

# ИНСТРУКЦИЯ

## по медицинскому применению препарата

### ДОНА®

**Торговое название препарата:** Дона®

**Международное непатентованное название:** глюкозамин.

**Лекарственная форма:** раствор для внутримышечного введения.

#### **Состав**

**Раствор А:** каждая ампула (2 мл) содержит:

*активное вещество:* глюкозамина сульфат кристаллический 502,5 мг (содержит 400 мг глюкозамина сульфата и 102,5 мг натрия хлорида);

*вспомогательные вещества:* лидокаина гидрохлорид 10,0 мг, вода для инъекций до 2 мл.

**Раствор Б:** ампула объемом (1 мл) содержит:

*вспомогательные вещества:* диэтаноламин - 24,0 мг, вода для инъекций до 1 мл.

#### **Описание**

Раствор А - прозрачная бесцветная жидкость или прозрачная жидкость светло-коричневого цвета, не содержащая частиц во взвешенном состоянии; раствор Б - прозрачная бесцветная жидкость, не содержащая частиц во взвешенном состоянии; раствор А плюс раствор Б - светло-коричневый прозрачный раствор, не содержащий частиц во взвешенном состоянии.

**Фармакотерапевтическая группа:** Прочие нестероидные противовоспалительные и противоревматические средства.

**Код АТХ:** M01AX05.

#### **Фармакологические свойства**

*Фармакодинамика.*

*Механизм действия.* Активный ингредиент – соль аминмоносахарида глюкозамина сульфата, который присутствует в человеческом организме и используется вместе с сульфатами для биосинтеза гиалуроновой кислоты синовиальной жидкости и гликозаминогликанов основной субстанции суставного хряща.

Механизм действия глюкозамина сульфата – стимуляция синтеза гликозаминогликанов и, соответственно, суставных протеогликанов. Кроме того, глюкозамин проявляет противовоспалительные свойства, замедляет процессы деградации суставного хряща главным образом за счет его метаболических активностей, способности угнетать активность интерлейкина 1 (IL-1), что, с одной стороны, способствует действию на симптомы остеоартрита, а с другой – задержке структурных нарушений суставов, о чем свидетельствуют данные долгосрочных клинических исследований.

Первоначальные исследования *in vitro* и *in vivo* показали, что экзогенный прием глюкозамина сульфата стимулирует биосинтез протеогликанов, который ухудшается при остеоартрите, способствует фиксации серы в процессе синтеза глюкозаминогликана и оказывает трофическое действие на суставной хрящ.

Дальнейшие исследования показали, что глюкозамина сульфат подавляет образование веществ, разрушающих ткань, таких как супероксидные радикалы, и активность лизосомальных ферментов, а также таких разрушающих суставные хрящи ферментов, как коллагеназа и фосфолипаза А2. Эти свойства способствуют небольшому противовоспалительному эффекту, отмеченному в моделях на животных *in vivo*, в том числе с экспериментальным остеоартритом, даже без угнетения, в отличие от НПВП, активности циклооксигеназ.

Более поздние исследования позволили предположить, что большинство вышеупомянутых метаболических и противовоспалительных эффектов могут объясняться угнетением трансдукции внутриклеточных сигналов к стимуляции интерлейкина-1, одного из цитокинов, вовлеченных в патогенез остеоартрита, и дальнейшим угнетением генной транскрипции, которая индуцируется цитокином. Глюкозамина сульфат, при концентрациях глюкозамина, отмеченных в плазме и синовиальной жидкости больных остеоартритом, в действительности может подавлять индуцируемую интерлейкином-1 экспрессию генов серии провоспалительных ферментов в тканях суставов и проферментов деградации в хрящах, таких как металлопротеазы, в том числе агреканызы. Возможный эффект ионов сульфата на эти фармакодинамические характеристики глюкозамина окончательно не установлен.

Все вышеупомянутые эффекты оказывают благоприятное влияние на разрушительные процессы в хряще, которые являются основой остеоартрита, и на симптомы картины заболевания.

