

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

ARTHRYL 1,5 g pulveris iekšķīgi lietojama šķīduma pagatavošanai

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katra paciņa satur kristālisko glikozamīna sulfātu (*Glucosamini sulfas*) 1884,0 mg, kas atbilst 1500 mg glikozamīna sulfāta un 384 mg nātrija hlorīda.

Palīgvielas: aspartāms, sorbīts.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt apakšpunktā 6.1.

3. ZĀĻU FORMA

Pulveris iekšķīgi lietojama šķīduma pagatavošanai.

Produkta apraksts: balts, kristālisks pulveris atsevišķas devas paciņā.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1 Terapeitiskās indikācijas

Viegli vai vidēji izteikta ceļa locītavas osteoartrīta simptomu atvieglošana.

4.2 Devas un lietošanas veids

Vienas paciņas saturu lieto perorāli vienreiz dienā, izšķīdinātu glāzē ūdens, ieteicams maltītes laikā.

Glikozamīna sulfāta drošība un efektivitāte līdz pat 3 gadus ilga ārstēšanas kursa laikā pierādīta klīniskajos pētījumos.

Bērniem un pusaudžiem

Nav veikti drošības un efektivitātes pētījumi bērniem un pusaudžiem jaunākiem par 18 gadiem, tāpēc Arthryl lietošana šajā vecuma grupā nav ieteicama (skatīt apakšpunktā 4.4).

Gados vecākiem pacientiem

Nav veikti pētījumi tieši vecāka gadagājuma pacientiem, bet klīniskā pieredze liecina, ka devas pielāgošana, ārstējot citādi veselus vecāka gadagājuma pacientus nav nepieciešama.

Pacienti ar traucētu nieru un/vai aknu funkciju

Nav iespējams sniegt devas rekomendāciju pacientiem ar traucētu nieru un/vai aknu funkciju, jo nav veikti attiecīgi pētījumi (skatīt apakšpunktā 4.4).

Glikozamīns nav indicēts akūtu sāpju simptomu ārstēšanai. Simptomu atvieglošana (īpaši sāpju atvieglošana) var nebūt pamanāma ātrāk kā pēc vairākām ārstēšanas nedēļām, bet dažos gadījumos arī ilgāk. Ja simptomu atvieglošanu nenovēro pēc 2-3 mēnešiem, jāpārvērtē turpmāka ārstēšana ar glikozamīnu.

4.3 Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret glikozamīna sulfātu un/vai jebkuru no palīgvielām.

ARTHYL nedrīkst lietot pacienti, kuriem ir alerģija pret vēžveidīgajiem, jo no vēžveidīgajiem tiek iegūta aktīvā viela.

ARTHYL satur aspartāmu un tādēļ tā pielietošana ir kontrindicēta pacientiem ar fenilketonūriju.

ARTHYL satur sorbītu. Pacienti ar retu iedzimtu fruktozes nepanesību nedrīkst lietot šīs zāles.

4.4 Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Jākonsultējas ar ārstu, lai izslēgtu tādas locītavu slimības esamību, kuras gadījumā vajadzētu apsvērt cita veida ārstēšanu.

Pacientiem ar traucētu glikozes toleranci pirms terapijas uzsākšanas un periodiski ārstēšanas laikā ieteicams kontrolēt glikozes koncentrāciju asinīs un, ja nepieciešams, lietot insulīnu.

Pacientiem ar zināmu kardiovaskulāras slimības riska faktoru ieteicams kontrolēt lipīdu koncentrāciju asinīs, jo dažos gadījumos ar glikozamīnu ārstētiem pacientiem novērota hiperholesterīnēmija.

Ir ziņots par astmas simptomu paasināšanos, kas sācies pēc glikozamīna terapijas sākuma (pēc glikozamīna lietošanas pārtraukšanas simptomi izzuda). Tādēļ pacienti, kuri slimo ar astmu un kuri sāk lietot glikozamīnu, jābrīdina par simptomu iespējamu pasliktināšanos.

