

## SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

### 1. IME LEKA

Dona<sup>®</sup>, 1500 mg, prašak za oralni rastvor

INN: glukozamin

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna kesica sadrži:

Glukozamin-sulfat, natrijum-hlorid	1884 mg
što odgovara: glukozamin- sulfata	1500 mg
natrijum-hlorida	384 mg

Pomoćne supstance sa potvrđenim dejstvom:

Jedna kesica sadrži 2,5 mg aspartama (E 951), 151 mg natrijuma i 2028,5 mg sorbitola (E 420).

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Prašak za oralni rastvor.

Beli, kristalni prašak, bez mirisa.

### 4. KLINIČKI PODACI

#### 4.1. Terapijske indikacije

Ublažavanje simptoma kod blagog do umerenog osteoartritisisa kolena.

#### 4.2. Doziranje i način primene

Sadržaj jedne kesice, (rastvoren u čaši vode), treba uzimati jednom dnevno, najbolje uz obrok.

Efikasnost leka potvrđena je u ključnim kliničkim studijama za period do 3 meseca, sa dokazanim rezidualnim efektom koji je trajao još 2 meseca po prestanku uzimanja leka. Bezbednost i efikasnost leka potvrđene su, takođe, u ključnim studijama za period do tri godine. Kontinuirana upotreba duža od tri godine se ne preporučuje, pošto bezbednost leka nije dokazana za period duži od 3 godine.

Glukozamin nije indikovano za lečenje akutnih bolnih simptoma. Ublažavanje simptoma (naročito bola) očekuje se tek nakon nekoliko nedelja terapije, a u nekim slučajevima i duže. Ukoliko ne dođe do smirivanja simptoma nakon 2 do 3 meseca lečenja, potrebno je ponovo razmotriti opravdanost terapije glukozaminom.

Pacijenti treba da potraže savet lekara ako se simptomi pogoršaju nakon početka terapije glukozaminom.

#### *Stariji pacijenti*

Nisu sprovedene posebne kliničke studije na starijim pacijentima, ali prema dosadašnjem kliničkom iskustvu, smatra se da nije potrebno posebno prilagođavati dozu kada se lek primenjuje kod inače zdravih starijih pacijenata.

### ***Pacijenti sa oštećenom funkcijom bubrega i/ili jetre***

Za pacijente sa oštećenom funkcijom bubrega i/ili jetre ne mogu se dati preporuke za doziranje, pošto nisu sprovedene kliničke studije u ovim populacijama pacijenata (videti i odeljak 4.4.).

### ***Deca i adolescenti***

Glukozamin se ne sme koristiti kod dece i adolescenata mlađih od 18 godina.

### **4.3. Kontraindikacije**

Preosetljivost na glukozamin ili na bilo koju od pomoćnih supstanci u odeljku 6.1.

Ne preporučuje se primena leka Dona kod pacijenata koji su alergični na školjke, pošto se aktivna supstanca dobija iz školjki.

### **4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka**

Treba isključiti prisustvo drugih bolesti zglobova koje zahtevaju drugačiju terapiju.

Opisano je pogoršanje simptoma astme nakon uvođenja glukozamina. Zbog toga, pacijenti sa astmom koji započinju terapiju glukozaminom treba da budu svesni potencijalnog pogoršanja simptoma astme.

Preporučuje se oprez kod pacijenata sa smanjenom tolerancijom na glukozu. Može biti potrebno češće praćenje koncentracije šećera u krvi i gde je neophodno nivoa insulina kod dijabetičara na početku terapije i periodično tokom terapije.

Nema posebnih studija koje su izvedene na pacijentima sa bubrežnom ili hepatičnom insuficijencijom.

Toksikološki i farmakokinetički profil leka ne ukazuje na ograničenja primene kod ovih pacijenata.

Međutim, pacijente sa teškom hepatičnom ili bubrežnom insuficijencijom treba pažljivo pratiti.

Pacijenti sa povišenim nivoima holesterola u krvi treba da se konsultuju sa svojim lekarom ili farmaceutom pre uzimanja ovog leka.

Ne preporučuje se upotreba glukozamina kod dece i adolescenata ispod 18 godina jer nisu utvrđeni efikasnost i bezbednost.

