effekt och säkerhet inte har fastställts för denna åldersgrupp.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Inga interaktionsstudier har utförts. Det finns begränsad information om potentialen för interaktioner mellan glukosamin och andra läkemedel, och generellt bör man ta hänsyn till att det kan förekomma förändringar i terapivar på eller halter av samtidigt intagna läkemedel.

Begränsade data finns tillgängliga om interaktioner med glukosamin, men en förhöjning av INR-värdet har observerats hos patienter som intar vitamin K-antagonister oralt. Därför bör patienter som intar vitamin K-antagonister oralt kontrolleras noga när de påbörjar eller avbryter behandling med glukosamin.

Oralt intaget glukosaminsulfat kan öka den gastrointestinala absorptionen av samtidigt oralt intagna tetracykliner, men den kliniska betydelsen av denna interaktion är sannolikt begränsad.

På grund av glukosaminsulfatets fysikalisk-kemiska och farmakokinetiska egenskaper är risken för interaktion låg. Glukosaminsulfat har inte heller visats hämma eller inducera essentiella CYP450-enzymerna. Föreningen konkurrerar inte om absorptionsmekanismer och binder inte till plasmaproteiner. När dess metabolit dessutom är ett endogent ämne innefattat i proteoglykaner eller degraderat oberoende av cytokromsystemet är det osannolikt med läkemedelsinteraktioner.

Steroida läkemedel eller kortikosteroider eller antiinflammatoriska läkemedel (NSAID) kan användas tillsammans med glukosaminsulfat.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Det finns inga exakta uppgifter gällande användningen av glukosamin vid graviditet. Resultaten från undersökningar på djur är otillräckliga. Glukosamin ska inte användas under graviditet.

Amning

Det finns ingen information om utsöndring av glukosamin i bröstmjolk. Glukosamin ska inte användas under amning på grund av bristande information om dess säkerhet för nyfödda.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Inga studier har utförts rörande förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Det finns inga kända signifikanta effekter på det centrala nervsystemet och motoriken vilka skulle kunna försämra förmågan att

framföra fordon eller använda maskiner. Försiktighet bör dock iaktas om huvudvärk, sömnhet, trötthet, yrsel eller synstörningar uppträder.

4.8 Biverkningar

De vanligaste biverkningarna i samband med oral behandling är illamående, buksmärta, flatulens, förstoppning och diarré. De rapporterade biverkningarna är vanligtvis lindriga och övergående.

Biverkningarna listas i sjunkande ordning enligt organsystemklassens allvarlighetsgrad och i fallande ordning efter biverkningens svårighetsgrad inom varje frekvensgruppering. Prevalensen rapporteras enligt följande: Mycket vanlig ($\geq 1/10$), Vanlig ($\geq 1/100$, $<1/10$), Mindre vanlig ($\geq 1/1000$, $<1/100$), Sällsynt ($\geq 1/10\ 000$, $<1/1000$), Mycket sällsynt ($<1/10\ 000$) och ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Organklass	Allmän	Mindre vanlig	Ingen känd frekvens
Immunsystemet			Allergiska reaktioner (överkänslighet)
Metabolism och nutrition			Nedsatt glykemisk kontroll hos diabetespatienter
Psykiska störningar			Sömnlöshet
Nervsystemet	Huvudvärk Sömnhet Trötthet		Yrsel
Ögon			Synstörningar
Hjärtat			Arytmier, t.ex. takykardi
Blokkärl		Rodnad	
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum			Astma, förvärring av astma
Magtarmkanalen	Diarré Förstoppning Illamående Flatulens Magsmärta Dyspepsi		Kräkningar
Lever och gallvägar			Gulsot
Hud och subkutan vävnad		Rodnad Klåda Hudutslag	Håravfall, angioödem, nässelfeber
Allmänna symptom och/eller symptom vid administreringsstället			Ödem, perifert ödem
Studier			Förhöjda leverenzymvärden, förhöjd blodglukosnivå, förhöjt blodtryck, variationer i INR-värdet

Fall av hyperkolesterolemi har rapporterats men inget orsakssamband har kunnat fastställas.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till:

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Inga fall av oavsiktlig eller avsiktlig överdosering är kända. Akuta och kroniska toxicitetsstudier på djur tyder på att, även i fall av stor överdosering, är toxiska effekter osannolika vid doser upp till 200 gånger den terapeutiska dosen. Om en överdosering konstateras ska behandlingen avbrytas och lämplig symptomatisk och stödjande behandling ges, t.ex. för att återställa vätske- och elektrolytbalans.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Andra antiinflammatoriska och antireumatiska medel, ATC-kod: M01AX05

Verkningsmekanism

Den aktiva substansen i preparatet, glukosaminsulfat, är en kemiskt känd ren förening, ett salt från en naturlig aminomonosackarid, glukosamin, som fysiologiskt förekommer i människokroppen.

Glukosamin har en viktig roll i broskkemi eftersom den är en del av den normala strukturen hos polysackaridkedjorna i broskmatrisen och glukosaminoglykanerna i synovialvätskan.

Farmakodynamisk effekt

Farmakologiska studier har visat att exogent glukosamin är det primära och väsentliga substratet för syntes av glukosaminoglykaner och proteoglykaner i broskceller och kan främja dessa biosyntetiska processer. Glukosaminsulfat kan *in vitro* stimulera odlade humana broskceller att syntetisera proteoglykaner med en normal polymerstruktur såväl som hyaluronsyra-innehållande bindningar.

Färska studier har visat att glukosaminsulfat reducerar interleukin-1beta (IL-1 β)-medierade effekter *in vitro*, men dess samband med de kliniska effekterna av artrit och broskskador hos människor *in vivo* kan inte bedömas utifrån tillgängliga data.