Zāles satur 151 mg nātrija vienā devā. Tas jāievēro pacientiem ar kontrolētu nātrija diētu.

Plaši pieejamajā klīniskajā pieredzē netiek norādīts uz īpašiem brīdinājumiem un devas koriģēšanu.

Nav veikti speciāli pētījumi pacientiem ar nieru vai aknu mazspēju. Zāļu toksikoloģiskais un farmakokinētiskais profils nenosaka nekādus ierobežojumus šiem pacientiem. Tomēr, nozīmējot zāļu lietošanu pacientiem ar smagu nieru vai aknu mazspēju, ir jāatrodas ārsta uzraudzībā.

Nav veikti drošības un efektivitātes pētījumi bērniem un pusaudžiem jaunākiem par 18 gadiem, tāpēc jāizvairās no šo zāļu lietošanas šai pacientu grupai.

4.5 Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Nav veikti specifiski mijiedarbības pētījumi. Tomēr, ņemot vērā glikozamīna sulfāta fizikālķīmiskās un farmakokinētiskās īpašības, ir maz ticams, ka šīs zāles mijiedarbosies ar citām zālēm. Turklāt ir noteikts, ka glikozamīna sulfāts neinhibē un arī neinducē nevienu no galvenajiem cilvēka CYP450 enzīmiem. Patiesībā, šis savienojums nesacenšas par absorbēšanās mehānismu un pēc absorbēšanās nesaistās ar plazmas proteīniem, kamēr tā metabolīti iet bojā kā endogēna substance, kas apvienota proteoglikānos vai sadalījusies neatkarīgi no enzīmu citohromas sistēmas, un ir maz ticams, ka tas mijiedarbosies ar citām zālēm.

Dati par zāļu iespējamo mijiedarbību ar glikozamīnu ir ierobežoti, taču ziņots par paaugstinātu starptautisko standartizēto koeficientu (INR), lietojot kopā ar kumarīna tipa antikoagulantiem (varfarīnu un acenokumarolu). Tādēļ pacienti, kurus ārstē ar kumarīna tipa antikoagulantiem, sākot vai beidzot glikozamīna terapiju, rūpīgi jānovēro.

Vienlaicīga ārstēšana ar tetraciklīna grupas antibiotikām var pastiprināt tetraciklīnu uzsūkšanos un paaugstināt to koncentrāciju serumā, bet iespējams šīs mijiedarbības klīniskā nozīme ir ierobežota.

Analģētiķus un nesteroidos pretiekaisuma līdzekļus var lietot vienlaicīgi ar glikozamīnu, īpaši gadījumos, kad ir nepieciešams steidzams pretsāpju efekts, jo glikozamīna pretsāpju efekts var parādīties ar 4 nedēļu aizkavēšanos.

4.6 Grūtniecība un zīdīšanas periods

Grūtniecība

Nav pietiekamas informācijas par glikozamīna lietošanu grūtniecēm. Informācija, kas pieejama pētījumos ar dzīvniekiem, nav pietiekama. Tādēļ glikozamīnu nedrīkst lietot grūtniecības laikā.

Zīdīšanas periods

Nav pieejama informācija par glikozamīna izdalīšanos mātes pienā cilvēkam. Tādēļ zīdīšanas periodā glikozamīnu neiesaka lietot, jo nav informācijas par drošību zīdaiņim.

4.7 Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Nav zināms par nopietniem CNS vai motorās sistēmas traucējumiem, kas varētu ietekmēt spēju vadīt transportlīdzekļus vai apkalpot mehānismus. Tomēr, pētījumi par šo zāļu iedarbību uz spēju vadīt transportlīdzekļus vai apkalpot mehānismus nav veikti. Ieteicams ievērot piesardzību, ja tiek novērotas galvassāpes, miegainība, nogurums, reibonis vai redzes traucējumi.