Данные коротко- и среднетерминальных клинических исследований показали, что действие глюкозамина сульфата на симптомы остеоартрита становится очевидным уже через 2-3 недели после начала лечения. С другой стороны, симптоматическая эффективность глюкозамина сульфата в сравнении с обычными анальгетиками и нестероидными противовоспалительными препаратами, является идеальной после 6-месячного непрерывного цикла или 3-месячных циклов, и явный окончательный эффект сохраняется в течение еще 2 месяцев после прекращения приема.

Клинические исследования ежедневного непрерывного применения препарата в течение до 3 лет свидетельствуют о постоянном улучшении действия препарата на симптоматику и задержку структурных повреждений суставов, на что указывали данные рентгенологических исследований.

Глюкозамина сульфат имеет хорошую переносимость и не оказывает значимого влияния на сердечно-сосудистую систему, органы дыхания, автономную или центральную нервную систему.

#### *Фармакокинетика.*

Исследования у животных и человека показали, что после перорального применения <sup>14</sup>C-меченого глюкозамина, препарат быстро и почти полностью всасывается на системном уровне. У человека всасывается приблизительно 90% радиоактивной дозы. Абсолютная биодоступность глюкозамина у крыс после перорального приема глюкозамина сульфата составляла 26%, благодаря пресистемному метаболизму в печени. Абсолютная биодоступность препарата у человека неизвестна, но аллометрические расчеты позволяют предположить, что она подобна отмеченной у крыс, то есть составляет от 20% до 30%.

У здоровых добровольцев после перорального многократного применения глюкозамина сульфата в дозе 1500 мг в сутки максимальная равновесная концентрация вещества в плазме крови ( $C_{max}$ , ss) составляла  $1602 \pm 425$  нг/мл (8,9 мкм). Эти концентрации достигались через 1,5-4 часа (медиана: 3 часа) после применения ( $t_{max}$ ). В равновесном состоянии AUC, площадь зоны под кривой зависимости концентрации препарата в плазме от времени, составляла  $14564 \pm 4138$  нг.ч/мл. Эти параметры были получены при приеме препарата натощак, и неизвестно, может ли еда значительным образом влиять на всасывание препарата.

После пероральной адсорбции глюкозамин значительным образом распределяется в экстраваскулярном пространстве (в том числе в синовиальной жидкости: см. дальше); видимый объем распределения в 37 раз превышает общий объем воды в организме человека. Степень связывания соединения с белками неизвестна.

Метаболический профиль глюкозамина не изучался, поскольку препарат, представляя собой природное вещество, присутствующее в организме человека, и используется для биосинтеза некоторых компонентов суставного хряща.

У человека терминальный период полувыведения глюкозамина из плазмы оценивался только по уровням глюкозамина в плазме, которые оставались на измеряемом уровне в течение 48 часов после перорального применения. Рассчитанная величина составляла приблизительно 15 часов.

У человека после перорального применения  $^{14}C$ -меченого глюкозамина с мочой выводилось  $10 \pm 9\%$  от полученной дозы, с калом –  $11,3 \pm 0,1\%$ . Средняя величина выведения неизмененного глюкозамина с мочой после перорального приема у человека была низкой (приблизительно 1% от использованной дозы). Эти результаты свидетельствуют о значительной роли почек в выведении глюкозамина и/или его метаболитов, и/или продуктов распада.

Фармакокинетика глюкозамина носит линейный характер после многократного приема препарата раз в сутки в дозах от 750 до 1500 мг, в то время как после приема дозы 3000 мг уровни глюкозамина в плазме крови были ниже ожидаемых, находясь в зависимости от увеличения дозы. Фармакокинетика глюкозамина в равновесном состоянии не зависела от времени, не свидетельствовала об аккумуляции или снижении биодоступности препарата в сравнении с профилем фармакокинетики, отмеченным после однократного применения.

Фармакокинетика глюкозамина была подобной у мужчин и женщин и не отличалась у здоровых добровольцев и пациентов с остеоартритом коленного сустава. У последних средняя концентрация в плазме через 3 часа после применения последней повторяемой дозы 1500 мг 1 раз в сутки составляла 7,2 мкм, подобно отмеченной у здоровых добровольцев, в то время как средняя концентрация в синовиальной жидкости была лишь на 25% ниже и также лежала в пределах 10 мкм. Фармакокинетика глюкозамина у пациентов с нарушениями функции почек или печени не изучалась, поскольку, принимая во внимание профиль безопасности средства и из-за ограниченной роли почек в выведении глюкозамина, не ожидается, что таким пациентам понадобится уменьшать дозу.

