

DROGLICAN
VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Droglican 200 mg/250 mg kovat kapselit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kapseli sisältää 200 mg naudan rustosta valmistettua kondroitiinatriumsulfaatti ja 250 mg glukosamiinihydrokloridia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Kapseli, kova.

Kova gelatiinikapseli, koko 1, turkoosi. Kapselin sisältö: valkoinen tai lähes valkoinen jauhe.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Droglican-valmiste on tarkoitettu polven nivelrikon oireenmukaiseen hoitoon potilailla, joilla on keskivaikeaa tai vaikeaa kipua.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Aikuiset (myös iäkkäät):

Suosittelun annos on 2 kapselia 3 kertaa vuorokaudessa (1 200 mg/vuorokausi kondroitiinisulfaattia ja 1 500 mg/vuorokausi glukosamiinihydrokloridia) vähintään 6 kuukauden ajan.

Pediatriset potilaat

Valmistetta ei suositella käytettäväksi alle 18 vuoden ikäisten lasten hoitoon, koska tehoon ja turvallisuuteen liittyvät tiedot puuttuvat.

Munuaisten ja/tai maksan vajaatoiminta:

Annossuosituksia ei voida antaa potilaille, joiden munuaisten ja/tai maksan toiminta on heikentynyt, sillä tutkimuksia ei ole tehty.

Antotapa

Kapselit voidaan ottaa ennen ateriaa, aterian yhteydessä tai sen jälkeen. Jos jokin muu lääke on aikaisemmin aiheuttanut potilaalle vatsaärsytystä, lääke suositellaan otettavaksi aterian jälkeen.

Kapselit on nieltävä kokonaisina pureskelematta ja riittävän nestemäärän kera.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttaville aineille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Droglican-valmistetta ei saa antaa potilaille, jotka ovat allergisia äyriäisille, sillä yksi vaikuttavista aineista (glukosamiini) on peräisin äyriäisistä.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

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

Sydämen ja/tai munuaisten vajaatoiminta:

Hyvin harvoin (alle yhdellä 10 000:sta) on raportoitu turvotuksesta ja/tai nesteretentiosta kondroitiinisulfaattilla hoidetuilla potilailla. Tämä voi johtua kondroitiinisulfaatin osmoottisesta vaikutuksesta.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Yhteisvaikutustutkimuksia glukosamiinin ja kondroitiinin käytöstä ei ole tehty.

Rotilla kondroitiinisulfaattilla havaittiin lievä veren hyytymistä ehkäisevä vaikutus paljon suositeltua suuremmilla annoksilla (50 mg/kg/vrk vastaten 4 000 mg/vrk ihmisellä). Vaikutus on otettava huomioon, kun valmistetta käytetään yhdessä veren hyytymistä ehkäisevien lääkeaineiden kanssa (asetyyilisalisyylihappo, dipyridamoli, klopidogreeli, ditatsoli, triflusaali ja tiklopidiini). Tästä huolimatta veren hyytymistä ehkäisevää vaikutusta ei ole havaittu kliinisissä tutkimuksissa eikä myyntiluvan myöntämisen jälkeisissä kokemuksissa kondroitiinisulfaatin suositellulla annostuksella.

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.

Glukosamiini voi lisätä tetrasykliinien imeytymistä ja pitoisuutta seerumissa ja vähentää penisilliinin ja kloramfenikolin imeytymistä.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Ei ole olemassa tietoa kondroitiinisulfaatin ja glukosamiinin käytöstä raskaana oleville naisille. Eläinkokeista saadut tiedot eivät riitä määrittämään vaikutuksia raskauteen ja/tai alkion/sikiön kehitykseen tai postnataaliseen kehitykseen. Sen vuoksi valmistetta ei pidä käyttää raskauden aikana.

Imetys

Ei tiedetä, erittyvätkö kondroitiinisulfaatti tai glukosamiini ihmisen rintamaitoon. Tämän vuoksi, ja koska ei ole riittävästi turvallisuustietoja vaikutuksista vastasyntyneeseen, valmisteeseen käyttöä ei suositella rintaruokinnan aikana.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Valmisteeseen vaikuttamista ajokykyyn tai koneiden käyttöön ei ole tutkittu

Jos potilaalla ilmenee huimausta tai uneliaisuutta, auton ajamista ja koneiden käyttämistä on vältettävä.

4.8 Haittavaikutukset

Yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$); melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$); harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$); hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$); tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)

Kaksoissokkoutetussa, lumelääkekontrolloidussa ja aktiivikontrolloidussa Glucosamine/Chondroitin Arthritis Intervention Trial (GAIT) -monikeskustutkimuksessa 317 potilasta sai hoitoa kondroitiinisulfaatin ja glukosamiinihydrokloridin yhdistelmällä, ja suurin osa haittavaikutuksista oli lieviä ja ohimeneviä.

Vähintään kahdella tämän tutkimuksen potilaalla esiintyneet haittatapahtumat, joiden katsotaan vähintään mahdollisesti liittyvän **kondroitiinisulfaatin ja glukosamiinihydrokloridin yhdistelmään**, on lueteltu seuraavassa elinjärjestelmittäin. Jokaisessa yleisyysluokassa haittavaikutukset esitetään vakavuuden suhteen alenevassa järjestyksessä.