Ako se pojave neobični znaci ili simptomi ili se pojave bilo kakve promene u uobičajenim simptomima, savetuje se da se pacijent odmah konsultuje sa svojim lekarom.

Prašak za oralni rastvor sadrži sorbitol. Pacijenti sa retkim naslednim oboljenjem intolerancije na fruktozu ne smeju koristiti ovaj lek.

Pojedinačna doza ovog leka sadrži 151 mg natrijuma (u dnevnoj dozi od 1500 mg). Savetuje se poseban oprez prilikom upotrebe kod pacijenata koji su na dijeti u kojoj se kontroliše unos natrijuma.

Prašak za oralni rastvor sadrži aspartam koji je izvor fenilalanina. Može biti štetan za osobe sa fenilketonurijom.

### **4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija**

Nisu sprovedene specifične studije interakcije ovog leka sa drugim lekovima, međutim, fizičko-hemijske i farmakokinetičke osobine glukozamin-sulfata ukazuju na slab potencijal za interakcije. U jednoj studiji, utvrđeno je da glukozamin ne inhibiše aktivnost sledećih humanih CYP450 enzima: CYP1A2, CYP2E1, CYP2C19, CYP2C9, CYP2D6, CYP3A4, testirano formiranjem metabolita iz odabranih supstrata za svaki od testiranih CYP enzima.

Glukozamin-sulfat ne konkuriše za mehanizme resorpcije, i posle resorpcije, ne vezuje se za proteine plazme. Kao endogena supstanca inkorporira se u proteoglikane ili se razgrađuje nezavisno od enzima citohroma, pa je malo verovatno da može stupiti u interakciju sa drugim lekovima.

Međutim, prijavljeno je pojačano dejstvo kumarinskih antikoagulanasa u periodu istovremenog lečenja glukozamin-sulfatom. Prema tome, kod ovih pacijenata treba brižljivo pratiti parametre koagulacije na početku i na kraju terapije glukozaminom

Oralna upotreba glukozamin-sulfata može da pojača gastrointestinalnu resorpciju tetraciklina ali klinički značaj ove interakcije je ograničen.

Steroidni ili nesteroidni analgetici ili antinflamatorni lekovi mogu da se primenjuju zajedno sa glukozamin-sulfatom.

Lekovi iz grupe analgetika i NSAID mogu se istovremeno koristiti sa glukozamin-sulfatom, bilo za brzo ublažavanje bolova tokom razbuktavanja bolesti ili na početku lečenja s obzirom na to da dejstvo glukozamin-sulfata na simptome bolesti može biti odloženo za 1-2 nedelje.

Postoje ograničeni podaci o mogućim interakcijama lekova sa glukozaminom, ali su prijavljene povećane vrednosti INR sa oralnim antagonistima vitamina K. Pacijente na terapiji oralnim antagonistima vitamina K treba pažljivo pratiti tokom početka ili završetka terapije glukozaminom.

#### **4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje**

##### Trudnoća

Nema podataka o primeni glukozamina kod trudnica. Studije na životinjama ne pružaju dovoljno podataka. Glukozamin ne treba upotrebljavati tokom trudnoće.

##### Dojenje

Nema dovoljno podataka o izlučivanju glukozamina u majčino mleko. Upotreba glukozamina tokom dojenja se ne preporučuje jer nema dovoljno podataka o bezbednosti za novorođenče.

#### **4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama**

Ne postoje studije o uticaju na sposobnost upravljanja motornim vozilima i rukovanje mašinama. Nisu poznata bilo kakva dejstva na CNS ili motorički sistem koja mogu smanjiti sposobnost upravljanja motornim vozilom ili rukovanja mašinama. Međutim, savetuje se oprez ukoliko se jave glavobolja, pospanost, zamor, vrtoglavica ili poremećaji vida (videti odeljak 4.8).

#### **4.8. Neželjena dejstva**

Neželjena dejstva su navedena prema sledećim kategorijama učestalosti:

Veoma često ( $\geq 1/10$ )

Često ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ )

Povremeno ( $\geq 1/1000$  do  $\leq 1/100$ )

Retko ( $\geq 1/10000$  do  $< 1/1000$ )

Veoma retko ( $< 1/10000$ )

Nepoznato ( Ne može se proceniti na osnovu dostupnih podataka)

Uočena su sledeća neželjena dejstva, dok učestalost neželjenih dejstava nije poznata:

Najčešća neželjena dejstva, povezana sa oralnom primenom, su mučnina, abdominalni bol, dispepsija, meteorizam, opstipacija i dijareja. Prijavljena neželjena dejstva su obično blaga i prolazna.