4.8 Nevēlamās blakusparādības

Biežāk novērotās blakusparādības ir sāpes vēderā, flatulence, aizcietējums un caureja. Zemāk tabulā novērotās blakusparādības ir sagrupētas pēc MedDRA orgānu sistēmu klasifikācijas datubāzes. Katrā orgānu sistēmu klasē novērotās blakusparādības sagrupētas pēc to novērošanas biežuma. Katrā novērošanas biežuma grupā, blakusparādības sakārtotas vispirms minot smagāk un tad vieglāk izteiktās.

Orgānu sistēmu klase	Ļoti bieži ≥1/10	Bieži no ≥1/100 līdz <1/10	Retāk no ≥1/1 000 līdz <1/100	Reti no ≥ 1/10 000 līdz <1/1 000	Ļoti reti < 1/10 000	Nav zināmi*
<i>Imūnās sistēmas traucējumi</i>						Alerģiskas reakcijas
<i>Nervu sistēmas traucējumi</i>		Galvassāpes Miegainība Nogurums				Reibonis
<i>Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības</i>						Astma / Astmas paasināšanās

<i>Acu bojājumi</i>						Redzes traucējumi
<i>Kuņģa-zarnu trakta traucējumi</i>		Caureja Aizcietējums Slikta dūša Flatulence Sāpes vēderā Dispepsija				Vemšana
<i>Ādas un zemādas audu bojājumi</i>			Eritēma Nieze Izsitumi			Matu izkrišana Angioneirotiskā tūska Nātrene
<i>Vielmaiņas un uztures traucējumi</i>						Nepietiekoša cukura diabēta kontrole Hiperholesterinēmija
<i>Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā</i>						Tūska / Perifērā tūska

* novērošanas biežumu nevar noteikt pēc pieejamiem datiem

Ir ziņots par hiperholesterinēmiju, astmas pasliktināšanos un nepietiekošu cukura diabēta kontroli, bet to novērošanas biežums nav nosakāms.

Cukura diabēta pacienti

Glikozes līmeņa pasliktināšanās cukura diabēta pacientiem. Tā novērošanas biežums nav zināms.

4.9 Pārdozēšana

Netīšas vai tīšas glikozamīna pārdozēšanas simptomi un pazīmes var izpausties kā galvassāpes, reibonis, apjukums, artralģija, slikta dūša, vemšana, caureja vai aizcietējums. Akūtas un hroniskas toksicitātes pētījumos dzīvniekiem secināja, ka toksiski efekti un simptomi saistībā ar zāļu lietošanu ir maz ticami, pat lietojot devas, kas līdz pat 200 reizēm augstākas par terapeitiski ieteicamajām. Tomēr, ja notikusi pārdozēšana, jāveic simptomātiska ārstēšana, piem., jāatjauno ūdens-elektrolītu līdzsvars.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1 Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa – citi nesteroidie pretiekaisuma un pretreimatisma līdzekļi, ATĶ kods: M01AX05.

Arthryl aktīvā sastāvdaļa - glikozamīna sulfāts ir ķīmiski noteikts un tīrs savienojums. Tas ir dabīgs glikozamīna aminomonosaharīda sāls, kas fizioloģiski atrodas cilvēka ķermenī.

Glikozamīnam ir svarīgā loma skrimšļa bioķīmijā, jo tas ietilpst skrimšļa matricēs polisaharīdu ķēžu glikozaminoglikānu sastāvā un sinoviālā šķidrumā.

Farmakoloģiskie pētījumi rāda, ka eksogēns glikozamīns ir labākais un būtisks substrāts hondrocītu glikozaminoglikānu sintēzē, un uzlabo šos biosintēzes procesus. *In vitro*,

glikozamīna sulfāts stimulē cilvēka hondrocītus sintezēt proteoglikānus ar normālu polimēru struktūru un makromolekulārus savienojumus ar hialuronskābi.

Šis labvēlīgais glikozamīna sulfāta anabola efekts uz skrimšiem ir novērots arī *in vivo*, kad kortikosteroīdi ir izraisījuši hondrocītu morfoloģiskus un funkcionālus bojājumus. Glikozamīna sulfātu pielieto arī sinoviocīti hialuronskābes sintēzei sinoviālā šķidrumā, kam ir eļļojošas īpašības uz locītavu virsmām un barojošs efekts uz skrimslī.