Tutkimukset

Harvinainen: maksaentsyymiarvojen suureneminen, poikkeavat virtsakokeiden tulokset

Infektiot

Harvinainen: ylähengitystieinfektio, virtsatieinfektio

Hermosto

Yleinen: päänsärky

Harvinainen: dysgeusia (makuhäiriöt)

Ruoansulatuselimistö

Yleinen: ripuli, pahoinvointi, dyspepsia, ilmavaivat

Harvinainen: ruokatorven refluksitauti, ylävatsan kipu, ummetus, vatsavaivat, vatsan pingottuminen

Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat

Harvinainen: väsymys

Luusto, lihakset ja sidekudos

Harvinainen: lihaskrampit, kipu raajassa

Kondroitiinisulfaatin valmisteyhteenvedoon sisältyvät haittatapahtumat on lueteltu seuraavassa elinjärjestelmittä in.

Immuunijärjestelmä

Hyvin harvinainen: yliherkkyys

Ruoansulatuselimistö

Harvinainen: pahoinvointi, ruoansulatuskanavan häiriö

Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat

Hyvin harvinainen: turvotus, nesteretentio

Glukosamiinihydrokloridin valmisteyhteenvedoon sisältyvät haittatapahtumat on lueteltu seuraavassa elinjärjestelmittä in.

Iho ja ihonalainen kudos

Melko harvinainen: ihottuma, kutina, punastelu

Tuntematon: angioödeema, urtikaria

Hermosto

Yleinen: päänsärky

Tuntematon: heitehuimaus

Ruoansulatuselimistö

Yleinen: pahoinvointi, vatsakipu, dyspepsia, ripuli, ummetus

Tuntematon: oksentelu

Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat

Tuntematon: turvotus, perifeerinen ödeema, väsymys

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

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Yliannostustapauksia ei ole raportoitu.

Tapaturmaisen tai tarkoituksellisen glukosamiinin yliannostuksen oireita ja merkkejä ovat muun muassa päänsärky, kiertohuimaus, sekavuus, artralgia, pahoinvointi, oksentelu ja ripuli.

Kliinisissä tutkimuksissa yhdellä viidesosalla nuorista terveistä tutkittavista oli päänsärkyä, kun heille annettiin enintään 30 g glukosamiinia infuusiona. Yhdestä yliannostustapauksesta raportoitiin 12-vuotiaalla naisella, joka otti suun kautta 28 g glukosamiinihydrokloridia. Hänelle kehittyi artralgiaa, oksentelua ja sekavuutta. Potilas toipui täysin.

Yliannostustapauksessa hoito on keskeytettävä ja on annettava hoitosuosituksen mukaisesti tarpeenmukaista elintoimintoja ylläpitävää tukihoitoa.

Akuuttia ja kroonista toksisuutta koskevien tutkimusten tulosten perusteella toksisia oireita ei ole odotettavissa edes suurilla annoksilla.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Muut spesifiset reumalääkkeet. ATC-koodi: M01CX.

Droglican koostuu kondroitiinisulfaatista, glykosaminoglykaaniryhmän polysakkaridista, ja glukosamiinista (glukosamiinihydrokloridina), luonnollisesta aminomonosakkaridista.

Kondroitiinisulfaatti on merkittävä ruston ainesosa, ja se sitoutuu endogeenisiin proteiineihin muodostaen proteoglykaaneja, joihin ruston mekaaniset ja elastiset ominaisuudet perustuvat. Kondroitiinisulfaatin terapeuttinen vaikutus nivelrikkopotilailla perustuu moniin eri tekijöihin: anti-inflammatoriseen vaikutukseen (välittyy interleukiini-1-beetan, matriksin metalloproteiinaasi 3:n [MMP-3] ja prostaglandiini E2:n eston kautta); proteoglykaanin ja hyaluronihapon synteessin stimulaatioon; ruston proteolyyttisten entsyymien (ml. kollageenaasi, elastaasi, proteoglykanaasi, fosfolipaasi A₂, N-asetyyli-glukosaminidaasi ym.) estoon; ja joihinkin kroonisiin inflammatorisiin prosesseihin liittyvän tumatekijän κB (NF-κB) tumaan siirtymiseen.

Glukosamiini on endogeeninen aine, rustomatriksin polysakkaridiketjujen sekä nivelnesteen glykosaminoglykaanien ainesosa. *In vitro*- ja *in vivo* -tutkimukset ovat antaneet näyttöä siitä, että glukosamiini stimuloi glykosaminoglykaanien ja proteoglykaanien fysiologista synteesiä

kondrosyyteissä sekä hyaluronihapon synteesiä synoviosyyteissä. Myöhemmät tutkimukset ovat paljastaneet, että glukosamiini saattaa estää superoksidiradikaalien synteesiä ja lysosomaalisten entsyymien sekä rustoa tuhoavien entsyymien, kuten kollageenaasin ja fosfolipaasi A2:n, aktiivisuutta.