Cellmodeller från humana broskceller har visat att kristallint glukosaminsulfat hämmar IL-1-stimulerat genuttryck vid glukosaminnivåer som är lika med eller lägre än i plasma och synovialvätska i knät hos knäartrospatienter. Detta hos patienter som får en terapeutisk dos på 1 500 mg en gång dagligen. Djurmodeller bekräftar möjligheten för glukosaminsulfat att bromsa ner sjukdomsprogressionens förlopp och lindra symptom vid doser som överensstämmer med humana dosnivåer.

Klinisk effekt och säkerhet

Säkerheten och effekten av glukosaminsulfat har studerats i kliniska prövningar i högst tre år. Både korta och medellånga kliniska prövningar har visat att effekten av glukosaminsulfat på symptomen på artros kan förväntas uppträda 2–3 veckor efter påbörjad dosering. I början av behandlingen kan det vara nödvändigt att fortsätta behandling med NSAID.

Glukosaminsulfat har till skillnad från antiinflammatoriska läkemedel (NSAID) ingen hämmande verkan på prostaglandinsyntes, vilket förklarar den bättre säkerhetsprofilen för glukosaminsulfat.

Baserat på dess farmakologiska egenskaper kan glukosaminsulfat förväntas verka på symptomen på artros med en annan mekanism än vanliga icke-specifika symptomatiska läkemedel (såsom antiinflammatoriska läkemedel) och glukosaminsulfat är säkrare.

Glukosaminsulfat har ingen effekt på kardiovaskulära eller andningsorgan, centrala nervsystemet eller det autonoma nervsystemet.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Radioaktiviteten hos ^{14}C -märkt glukosamin givet oralt till 6 friska personer absorberades snabbt och nästan fullständigt i blodomloppet (cirka 90 %). Inga mätbara koncentrationer av fritt glukosamin hittades, eftersom fritt glukosamin binder omedelbart till plasmaglobuliner. Den absoluta biotillgängligheten för glukosamin efter oralt intag av glukosaminsulfat är hos människor 44 %, mätt med AUC av globulinbunden

radioaktivitet. Skillnaden på 45 % beror troligen på förstapassagemetabolismen i levern. Efter upprepade, oralt intagna doser av 1 500 mg glukosaminsulfat var den högsta jämviktskoncentrationen i plasma ($C_{max, ss}$) i genomsnitt $1\,602 \pm 426$ ng/ml under 1,5–4 timmar (median: 3 timmar; t_{max}) hos friska volontärer i fastande tillstånd. Vid jämviktskoncentration var plasmakoncentrationen/arean under kurvan (AUC) $14\,564 \pm 4\,138$ ng.h/ml.

Det är inte känt om måltider har en signifikant effekt på biotillgängligheten av oralt intaget glukosamin. Farmakokinetiken för glukosamin är linjär vid upprepade doser från 750 till 1 500 mg en gång dagligen. Det finns en avvikelser i lineariteten vid en dos på 3 000 mg på grund av lägre biotillgänglighet. Hos människan har kön inte påvisats påverka absorptionen av glukosamin eller dess biotillgänglighet. Farmakokinetiken för glukosamin var likartad hos friska försökspersoner och patienter med artros i knät.

Distribution

Oralt intaget ^{14}C -märkt glukosamin har observerats hos olika patienter i varierande koncentrationer i det extravaskulära utrymmet, såsom i synovialvätskan. Glukosamin binder inte till plasmaproteiner.

Metabolism

Glukosamin metaboliseras huvudsakligen via hexosamin och är oberoende av cytokromenzymssystemet. Kristallint glukosaminsulfat varken hämmar eller inducerar humana CYP450-isozymer.

Utsöndring

Den terminala halveringstiden för plasmaelimination för glukosamin hos människor uppskattas till 15 timmar. Cirka 70 % av oralt intaget glukosaminsulfat utsöndras som CO_2 i luften med utandningsluften. 10 ± 9 % av den intagna dosen utsöndras i njurarna och 11 % i avföringen. Efter oralt intag utsöndras sannolikt de andra radioaktiva fraktionerna i urinen. Efter oralt intag är cirka 10 % av mängden i avföringen oabsorberad glukosamin som har passerat oförändrad genom mag-tarmkanalen.

Specifika grupper

Nedsatt njur- eller leverfunktion

Ingen dosjustering krävs hos patienter med nedsatt njur- eller leverfunktion (se även avsnitt 4.4).

Barn och ungdomar

Farmakokinetiken för glukosamin hos barn och ungdomar har inte studerats.

Äldre patienter

Ingen dosjustering krävs för äldre patienter.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Gängse studier avseende farmakologisk säkerhet, toxicitet vid upprepade dosering, gentoxicitet, karcinogenicitet, reproduktions- och utvecklingstoxicitet visade inte några särskilda risker för människa.

Resultat från *in vitro*- och *in vivo*-studier på djur har visat att intravenös administrering av glukosamin i suprafarmakologiska koncentrationer minskar insulinsekretionen, troligen via glukokinashämning i betacellerna, och inducerar insulinresistens i perifer vävnad. Relevansen för människa är inte entydig.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Mikrokristallin cellulosa

Povidon K 25

Kroskarmellosnatrium

Makrogol 6000

Magnesiumstearat

Talk

Metakrylsyrepolymerer, typ A

Titandioxid (E171)
Ammoniametakrylsyrepolymerer, typ A
Glyceroltriacetat

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25 °C.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

60 eller 180 tabletter i PE-burkar förpackade i en låda.
Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Inga speciella krav.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Meda Oy
Vaisalavägen 4
02130 Esbo

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

21203

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 2.6.2006
Datum för den senaste förnyelsen: 22.2.2011

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

15.2.2021