Равновесные концентрации глюкозамина в плазме и синовиальной жидкости

после повторного применения препарата в дозе 1500 мг 1 раз в сутки составляют приблизительно 10 мкм и поэтому согласуются с концентрациями, при которых фармакологическая активность отмечалась в экспериментальных моделях *in vitro*, что подтверждают механизм действия и клинический эффект лекарственного средства.

### **Показания к применению**

Лечение симптомов остеоартрита, т.е. боли и функциональных ограничений.

### **Противопоказания**

Индивидуальная повышенная чувствительность к действующему веществу или к любому из вспомогательных веществ, склонность к кровотечениям.

Препарат Дона<sup>®</sup> не следует применять пациентам с аллергией на моллюсков, так как действующее вещество получают из панцирей моллюсков, такие пациенты могут быть более склонны к развитию аллергических реакций на глюкозамин с возможным обострением симптомов их заболевания.

В состав инъекционной формы препарата входит вспомогательное вещество лидокаин, который имеет следующие противопоказания: аритмия, острая сердечная недостаточность, а также повышенная чувствительность к лидокаину.

### **Передозировка**

Случаи передозировки неизвестны. В случаях передозировки следует провести симптоматическое лечение, направленное на восстановление водно-электролитного баланса.

### **Взаимодействие с другими лекарственными средствами**

Следует избегать использования смесей состава препарата с другими инъекционными лекарственными средствами.

Специфических исследований лекарственного взаимодействия не проводилось. Однако, учитывая физико-химические и фармакокинетические свойства глюкозамина сульфата, можно предположить низкий потенциал взаимодействий. Кроме того, установлено, что глюкозамина сульфат не приводит ни к угнетению, ни к повышению активности основных ферментов СУР450 человека.

Фактически, препарат не конкурирует за механизмы абсорбции, после абсорбции он не связывается с белками плазмы, а метаболизируется путем включения в качестве эндогенного вещества в протеогликаны или расщепляется без участия ферментов системы цитохрома, вследствие чего вряд ли может вступать во взаимодействие с другими лекарственными средствами.

Однако сообщалось об усиленном эффекте от применения кумариновых антикоагулянтов у пациентов при одновременном лечении глюкозамином. В связи с этим для таких пациентов целесообразно проводить контроль параметров коагуляции.

Препарат совместим с нестероидными противовоспалительными средствами и глюкокортикостероидами.

### **Меры предосторожности**

Необходимо проконсультироваться с врачом, чтобы исключить наличие заболеваний суставов, для которых предусмотрены другие методы лечения.

Введение препарата могут проводить только медицинские работники.

Следует с осторожностью применять пациентам с непереносимостью глюкозы. В начальный период терапии пациентам с сахарным диабетом необходим регулярный контроль уровня содержания сахара в крови.

С осторожностью применять препарат при лечении пациентов, страдающих бронхиальной астмой, поскольку такие пациенты могут быть более склонными к развитию аллергических реакций на глюкозамин с возможным обострением их симптомов.

Одна доза лекарственного препарата содержит 40,3 мг натрия. Это следует учитывать при назначении пациентам, которым показана строгая бессолевая диета.

### **Беременность и лактация**

Данные относительно применения препарата во время беременности или кормления грудью отсутствуют, поэтому применение препарата противопоказано этой категории пациентов.

### **Влияние на способность управлять автомобилем и работать с механизмами**

Исследования относительно воздействия препарата на способность управлять автомобилем и другими механизмами не проводились. Следует быть осторожными при управлении транспортными средствами и выполнении работ, которые требуют внимания. В случае появления сонливости, усталости, головокружения или нарушений зрения управление автотранспортом и работа с другими механизмами запрещены.

### **Способ применения и дозы**

Для внутримышечного применения! Препарат не предназначен для внутривенного введения.