In vitro -tutkimukset ovat osoittaneet, että kondroitiinisulfaatti ja glukosamiini edistävät uuden ruston muodostumista stimuloimalla sekä kollageenin että proteoglykaanien synteesiä. Vaikutus on synerginen, kun molempia lääkkeitä annetaan yhdessä.

Kliininen teho ja turvallisuus

Kondroitiinisulfaatin ja glukosamiinin yhdistelmän vaikutuksia nivelrikkoon on arvioitu kliinisissä tutkimuksissa, ja tulokset ovat olleet oireiden suhteen myönteisiä. Alla on kuvattu tulokset merkittävimmistä kliinisistä tutkimuksista, joissa kumpaakin vaikuttavaa ainetta annettiin yhdessä.

Satunnaistetussa kaksoissokkoutetussa kliinisessä monikeskustutkimuksessa, jossa oli mukana 1 583 polven nivelrikosta kärsivää potilasta, selvitettiin viiden eri hoidon tehoa kivun vähentämisessä 6 kuukauden hoidon jälkeen. Hoidot olivat 500 mg glukosamiinia kolmesti vuorokaudessa, 400 mg kondroitiinisulfaattia kolmesti vuorokaudessa, 200 mg selekoksibia kerran vuorokaudessa, 500 mg glukosamiinia + 400 mg kondroitiinisulfaattia kolmesti vuorokaudessa sekä lumelääke. Tulokset osoittivat, että glukosamiini (64,0 %), kondroitiinisulfaatti (65,4 %) tai molempien hoitojen yhdistelmä (66,6 %) eivät vähentäneet kipua merkitsevästi lumelääkkeeseen verrattuna (60 %) tutkimuksen koko potilasjoukossa. Tilastollisen merkitsevyyden puutetta saattaa selittää se, että useimmilla potilailla oli lievää kipua lähtötilanteessa (mikä vaikeuttaa kivun vähentymisen arvioimista), ja se, että vaste lumelääkkeelle oli korkea (60 %) verrattuna odotettuun vasteeseen (35 %). Tästä huolimatta lähtöryhmien mukaisessa analyysissä, jossa arvioitiin keskivaikeasta tai vaikeasta kivusta kärsiviä potilaita, kondroitiinisulfaatin ja glukosamiinin yhdistelmähoito vähensi kipua merkitsevästi lumelääkkeeseen verrattuna (79,2 % vs. 54,3 %, $p = 0,002$) potilailla, joilla oli polven nivelrikko. Kondroitiinisulfaatilla hoidetussa ryhmässä havaittiin merkitsevä väheneminen nivelen turvotuksessa/effuusiassa verrattuna lumelääkeryhmään ($p = 0,01$).

Lisäksi keskivaikeasta tai vaikeasta kivusta kärsivien potilaiden hoito kondroitiinisulfaatin ja glukosamiinin yhdistelmällä sai myös aikaan tilastollisesti merkitsevää paranemista lumelääkkeeseen verrattuna useissa toissijaisissa lopputulostapahtumissa: kivun ja toimintakyvyn osa-alueiden pisteissä WOMAC-indeksissä (Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis), globaaleissa WOMAC-pisteissä ja 50 %:n väheneminen WOMAC-kipupisteissä ja OMERACT-OARSI-vastekriteereissä (Osteoarthritis Research Society International -järjestön kriteerit vasteen saamiselle nivelrikkoa koskevista kliinisistä tutkimuksista, Outcome Measures in Rheumatology Clinical Trials).

Monikeskuksinen, satunnaistettu, kaksoissokkoutettu kliininen tutkimus arvioi Droglican-valmisteen vaikutusta verrattuna selekoksibiiniin 606 potilaalla, joilla oli Kellgren ja Lawrence -luokituksen mukaan asteen 2–3 polven nivelrikko ja keskivaikeaa tai vaikeaa kipua (WOMAC-

indeksin kivun osa-alueen pisteet > 301). Tässä samanveroisuustutkimuksessa ($\Delta = 8$; $\sigma = 26$) ensisijainen tehon lopputulostapahtuma oli keskimääräinen lasku WOMAC-indeksin kivun osa-alueen pisteissä lähtötilanteesta 6 kuukauteen asti. Toissijaisia lopputulostapahtumia olivat WOMAC-pisteet toimintakyvyn ja jäykkyyden osa-alueissa, VAS-kipujana, nivelen turvotuksen/effuusion esiintyminen, kipulääkkeiden kulutus, OMERACT-OARSI-kriteerit (Outcome Measures in Rheumatology Clinical Trials, Osteoarthritis Research Society International) ja EuroQol-5D. Kuuden kuukauden kohdalla Droglican-hoitoa saaneilla potilailla oli 50,1 %:n lasku WOMAC-indeksin kivun osa-alueen pisteissä (185,8 [7,4] WPS) verrattuna 50,2 %:n laskuun (184,7 [7,6] WPS) selekoksibiryhmässä. Näiden kahden hoidon keskimääräinen ero oli 1,1 WOMAC-indeksin kivun osa-alueella, mikä on selvästi ennalta määriteltyjen samanveroisuuden rajojen sisällä. Molemmissa ryhmissä saatiin aikaan > 50 %:n lasku nivelen turvotuksessa; vastaava lasku todettiin effuusiassa. Kuuden kuukauden kohdalla OMERACT-OARSI-kriteerit täytti 79,7 % potilaista yhdistelmähoitoryhmässä ja 79,2 % selekoksibiryhmässä. Hoitojen välillä ei havaittu eroja toissijaisten lopputulostapahtumien suhteen.

