

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Arthryl 1,5 g jauhe oraaliliuosta varten

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi annospussi sisältää 1884 mg kiteistä glukosamiinisulfaattia, vastaten 1500 mg glukosamiinisulfaattia.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan:

Yksi annospussi sisältää 384 mg natriumkloridia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Jauhe oraaliliuosta varten

Valmisteen kuvaus: Kermanvärisen, hajuton, suolanmakuinen jauhe.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Lievän tai keskivaikean polven nivelrikon oireiden lievittäminen.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Pussin sisältö liuotetaan lasilliseen vettä ja lääke otetaan kerran päivässä, 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 yliherkkyysreaktion glukosamiinista, ja astmaoireet saattavat pahentua.

Valmistetta ei suositella potilaille, joilla on fenyyliketonuria, sillä se sisältää fenyylialaniinilähteen (aspartaami, E951).

Jauhe oraaliliuosta varten sisältää sorbitolia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen fruktoosi-intoleranssi, ei pidä käyttää tätä lääkevalmistetta.

Valmisteen natriumpitoisuus (151 mg 1500 mg:n päiväannoksessa) tulee ottaa huomioon hoidettaessa potilaita, jotka noudattavat vähäsuolaista ruokavaliota.

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 imeytymismekanismista 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 tule 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 koneiden käyttökykyyn

Tutkimuksia valmisteen vaikutuksesta ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn 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
Psykkiset 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 kudος		Punoitus Kutina Ihottuma	Hiustenlähtö, angioedeema, nokkosihottuma
Yleisoireet ja			Edeema, perifeerinen edeema

antopaikassa todettavat haitat			
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-haitta-tasapainon 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

Tapaturmaisia tai tarkoituksellisia yliannostustapauksia ei ole tiedossa. Eläimillä suoritettujen akuuttien ja kroonisten toksisuuskokeiden osoittavat, että suurissakin yliannostustapauksissa toksiset vaikutukset ovat epätodennäköisiä jopa 200 kertaa terapeutista 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 nivelnesteiden glukosaminoglykaanien polysakkaridiketjujen normaalia rakennetta.

Farmakodynaamiset vaikutukset

Farmakologiset tutkimukset ovat osoittaneet, että eksogeeninen glukosamiini on ensisijainen ja välttämätön rustosoluissa tapahtuvan glukosaminoglykaanien ja proteoglykaanien synteesin substraatti, ja että se saattaa edistää näitä biosynteesisiä 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 nivelrikkoa 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 tulehduskipulääkitystä.

Glukosamiinisulfaatti, toisin kuin tulehduskipulääkkeet, 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 tulehduskipulääkkeet), ja se on turvallisempi.

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

5.2 Farmakokineetiikka

Imeytyminen

6 terveellä tutkittavalla suun kautta annetun ¹⁴C-merkityn glukosamiinin radioaktiivisuus imeytyi verenkiertoon nopeasti ja lähes täydellisesti (noin 90 %). Mitattavia pitoisuuksia vapaita 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±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 ± 4 138 ng.h/ml.

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

Jakautuminen

Suun kautta annettua ¹⁴C-merkittyä glukosamiinia on havaittu eri potilailta vaihtelevin pitoisuuksin suonenuloisissa 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.

Erityisryhmät

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 insuliinieritystä, luultavasti beetasoluissa olevan glukokinaasin eston ja perifeeristen kudosten insuliiniresistenssin induktion kautta. Tämän löydöksen merkityksestä ihmiselle ei ole selvyyttä.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Aspartaami
Makrogoli 4000
Sitruunahappo
Sorbitoli

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

3 vuotta

6.4 Säilytys

Huoneenlämpö (15 - 25 °C)

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

20, 30 ja 90 jauhepussia.
Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Pussin sisältö liuotetaan lasilliseen vettä ja otetaan kerran päivässä, mielellään aterian yhteydessä. Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Meda Oy
Vaisalantie 4
02130 Espoo

8. MYYNTILUVAN NUMERO

12599

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 25.8.1997
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 24.2.2009

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

14.2.2018