*Взрослые пациенты и пациенты пожилого возраста.*

Перед применением смешать раствор Б (растворитель 1 мл) с раствором А (раствор препарата 2 мл) в одном шприце.

Приготовленный раствор препарата вводить внутримышечно по 3 мл или 6 мл (раствор А + Б) 3 раза в неделю в течение 4-6 недель.

Наличие желтоватой окраски раствора в ампуле А не влияет на эффективность и переносимость лекарственного средства.

Инъекции препарата можно сочетать с пероральным приемом препарата в форме порошка для приготовления раствора.

Глюкозамин не показан для лечения острого болевого синдрома.

Облегчения симптомов (особенно уменьшение болевых ощущений) может происходить только после нескольких недель лечения, а в некоторых случаях даже после более длительного времени.

*Пациентам с нарушениями функции почек и/или печени рекомендаций по коррекции дозы не предоставляется, поскольку соответствующих исследований не проводилось.*

## **Особенности применения**

*Применение у детей и подростков.*

Не применять детям до 18 лет, поскольку безопасность и эффективность препарата для таких пациентов не установлены.

*Применение у пожилых людей.*

Никаких конкретных фармакокинетических исследований не проводилось, но согласно клиническому опыту коррекция дозы не требуется при лечении лиц пожилого возраста.

*Пациенты с нарушениями функции почек и (или) печени.*

Среди пациентов с почечной и печеночной недостаточностью никаких специальных исследований не проводилось. Токсикологический и фармакокинетический профиль лекарственного средства не требует ограничений для указанных пациентов. Однако у пациентов с тяжелой почечной и печеночной недостаточностью следует применять препарат под наблюдением врача.

## **Побочное действие**

Критерии оценки частоты развития побочной реакции лекарственного средства: очень часто –  $\geq 1/10$ , часто – от  $\geq 1/100$  до  $\leq 1/10$ , нечасто – от  $\geq 1/1000$  до  $\leq 1/100$ , редко – от  $\geq 1/10000$  до  $\leq 1/1000$ , очень редко –  $\leq 1/10000$ , неизвестной частоты – частота не может быть оценена из доступных данных.

*со стороны пищеварительной системы:* часто – боль в животе, метеоризм, диспепсия, диарея, запор, тошнота;

*со стороны нервной системы:* часто – головная боль, сонливость, усталость, неизвестной частоты – головокружение;

*со стороны иммунной системы:* неизвестной частоты – аллергические реакции;

*со стороны органа зрения:* неизвестной частоты – расстройства зрения;

*со стороны кожи и ее структур:* нечасто – эритема, зуд, высыпания; неизвестной частоты - выпадение волос.

*местные реакции:* неизвестной частоты – реакции в месте введения.

Инъекционная форма препарата содержит лидокаин. В исключительных случаях возможны побочные реакции, характерные для этого компонента:

*со стороны пищеварительной системы:* тошнота, очень редко – рвота.

Если один из этих нежелательных эффектов ухудшается, или замечен любой другой нежелательный эффект, не указанный в данной инструкции, сообщите об этом врачу.

## **Форма выпуска**

Раствор для внутримышечного введения 200 мг/мл.

6 прозрачных ампул коричневого цвета (ампулы А, содержащие раствор действующего вещества) и 6 прозрачных бесцветных ампул (ампулы Б, содержащие растворитель) в ПВХ-контейнере вместе с инструкцией по применению помещают в картонную коробку.

**Срок годности:**

2 года.

Не использовать после срока годности, указанного на упаковке.

**Условия хранения**

При температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

**Отпуск из аптек**

Отпускается по рецепту.

**Владелец РУ**

МЕДА Фарма ГмбХ и Ко. КГ

Бенцштрассе 1, 61352 Бад Хомбург, Германия

MEDA Pharma GmbH & Co. KG

Benzstrasse 1, 61352 Bad Homburg, Germany

**Производитель**

Biologici Italia Laboratories S.r.l., Italy

Биологичи Италия Лабораториз С.р.Л., Италия

*Обо всех случаях необычных реакций, связанных с применением препарата, необходимо информировать по электронному адресу представителя заявителя ([info.safety@meda-cis.com](mailto:info.safety@meda-cis.com)).*