5.2 Farmakokineetiikka

Yhdistelmähoito:

Yhdistelmähoidosta ei ole tehty farmakokineettisiä tutkimuksia.

Kondroitiinisulfaatti:

Imeytyminen

Useiden tutkimusten mukaan kondroitiinisulfaatin oraalisen annoksen hyötyosuus on 15–24 %. Imeytyneestä kondroitiinisulfaatista 10 % on kondroitiinisulfaattina ja 90 % depolymeroituna johdoksina, joilla on pienempi molekyylipaino, mikä on merkki maksan ensikierron metabolian vaikutuksesta. Oraalisen annoksen jälkeen kondroitiinisulfaatin huippupitoisuus veressä saavutetaan noin 4 tunnin kuluttua.

Jakautuminen

Veressä 85 % kondroitiinisulfaatista ja sen depolymeroituneista johdoksista on sitoutuneena useisiin plasman proteiineihin. Kondroitiinisulfaatin jakautumistilavuus on suhteellisen alhainen (noin 0,3 l/kg). Ihmisellä kondroitiinisulfaatti sitoutuu nivelkudokseen. Rotilla kondroitiinisulfaatti sitoutuu nivelkudoksen lisäksi ohutsuolen seinämiin, maksaan, aivoihin ja munuaisiin.

Metabolia tai biotransformaatio

Vähintään 90 % annetusta kondroitiinisulfaattiannoksesta metaboloituu ensin lysosomaalisten sulfataasien välityksellä ja depolymerisoituu sitten hyaluronidaasien, β -glukuronidaasien ja β -N-asetyyliheksosaminidaasien välityksellä. Maksa, munuaiset ja muut elimet osallistuvat kondroitiinisulfaatin depolymerisaatioon. Metabolisia interaktioita muiden lääkeaineiden kanssa ei ole kuvattu. Kondroitiinisulfaatti ei metaboloitu sytokromi P450 -entsyymien välityksellä.

Eliminaatio

Kondroitiinisulfaatin systeeminen puhdistuma on 30,5 ml/min tai 0,43 ml/min/kg. Puoliintumisaika on 5–15 tuntia tutkimuksesta riippuen. Kondroitiinisulfaatti ja sen depolymeroituneet johdannaiset erittyvät pääasiassa munuaisten kautta.

Lineaarisuus/ei-lineaarisuus

Kondroitiinisulfaatti noudattaa ensimmäisen asteen kinetiikkaa 3 000 mg:n kerta-annoksiin saakka. Toistuvat 800 mg:n annokset nivelrikkopotilaille eivät vaikuta kondroitiinisulfaatin kinetiikkaan.

Glukosamiini:

Kahta glukosamiinin suolaa, hydrokloridia ja sulfaattia, on käytetty hoitotarkoituksessa, ja ne katsotaan aiholääkkeiksi: molemmat suolat hajoavat täysin vatsassa, jossa ne muuttuvat glukosamiinin konjugaattimäkkeksi, ja voivat sen jälkeen imeytyä ohutsuolessa.

Imeytyminen

Oraalisen annoksen jälkeen noin 90 % annetusta glukosamiinisulfaatista imeytyy ruoansulatuskanavasta.

Jakautuminen, biotransformaatio

Tietoja ei ole saatavilla muista farmakokineettisistä muuttujista ihmisillä, mutta niitä on tutkittu kattavasti rotilla ja koirilla käyttämällä yhdenmukaisesti merkittyä ¹⁴C-glukosamiinia.

Vapaa ¹⁴C-glukosamiini häviää nopeasti plasmasta, ja samaan aikaan radioaktiivisuus kertyy plasman globuliineihin, maksaan ja munuaisiin sekä myös nivelkudokseen, jossa pitoisuudet ovat suuremmat kuin veressä.

Eliminaatio

Oraalisen annoksen jälkeen noin 5 % glukosamiinista erittyy virtsaan 48 tunnin kuluessa. Suurin osa oraalista glukosamiiniansiannoksesta metaboloituu kudoksissa ja poistuu hengityksen kautta hiilidioksidina.

Lineaarisuus/ei-lineaarisuus

Kun ¹⁴C-merkittyä glukosamiinisulfaattia annetaan toistuvasti päivittäin, lääkeaine saavuttaa vakaan pitoisuuden veressä kolmantena päivänä antamisen aloittamisesta, eikä pitoisuus enää kasva sen jälkeen.