Parasti glikozamīns tiek sintezēts no glikozes, bet osteoartrīta gadījumā ir glikozamīna un proteoglikānu biosintēzes disfunkcija. Šādos gadījumos eksogēna glikozamīna sulfāta lietošana aizvieto tā endogēno trūkumu, stimulē proteoglikānu biosintēzi, tam ir locītavas skrimslī barojošs efekts, tas veicina sulfātu pievienošanos hondroitīnsulfātskābes sintēzē. Tas pozitīvi iedarbojas uz deģeneratīviem procesiem skrimslī osteoartrīta gadījumā.

Glikozamīna sulfāta loma locītavas skrimšļa bioķīmijā un farmakoloģijā ir inhibēt skrimslī noārdošos fermentus - kolagenāzi un fosfolipāzi A2. Šī specifiskā darbība var būt saistīta ar tādu vispārēju īpašību, kā glikozamīna spēju inhibēt arī citas audus bojājošas substances, jo glikozamīna sulfāts inhibē arī superoksīdu radikāļu rašanos un lizosomu fermentu aktivitāti.

Atšķirībā no nesteroidiem pretiekaisuma līdzekļiem, glikozamīna sulfāts neinhibē prostaglandīnu sintēzi un tas izskaidro lielāku drošību, to lietojot.

Attiecībā uz farmakoloģijas drošumu, glikozamīns neietekmē kardiovaskulāro, elpošanas, veģetatīvo nervu sistēmu un centrālo nervu sistēmu (CNS).

5.2 Farmakokinētiskās īpašības

Glikozamīna sulfāta farmakokinētiskās īpašības tika pētītas ar ^{14}C -iezīmēto glikozamīnu žurkām un suņiem.

Pēc intravenozas ievadīšanas, tas ātri uzsūcās no asinīm un pārvietojās uz dažādiem audiem. Daži audi un orgāni to saistīja īpaši aktīvi – aknas, nieres un locītavu skrimšļi. Radioaktivitāte iezīmētajā glikozamīnā palika ilgāku laiku, ar bioloģisko pussabrukšanas laiku ap 70 stundām. Ap 50% kopējās radioaktivitātes tika izelpoti, kā CO_2 6 dienu laikā pēc ievadīšanas, 30 - 40% tika atrasti urīnā, kamēr izkārnījumos atrada tikai 2%. Glikozamīna farmakokinētika cilvēkiem ir analoga, kā dzīvniekiem.

Pēc iekšķīgas lietošanas glikozamīna sulfāts ātri un pilnībā absorbējas. Tā farmakokinētika un metabolisms ir analogs, kā pēc intravenozas ievadīšanas.

Absolūtā bioloģiskā pieejamība cilvēkam pēc vienreizējas iekšķīgi lietotas iezīmēta glikozamīna devas bija 25%, pateicoties tam, ka vispirms tas iet caur aknām, kur vairāk nekā 70% glikozamīna metabolizējas. Absorbēcija kuņģa-zarnu traktā ir tuva 90%, tā kā tikai 11% no lietotās radioaktivitātes izdalās ar fecēm.

Pētījumi ar cilvēkiem tika veikti arī ar intravenozas vai iekšķīgas neiezīmēta glikozamīna ievadīšanas, rezultātus iegūstot ar jonu apmaiņas hromatogrāfijas metodi urīnā un asinīs. Tomēr, rezultāti bija analogi, kā ar iezīmēto glikozamīnu.