U tabeli koja sledi, neželjena dejstva grupisana su na osnovu „Međunarodno prihvaćenog reda važnosti” Klase sistema organa (SOC) MeDRA klasifikacije. U svakoj SOC, neželjena dejstva klasifikovana su prema učestalosti javljanja. U svakoj učestalosti javljanja, neželjena dejstva prijavljena su prema opadajućem stepenu težine.

Klasa sistema organa	Česta ( $\geq 1/100$ do $\leq 1/10$ )	Povremena ( $\geq 1/1000$ do $\leq$ 1/100)	Nepoznato*
Imunološki poremećaji			Alergijske reakcije** (Reakcije preosetljivosti)
Poremećaji metabolizma i ishrane			Neadekvatna kontrola dijabetesa melitusa
Psihijatrijski poremećaji			Insomnija
Poremećaji nervnog sistema	Glavobolja Pospanost		Vrtoglavica
Poremećaji oka			Poremećaji vida
Kardiološki poremećaji			Srčane aritmije kao što je tahikardija
Vaskularni poremećaji		Crvenilo lica	
Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji			Astma/ Pogoršanje astme
Gastrointestinalni poremećaji	Dijareja, Opstipacija Mučnina Meteorizam  Abdominalni bol Dispepsija		Povraćanje
Hepatobilijarni poremećaji			Povećanje enzima jetre i žutica***
Poremećaji kože i potkožnog tkiva		Eritem Pruritus Osip	Angioedem Urtikarija
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene	Zamor		Edem/ Periferni edem
Laboratorijska ispitivanja			Porast enzima jetre Porast nivoa glukoze u krvi Povećanje krvnog pritiska Fluktucija internacionalnog normalizovanog odnosa (INR)

\*Učestalost ne može da se proceni na osnovu raspoloživih podataka

\*\* Predisponirani pacijenti mogu razviti teške alergijske reakcije na glukozamin.

\*\*\*Prijavljeni su slučajevi povećanja enzima jetre i žutica, ali povezanost sa lekom Dona nije ustanovljena.

Prijavljeni su slučajevi hiperholesterolemije, ali uzročno-posledična veza nije dokazana.

#### Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije  
Nacionalni centar za farmakovigilancu  
Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd  
Republika Srbija  
fax: +381 (0)11 39 51 131  
website: [www.alims.gov.rs](http://www.alims.gov.rs)  
e-mail: [nezeljene.reakcije@alims.gov.rs](mailto:nezeljene.reakcije@alims.gov.rs)

#### **4.9. Predoziranje**

Nisu poznati slučajevi slučajnog ili namernog predoziranja. Studije akutne i hronične toksičnosti na životinjama pokazale su da se toksična dejstva i simptomi ne javljaju često pri dozama do 200 puta većim od terapijske doze.

Međutim, ukoliko ipak dođe do predoziranja, treba prekinuti terapiju, i preduzeti odgovarajuće simptomatske standardne supurativne mere, tj. treba da se povrati hidroelektrolitna ravnoteža.

### **5. FARMAKOLOŠKI PODACI**

#### **5.1. Farmakodinamski podaci**

**Farmakoterapijska grupa:** Antiinflamatorni i antireumatski proizvodi, ostali nesteroidni antiinflamatorni i antireumatski lekovi

**ATC šifra:** M01AX05

#### Mehanizam dejstva

Glukozamin-sulfat je sulfatna so endogenog amino-monosaharida glukozamina koji je fiziološki prisutan u organizmu i koji je supstrat izbora za sintezu glikozaminoglikana i proteoglikana u matriksu hrskavice i sinovijalnoj tečnosti.

Glukozamin-sulfat stimuliše sintezu glikozaminoglikana i na taj način i sintezu proteoglikana zglobne hrskavice.

#### Farmakodinamsko dejstvo

Glukozamin-sulfat ima anaboličke i antikataboličke efekte na metabolizam hrskavice.