Ihmistutkimukset

¹⁴C-glukosamiinisulfaatin farmakokinetiikkaa tutkittiin terveillä miespuolisilla vapaaehtoisilla, joille annettiin kerta-annos laskimoon, lihakseen tai suun kautta. Oraalisen annostelun jälkeen vapaata glukosamiinia ei ollut havaittavissa plasmassa. Plasman proteiineihin sitoutuneen radioaktiivisuuden farmakokinetiikka vastasi laskimoon ja lihakseen annostelun jälkeistä

farmakokinetiikkaa, mutta aineen pitoisuudet plasmassa olivat alhaisemmat kuin parenteraalisen annon jälkeen mitatut pitoisuudet, mikä todennäköisesti johtuu maksan ensikierron metabolian vaikutuksesta.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Seuraavien saatavilla olevien tutkimusten mukaan ei-kliinisten kondroitiinisulfaattilla ja glukosamiinilla tehtyjen tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille:

- Kondroitiinisulfaatin farmakologista turvallisuutta, toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta, mutageenisuutta, geenitoksisuutta sekä lisääntymis- ja kehitystoksisuutta koskevat konventionaaliset tutkimukset.
- Glukosamiinin farmakologista turvallisuutta, toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta ja geenitoksisuutta koskevat konventionaaliset tutkimukset.

In vitro- ja *in vivo* -eläintutkimuksissa on osoitettu glukosamiinin vähentävän insuliinin erittymistä ja lisäävän insuliiniresistenssiä, todennäköisesti estämällä beetasolun glukokinaasia. Tämän vaikutuksen kliinistä merkitystä ei tiedetä.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Magnesiumstearaatti. *Kapselin koostumus*: gelatiini, titaanidioksidi (E-171), indigokarmiini (E-132).

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

3 vuotta.

6.4 Säilytys

Säilytä alle 30 °C:n lämpötilassa. Säilytä alkuperäisessä pakkauksessa kosteudelta suojattuna.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauksen sisältö

Pahvipakkaus, joka sisältää 90 kovaa kapselia PVC/PVDC/alumiini-PVDC-läpipainopakkauksissa.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten määräysten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

LABORATORIO REIG JOFRE, S.A.

Gran Capitán, 10
08970 Sant Joan Despí (Barcelona)
Espanja

8. MYYNTILUVAN NUMERO

34954

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

20.11.2017

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

15.11.2022

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Droglican 200 mg/250 mg hårda kapslar

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En kapsel innehåller 200 mg kondroitinnatriumsulfat utvunnet ur brosk från nötkreatur samt 250 mg glukosaminhydroklorid.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Kapsel, hård.

Hård gelatinkapsel, storlek 1, turkos. Kapselinnehåll: vitt eller nästan vitt pulver.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Droglican är indikerat för symtomatisk behandling av knäledsartros hos patienter med medelsvår eller svår smärta.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Vuxna (även äldre):

Rekommenderad dos är 2 kapslar 3 gånger om dagen (1 200 mg kondroitinsulfat per dag och 1 500 mg glukosaminhydroklorid per dag) i minst 6 månader.

Pediatrik population

Läkemedlet rekommenderas inte för behandling av barn under 18 år, eftersom data om effekt och säkerhet saknas.

Nedsatt njur- och/eller leverfunktion:

Eftersom inga studier utförts på patienter med nedsatt njur- och/eller leverfunktion kan inga dosrekommendationer ges.

Administreringsätt

Kapslarna kan tas före, under eller efter en måltid. Om något annat läkemedel tidigare har orsakat magirritation hos patienten rekommenderas att läkemedlet tas efter en måltid.

Kapslarna ska sväljas hela med en tillräcklig mängd vätska och får inte tuggas.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot de aktiva substanserna eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Droglican får inte ges till patienter som är allergiska mot skaldjur, eftersom en av de aktiva substanserna (glukosamin) utvinns från skaldjur.

4.4 Varningar och försiktighet

Hos patienter med försämrad glukostolerans ska blodsockernivåerna och det eventuella insulinbehovet kontrolleras före behandlingsstart samt regelbundet under behandlingen.

Hjärtsvikt och/eller nedsatt njurfunktion

I mycket sällsynta fall (< 1/10 000) har ödem och/eller vätskeretention rapporterats hos patienter som behandlats med kondroitinsulfat. Detta kan bero på kondroitinsulfats osmotiska effekt.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Inga interaktionsstudier har utförts med glukosamin och kondroitin.

Hos råttor observerades en lindrig hämmande effekt på blodkoagulationen vid doser som var mycket högre än de rekommenderade (50 mg/kg/dag, motsvarande 4 000 mg/dag hos människa). Denna effekt ska beaktas vid samtidig användning av läkemedel som hämmar blodkoagulationen (acetylsalicylsyra, dipyridamol, klopidogrel, ditazol, triflusal och tiklopidin). Likväl har ingen hämmande effekt på blodkoagulationen observerats i kliniska studier eller efter godkännande för försäljning vid rekommenderade doser av kondroitinsulfat.

Det finns endast begränsade data om interaktioner med glukosamin, men förhöjningar av INR-värdena har observerats hos patienter som får orala K-vitaminantagonister. Patienter som behandlas med orala K-vitaminantagonister ska därför övervakas noga vid insättning eller utsättning av glukosaminbehandling.