5.3 Preklīniskie dati par drošību

Vienreizējas devas toksicitāte

iekšķīgi lietojot pelēm

$\text{LD}_{50} > 3980 \text{ mg/kg}$

ievadot i/m pelēm

$\text{LD}_{50} > 2388 \text{ mg/kg}$

ievadot i/v pelēm

$\text{LD}_{50} > 1194 \text{ mg/kg}$

iekšķīgi lietojot žurkām	LD ₅₀ >3980 mg/kg
ievadot i/m žurkām	LD ₅₀ >2388 mg/kg
ievadot i/v žurkām	LD ₅₀ >1194 mg/kg

Atkārtotas devas toksicitāte

Nozīmējot *iekšķīgu* lietošanu žurkām 4 nedēļas sekojošās devās: 0 (kontrolē), 80, 160 vai 240 mg/kg, nenovēro nekādas redzamas atšķirības, salīdzinot ar kontroles grupu. Nozīmējot i/v trušiem 4 nedēļas devās: 0, 40 un 80 mg/kg, nenovēro nekādas atšķirības, salīdzinot ar kontroles grupu. Pēc 52 nedēļu *iekšķīgas* lietošanas žurkām devās līdz 2700 mg/kg, nenovēro atšķirības, salīdzinot ar kontroles grupā lietoto devu 300 mg/kg. Minimāli toksiskā deva tika novērtēta robežās 300 - 900 mg/kg.

Nozīmējot *iekšķīgu* glikozamīna sulfāta lietošanu suņiem 26 nedēļas devās: 0, 159, 477 vai 2149 mg/kg, neatrod nekādas nozīmīgas atšķirības, salīdzinot ar kontroles grupu.

Nozīmējot i/v glikozamīna sulfātu suņiem 13 nedēļas devās: 0, 33, 100 vai 300 mg/kg, zemākā toksiskā deva tika noteikta robežās 100 - 300 mg/kg.

Reproduktīvo funkciju toksicitāte

Embriotoksicitāte

Sekojošas glikozamīna sulfāta devas kritiskajā grūtniecības periodā neizraisīja redzamas izmaiņas, salīdzinot ar kontroles grupu:

- žurku mātītēm *iekšķīgi* lietota deva līdz 2500 mg/kg,
- trušu mātītēm *iekšķīgi* lietota deva līdz 2500 mg/kg.

Auglība

Žurkām *iekšķīgi* lietots glikozamīna sulfāts devās: 0, 239, 716 un 2149 mg/kg tēviņiem, 10 nedēļas pirms un arī pārošanās laikā vai mātītēm 2 nedēļas pirms un pārošanās laikā, kā arī grūtniecības un zīdīšanas periodā, neizraisīja nekādas atšķirības, salīdzinot ar kontroles grupu.

Mutagenitāte

Mutagenitātes testi *in vitro*, ar un bez metabolās aktivācijas, bija negatīvi ar dažādām *Salmonella* sugām (Ames tests), *Saccharomyces Cerevisiae* D4 gēnu mutāciju, Ķīnas kāmjā V79 plaušu šūnas gēnu mutāciju un cilvēka limfocītu hromosomālo aberāciju.

Nozīmējot *iekšķīgi* lietot žurkām glikozamīna sulfātu devās: 0, 398, 796 vai 1592 mg/kg vai pelēm devās: 0, 796, 2390 vai 3180 mg/kg, vai pelēm s/c devās: 0, 48, 143 vai 430 mg/kg, eritrocītu mikrokodolu skaits nepieauga.

Arī pēc Host metodes, nozīmējot pelēm *iekšķīgi* lietot glikozamīna sulfātu devās: 0, 796, 2390 vai 7160 mg/kg un s/c devās 48, 143 vai 430 mg/kg, rezultāti bija negatīvi.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1 Palīgvielu saraksts

Aspartāms, makrogols, bezūdens citronskābe, sorbīts.

6.2 Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3 Uzglabāšanas laiks

3 gadi.

6.4 Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt temperatūrā līdz 25°C.

6.5 Iepakojuma veids un saturs

Atsevišķas devas paciņa sastāv no trim slāņiem: papīra, alumīnija un polietilēna.
Iepakojuma izmēri: 20 vai 30 paciņas.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6 Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Nav īpašu prasību.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

Rottapharm S.p.A., Galleria Unione 5, 20122 Milan, Itālija.

8. REĢISTRĀCIJAS NUMURS

00-0145

9. REĢISTRĀCIJAS / PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

07.06.2005 / 06.06.2010

10. TEKSTA PĒDĒJĀS PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

04.10.2010.