Novije studije ukazuju da glukozamin-sulfat smanjuje efekte posredovane IL-1  $\beta$  i na taj način inhibira niz događaja koji vode do inflamacije zgloba i oštećenja hrskavice, kao što su sinteza metaloproteaza, ciklooksigenaza-2 i proteina ekstracelularnog matriksa koji nisu prisutni u normalnoj hrskavici, oslobađanje azotnog oksida i prostaglandina E2, inhibiciju proliferacije hondrocita i indukciju ćelijske smrti. Za razliku od NSAID-a, glukozamin ne inhibira direktno ciklooksigenaznu aktivnost.

#### Klinička efikasnost i bezbednost

Bezbednost i efikasnost glukozamin-sulfata su potvrđene kliničkim studijama u lečenju do 3 godine.

Kratkoročne i srednje duge kliničke studije pokazale su da je efikasnost glukozamin-sulfata na simptome osteoartritisa vidljiva već nakon 2-3 nedelje od početka primene leka. S druge strane, za razliku od NSAIL, glukozamin-sulfat pokazuje trajanje efekta od 6 meseci do 3 godine.

Kliničke studije svakodnevne kontinuirane upotrebe kristalnog glukozamin-sulfata do 3 godine pokazale su progresivno poboljšanje simptoma i odlaganje strukturnih oštećenja zgloba, što je i radiografski potvrđeno.

Glukozamin-sulfat je pokazao dobru podnošljivost tokom kratkoročnog i dugoročnog lečenja.

## 5.2. Farmakokinetički podaci

### Resorpcija

Nakon oralne primene, glukozamin se brzo i gotovo u potpunosti (približno 90%) sistemski resorbuje, kod zdravih dobrovoljaca. Apsolutna bioraspoloživost glukozamina kod čoveka nakon oralne primene glukozamin-sulfata iznosila je 44%, zbog efekta prvog prolaza kroz jetru. Nije poznato da li obroci mogu značajno da utiču na bioraspoloživost oralno primenjenog leka. Farmakokinetika glukozamina je linearna nakon ponovljenog doziranja jedanput dnevno u doznom intervalu 750-1500 mg, sa odstupanjem od linearnosti pri dozi od 3000 mg usled lošije bioraspoloživosti. Nisu uočene razlike u polovima u odnosu na resorpciju i bioraspoloživost glukozamina kod ljudi. Farmakokinetika glukozamina je bila slična kod zdravih dobrovoljaca i pacijenata sa osteoartritisom kolena.

### Distribucija

Nakon oralne resorpcije, glukozamin se značajno distribuira u ekstravaskularne prostore uključujući sinovijalnu tečnost. Glukozamin se ne vezuje za proteine plazme.

Zbog toga je malo verovatno da glukozamin može da dovede do interakcije pri istovremenoj upotrebi sa drugim lekovima koji se u visokom stepenu vezuju za proteine plazme.

### Metabolizam

Metabolički profil glukozamina nije proučavan u studijama jer je lek i endogena supstanca i koristi se kao gradivna komponenta u biosintezi sastavnih delova zglobne hrskavice. Glukozamin se uglavnom metaboliše heksozaminskim putem, nezavisno od citohromskog enzimskog sistema.

Kristalni glukozamin-sulfat se ne ponaša ni kao inhibitor, niti kao induktor humanih CYP450 izoenzima. Ne očekuje se klinički značajan uticaj na inhibiciju i/ili indukciju metabolizma glukozamin-sulfata i istovremeno primenjenih lekova koji su supstrati humanih CYP450 izoenzima.

### Eliminacija

Poluvreme eliminacije glukozamina iz plazme čoveka procenjeno je na 15 sati.

Nakon oralne primene glukozamina obeleženog sa <sup>14</sup>C kod ljudi, izlučivanje radiokativnosti urinom iznosilo je 10±9% primenjene doze, a fecesom 11,3±0,1%. Prosečno izlučivanje nepromenjenog glukozamina urinom nakon oralne primene kod čoveka bilo je nisko, približno 1% od primenjene doze, što pokazuje da bubreg i jetra značajno ne doprinose eliminaciji glukozamina i/ili njegovih metabolita i/ili njegovih degradacionih produkata.