Glukosamin kan öka absorptionen och serumkoncentrationen av tetracykliner samt minska absorptionen av penicillin och kloramfenikol.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Det finns inga data från användningen av kondroitinsulfat och glukosamin i gravida kvinnor. Data från djurstudier är inte tillräckliga för att fastställa effekter på graviditet och/eller embryo-/fosterutveckling eller postnatal utveckling. Därför ska preparatet inte användas under graviditet.

Amning

Det är okänt om kondroitinsulfat eller glukosamin utsöndras i bröstmjölk. Därför, och då det inte finns tillräckliga säkerhetsdata om effekterna på nyfödda barn, rekommenderas preparatet inte under amning.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Inga studier av läkemedlets effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner har utförts.

Patienter som upplever yrsel eller sömnhet ska undvika att köra bil och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$); mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$); sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$); mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$); ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

I den dubbelblinda, placebo- och aktivkontrollerade multicenterstudien *Glucosamine/Chondroitin Arthritis Intervention Trial* (GAIT) fick 317 patienter behandling med en kombination av kondroitinsulfat och glukosaminhydroklorid, och de flesta biverkningarna var lindriga och övergående.

Biverkningar som förekommit hos minst två patienter i denna studie och som åtminstone möjligtvis ansågs relaterade till **kombinationen av kondroitinsulfat och glukosaminhydroklorid** listas nedan enligt organsystemklass. Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad.

Undersökningar

Sällsynta: förhöjda leverenzymvärden, avvikande resultat i analyser av urinprov

Infektioner och infestationer

Sällsynta: övre luftvägsinfektion, urinvägsinfektion

Centrala och perifera nervsystemet

Vanliga: huvudvärk

Sällsynta: dysgeusi (smakstörningar)

Magtarmkanalen

Vanliga: diarré, illamående, dyspepsi, flatulens

Sällsynta: gastroesofageal refluxsjukdom, smärta i övre delen av buken, förstoppning, bukbesvär, buksvullnad

Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället

Sällsynta: trötthet

Muskuloskeletala systemet och bindväv

Sällsynta: muskelkramper, smärta i extremitet

Biverkningarna som anges i produktresumén för **kondroitinsulfat** listas nedan enligt organsystemklass.

Immunsystemet

Mycket sällsynta: överkänslighet

Magtarmkanalen

Sällsynta: illamående, gastrointestinala störningar

Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället

Mycket sällsynta: ödem, vätskeretention

Biverkningarna som anges i produktresumén för **glukosaminhydroklorid** listas nedan enligt organsystemklass.

Hud och subkutan vävnad

Mindre vanliga: utslag, pruritus, rodnad

Ingen känd frekvens: angioödem, urtikaria

Centrala och perifera nervsystemet

Vanliga: huvudvärk

Ingen känd frekvens: yrsel

Magtarmkanalen

Vanliga: illamående, buksmärta, dyspepsi, diarré, förstoppning

Ingen känd frekvens: kräkningar

Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället

Ingen känd frekvens: ödem, perifert ödem, trötthet

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 överdosering har rapporterats.

Symtom och tecken på oavsiktlig eller avsiktlig överdosering av glukosamin är bland annat huvudvärk, rotatorisk yrsel, förvirring, artralgi, illamående, kräkningar och diarré.

I kliniska studier fick en femtedel av de unga friska studiedeltagarna huvudvärk när de gavs högst 30 g glukosamin som en infusion. Ett fall av överdosering rapporterades hos en 12-årig flicka som tog 28 g glukosaminhydroklorid oralt. Hon utvecklade artralgi, kräkningar och förvirring. Patienten återhämtade sig helt.

Vid överdosering ska behandlingen avbrytas och nödvändig understödande behandling ges i enlighet med behandlingsrekommendationerna.

Baserat på resultat från studier av akut och kronisk toxicitet förväntas inga toxiska symtom ens vid höga doser.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: övriga specifika antireumatiska medel, ATC-kod: M01CX.

Droglican består av kondroitinsulfat, en polysackarid i glykosaminoglykangruppen, och glukosamin (som glukosaminhydroklorid), en naturlig aminomonosackarid.

Kondroitinsulfat är en betydande komponent i brosk, och det binder till endogena proteiner och bildar därigenom proteglykaner, som broskets mekaniska och elastiska egenskaper baserar sig på. Den terapeutiska effekten av kondroitinsulfat hos patienter med artros baserar sig på många olika faktorer: en anti-inflammatorisk effekt (medierad av hämning av interleukin-1-beta,

matrix-metalloproteinase 3 [MMP-3] och prostaglandin E₂); stimulering av syntes av proteoglykan och hyaluronsyra; hämning av broskets proteolytiska enzymer (bl.a. kollagenas, elastas, proteoglykanas, fosfolipas A₂, N-acetylglykosaminidas) och nukleär translokation av nukleärfaktor κB (NF-κB) som är involverad i vissa kroniska inflammatoriska processer.

Glukosamin är en endogen substans, en beståndsdel i polysackaridkedjorna i broskmatrix och i glukosaminoglykaner i synovialvätskan. *In vitro*- och *in vivo*-studier har visat att glukosamin stimulerar fysiologisk syntes av glukosaminoglykaner och proteoglykaner i kondrocyter samt syntes av hyaluronsyra i synoviocyter. Senare studier har avslöjat att glukosamin kan hämma syntesen av superoxidradikaler och aktiviteten hos lysosomala enzymer samt enzymer som skadar brosket, till exempel kollagenas och fosfolipas A₂.

In vitro-studier har visat att kondroitinsulfat och glukosamin främjar bildandet av nytt brosk genom att stimulera syntesen av både kollagen och proteoglykaner. Effekten är synergistisk när båda läkemedlen ges som en kombination.

Klinisk effekt och säkerhet

Effekterna av kombinationsbehandling med kondroitinsulfat och glukosamin på artros har utvärderats i kliniska studier, och resultaten har varit positiva vad symtomen beträffar. Nedan beskrivs resultaten från de mest betydelsefulla kliniska studierna där de båda aktiva substanserna gavs som en kombination.

I en randomiserad, dubbelblind klinisk multicenterstudie, där 1 583 patienter med knäledsartros deltog, undersöktes effekten av fem olika behandlingar avseende smärtlindring efter 6 månaders behandling. Behandlingsalternativen var 500 mg glukosamin 3 gånger om dagen, 400 mg kondroitinsulfat 3 gånger om dagen, 200 mg celecoxib 1 gång om dagen, 500 mg glukosamin + 400 mg kondroitinsulfat 3 gånger om dagen samt placebo. Resultaten visade att glukosamin (64,0 %), kondroitinsulfat (65,4 %) eller kombinationsbehandling med båda läkemedlen (66,6 %) inte signifikant minskade smärta jämfört med placebo (60 %) i den totala studiepopulationen. Avsaknaden av statistisk signifikans kan eventuellt förklaras med att de flesta patienterna hade lindrig smärta vid utgångsläget (vilket gör det svårt att urskilja en minskning av smärtan) och med att responsen på placebo var hög (60 %) jämfört med den förväntade responsen (35 %). I en *intention to treat*-analys, där man utvärderade patienter med medelsvår eller svår smärta, resulterade kombinationsbehandling med kondroitinsulfat och glukosamin likväl i en signifikant minskning av smärta jämfört med placebo (79,2 % jämfört med 54,3 %, $p = 0,002$) hos patienter med knäledsartros. I gruppen som fick behandling med kondroitinsulfat observerades en signifikant minskning av ledsvullnad/effusion jämfört med placebogruppen ($p = 0,01$).

Dessutom resulterade kombinationsbehandling med kondroitinsulfat och glukosamin hos patienter med medelsvår eller svår smärta också i statistiskt signifikanta förbättringar jämfört med placebo avseende flera sekundära utfall: poäng för delområdena smärta och funktionsförmåga enligt WOMAC-indexet (*Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis*), globala WOMAC-poäng och en 50 % minskning i WOMAC-smärtpoäng och OMERACT-OARSI-responskriterier (organisationen *Osteoarthritis Research Society International's* kriterier för respons i kliniska studier av artros, *Outcome Measures in Rheumatology Clinical Trials*).

I en randomiserad, dubbelblind klinisk multicenterstudie utvärderades effekten av Droglican jämfört med celecoxib hos 606 patienter med knäledsartros av grad 2–3 enligt Kellgren och Lawrence-klassificeringen och medelsvår eller svår smärta (smärtpoäng enligt WOMAC-index > 301). I denna *non-inferiority*-studie ($\Delta = 8$; $\sigma = 26$) var det primära effektmåttet den genomsnittliga minskningen av smärtpoäng enligt WOMAC-index från utgångsläget fram till 6 månader. Sekundära utfall var WOMAC-poäng avseende funktionsförmåga och stelhet, smärta på en visuell analog skala (VAS), förekomst av ledsvullnad/effusion, åtgång av smärtstillande medel, OMERACT-OARSI-kriterier (*Outcome Measures in Rheumatology*

Clinical Trials, Osteoarthritis Research Society International) och EuroQol-5D. Vid 6 månader uppvisade patienter som fått behandling med Droglican en 50,1 % minskning i WOMAC-poäng avseende smärta (185,8 [7,4] WPS) jämfört med en 50,2 % minskning (184,7 [7,6] WPS) i celecoxibgruppen. Den genomsnittliga skillnaden mellan dessa två behandlingar var 1,1 enligt WOMAC-indexet avseende smärta, vilket är klart inom de på förhand fastställda non-inferioritetsgränserna. I båda grupperna uppnåddes en > 50 % minskning av ledsvullnad, och en motsvarande minskning sågs beträffande effusion. Vid 6 månader uppfylldes OMERACT-OARSI-kriterierna av 79,7 % av patienterna i gruppen som fick kombinationsbehandling och av 79,2 % av patienterna i celecoxibgruppen. Inga skillnader mellan behandlingarna observerades beträffande de sekundära utfallen.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Kombinationsbehandling:

Inga farmakokinetiska studier har gjorts med kombinationsbehandlingen.