### Posebne populacije

#### Oštećenje funkcije bubrega i jetre

Studije na pacijentima sa oštećenjem funkcije bubrega smatrane su irelevantnim zbog ograničenog doprinosa bubrega u eliminaciji glukozamina. Slično tome, studije na subjektima sa insuficijencijom jetre nisu sprovedene jer se glukozamin metaboliše kao endogena supstanca. Nije potrebno podešavanje doze kod pacijenata sa renalnom i hepatičnom insuficijencijom.

Deca i adolescenti

Farmakokinetika glukozamina nije ispitivana na deci i adolescentima.

Stariji pacijenti

Farmakokinetičke studije nisu sprovedene posebno za stariju populaciju, ali su u kliničke studije za ispitivanje efikasnosti i bezbednosti većinom uključivani stariji pacijenti. Podešavanje doze nije potrebno.

### **5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka**

Pretklinički podaci dobijeni na osnovu konvencionalnih studija toksičnosti pojedinačne i ponovljenih doza i genotoksičnosti, ne ukazuju na posebne rizike pri primeni leka kod ljudi.

U pretkliničkim studijama na životinjama, nisu uočena neželjena dejstva na fertilitet, embriofetalni razvoj i postnatalni razvoj. Zabeleženi su slučajevi toksičnosti za majku (smrt zbog krvarenja iz želuca) i fetalna toksičnost (povećana resorpcija) ali samo pri dozama koje se smatraju dovoljno velikim u odnosu na maksimalne doze kod ljudi, što ukazuje na mali značaj u kliničkoj upotrebi.

Rezultati pojedinih in vitro i in vivo studija na životinjama su pokazali da i.v. infuzija glukozamina u suprafarmakološkim koncentracijama smanjuje sekreciju insulina, verovatno inhibicijom glukokinaze u beta ćelijama, i indukuje insulinsku rezistenciju u perifernim tkivima. Značaj ovoga nalaza za ljude je nejasan.

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1. Lista pomoćnih supstanci**

Aspartam (E 951);

Makrogol 4000;

Limunska kiselina, bezvodna;

Sorbitol (E 420).

### **6.2. Inkompatibilnost**

Ne postoje podaci o mogućim inkompatibilnostima.

### **6.3. Rok upotrebe**

3 godine.

*Rok upotrebe nakon rekonstitucije:* rastvor upotrebiti odmah.

### **6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju**

Čuvati na temperaturi do 30°C u originalnom pakovanju.

Za uslove čuvanja nakon rekonstitucije leka, videti odeljak 6.3.

### **6.5. Priroda i sadržaj pakovanja**

*Dona, prašak za oralni rastvor, 4x1500mg:*

Unutrašnje pakovanje je kesica sačinjena od tri sloja materijala: papira, aluminijuma i polietilena, koja sadrži 1500 mg praška za oralni rastvor.

Spoljašnje pakovanje leka je složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi 4 kesice praška za oralni rastvor (ukupno 4 x 1500 mg) i Uputstvo za lek.

*Dona, prašak za oralni rastvor, 20x1500 mg:*

Unutrašnje pakovanje je kesica sačinjena od od tri sloja materijala: papira, aluminijuma i polietilena, koja sadrži 1500 mg praška za oralni rastvor.

Spoljašnje pakovanje leka je složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi 20 kesica praška za oralni rastvor (ukupno 20x1500 mg) i Uputstvo za lek.

#### **6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)**

Svu neiskorišćenu količinu leka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti, u skladu sa važećim propisima.

#### **7. NOSILAC DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET**

PREDSTAVNIŠTVO BGP PRODUCTS SWITZERLAND GMBH  
BEOGRAD-NOVI BEOGRAD  
Bulevar Mihajla Pupina 115a, Beograd-Novi Beograd

#### **8. BROJ(EVI) DOZVOLE(A) ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET**

Broj poslednje obnove dozvole:

Dona, prašak za oralni rastvor, 4x1500 mg: 515-01-01316-18-001

Dona, prašak za oralni rastvor, 20x1500mg: 515-01-01319-18-001

#### **9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET**

Dona, prašak za oralni rastvor, 4x1500 mg:

Datum prve dozvole: 31.07.2009.

Datum poslednje obnove dozvole: 14.02.2019.

Dona, prašak za oralni rastvor, 20x1500mg:

Datum prve dozvole : 05.05.2008.

Datum poslednje obnove dozvole: 14.02.2019.

#### **10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

Februar, 2019.