Kondroitinsulfat:

Absorption

Enligt flera studier är biotillgängligheten av oralt administrerat kondroitinsulfat 15–24 %. Av absorberat kondroitinsulfat förekommer 10 % som ometaboliserat kondroitinsulfat och 90 % som depolymeriserade derivat med lägre molekylvikt, vilket är ett tecken på effekten av förstapassagemetabolism i levern. Den maximala koncentrationen av kondroitinsulfat i blodet uppnås cirka 4 timmar efter en oral dos.

Distribution

85 % av kondroitinsulfat och dess depolymeriserade derivat i blodet är bundet till flera plasma-proteiner. Kondroitinsulfats distributionsvolym är relativt liten (cirka 0,3 l/kg). Hos människa binder kondroitinsulfat till ledvävnad. Hos råttor binder kondroitinsulfat utöver till ledvävnad också till tunntarmens väggar, lever, hjärna och njurar.

Metabolism

Minst 90 % av den administrerade kondroitinsulfatdosen metaboliseras först av lysosomala sulfataser och depolymeriseras sedan av hyaluronidaser, β -glukuronidaser och β -N-acetylhexosaminidaser. Lever, njurar och andra organ är involverade i depolymeriseringen av kondroitinsulfat. Metaboliska interaktioner med andra läkemedel har inte beskrivits. Kondroitinsulfat metaboliseras inte via cytokrom P450-enzym.

Eliminering

Systemisk clearance av kondroitinsulfat är 30,5 ml/min eller 0,43 ml/min/kg. Halveringstiden är 5–15 timmar beroende på studie. Kondroitinsulfat och dess depolymeriserade derivat utsöndras i huvudsak via njurarna.

Linjäritet/icke-linjäritet

Kondroitinsulfat följer första ordningens kinetik vid engångsdoser upp till 3 000 mg. Upprepade doser om 800 mg till patienter med artros påverkar inte kondroitinsulfats kinetik.

Glukosamin:

Två glukosaminsalter, hydroklorid och sulfat, har använts i terapeutiskt syfte och betraktas som prekursorer: båda salterna sönderfaller helt i magsäcken, där de omvandlas till konjugatbaser av glukosamin, varefter de kan absorberas i tunntarmen.

Absorption

Efter en oral dos absorberas cirka 90 % av administrerat glukosaminsulfat i magtarmkanalen.

Distribution, metabolism

Det finns inga tillgängliga data om andra farmakokinetiska parametrar hos människa, men de har studerats ingående hos råttor och hundar genom användning av enhetligt märkt ¹⁴C-glukosamin.

Fritt ¹⁴C-glukosamin försvinner snabbt från plasma, och samtidigt ansamlas radioaktiviteten i plasmaglobuliner, lever och njurar samt även i ledvävnad, där koncentrationerna är högre än i blodet.

Eliminering

Efter en oral dos utsöndras cirka 5 % av glukosaminet i urinen inom 48 timmar. Största delen av den oralt administrerade glukosamindosen metaboliseras i vävnaderna och elimineras via andningen som koldioxid.

Linjäritet/icke-linjäritet

När ¹⁴C-märkt glukosaminsulfat ges i upprepade dagliga doser uppnår läkemedlet *steady state*-koncentration i blodet på tredje dagen efter att administrationen inletts, och koncentrationen ökar inte längre efter detta.

Studier på människa

Farmakokinetiken av ¹⁴C-glukosaminsulfat undersöktes hos friska manliga frivilliga som gavs en intravenös, intramuskulär eller oral engångsdos. Efter oral administrering kunde inget fritt glukosamin detekteras i plasma. Farmakokinetiken för radioaktiviteten som var bunden till plasmaproteiner motsvarade farmakokinetiken efter intravenös och intramuskulär administrering, men ämnets koncentrationer i plasma var lägre än dem som uppmättes efter parenteral administrering, vilket sannolikt beror på effekten av förstapassagemetabolism i levern.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Icke-kliniska studier med kondroitinsulfat och glukosamin visade inte några särskilda risker för människa enligt följande tillgängliga studier:

- Gängse studier av kondroitinsulfat avseende säkerhetsfarmakologi, allmäntoxicitet, mutagenicitet, gentoxicitet samt reproduktionseffekter och effekter på utveckling.
- Gängse studier av glukosamin avseende säkerhetsfarmakologi, allmäntoxicitet och gentoxicitet.

Resultat från *in vitro*- och *in vivo*-djurstudier har visat att glukosamin minskar insulinsekretionen och ökar insulinresistensen, sannolikt genom att inhibera betacellens glukokinas. Den kliniska relevansen av denna effekt är okänd.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Magnesiumstearat. *Kapselsammansättning*: gelatin, titandioxid (E171), indigokarmin (E132).

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 30 °C. Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Kartong innehållande 90 hårda kapslar i PVC/PVDC/aluminium-PVDC-blister.

6.7 Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

LABORATORIO REIGJOFRE, S.A.
Gran Capitán, 10
08970 Sant Joan Despí (Barcelona)
Spanien

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

34954

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

20.11.2017

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

15.11.2022