

НД РБ

3038 Б-2022

СОГЛАСОВАНО	
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ	
Приказ Министерства здравоохранения Республики Беларусь	
от « <u>09</u> » <u>06</u> 20 <u>22</u> г. № <u>776</u>	
КЛС № <u>4</u>	от « <u>09</u> » <u>06</u> 20 <u>22</u> г.

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**

Доника плюс, порошок для приготовления раствора для приема внутрь

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Один пакет содержит

активные вещества: глюкозамина сульфат (в виде глюкозамина сульфата натрия хлорида) – 750,0 мг, хондроитина сульфат натрия – 600,0 мг.

Полный список вспомогательных веществ см. в пункте 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Порошок для приготовления раствора для приема внутрь.

Порошок белого или белого с желтоватым оттенком цвета. Допускается наличие мягких комков.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ**4.1 Показания к применению**

Препарат ДОНИКА ПЛЮС показан для симптоматического лечения остеоартрита коленного сустава у пациентов с умеренной и сильной болью, которым показано комбинированное лечение хондроитина сульфатом и глюкозамином.

Эффективность лечения остеоартрита другой локализации не подтверждена в клинических испытаниях.

Комбинация хондроитинсульфата и глюкозамина не предназначена для лечения острой боли. Облегчение симптомов боли возникает через несколько недель терапии.

4.2 Режим дозирования и способ применения

Для приема внутрь. Содержимое пакетика следует полностью растворить при перемешивании в стакане воды и выпить сразу после приготовления. Использование теплой воды улучшает процесс растворения. Рекомендуется принимать во время еды или сразу после еды.

Взрослые, в том числе, пожилые пациенты:

Рекомендуемая доза составляет по 1 порошку 2 раза в день (1200 мг хондроитина сульфата натрия и 1500 мг глюкозамина сульфата в день). Рекомендуемая продолжительность лечения составляет не менее 6 месяцев.

Дети:

Лекарственное средство не рекомендуется для применения у детей и подростков в возрасте до 18 лет из-за отсутствия данных о безопасности и эффективности.

Пациенты с почечной и/или печеночной недостаточностью:

Пациентам с почечной и/или печеночной недостаточностью нельзя давать рекомендаций по приему лекарственного препарата, так как не было проведено клинических исследований.

4.3 Противопоказания

- гиперчувствительность к активным веществам и вспомогательным компонентам препарата, перечисленных в разделе 6.1;

- препарат не следует назначать пациентам, страдающим аллергией на моллюсков, т.к. действующее вещество (глюкозамин) получают из моллюсков и ракообразных.

4.4 Особые указания и меры предосторожности при применении

Глюкозамин

Описаны случаи обострения симптомов бронхиальной астмы после начала приема глюкозамина. Пациенты, страдающие бронхиальной астмой, должны быть проинформированы о возможном ухудшении симптомов заболевания.

Пациентам с нарушенной толерантностью к глюкозе следует соблюдать осторожность при приеме глюкозамина. Пациентам с сахарным диабетом рекомендуется мониторинг уровня гликемии и определение потребности в инсулине до начала и периодически во время лечения.

Хондроитина сульфат

Очень редко ($<1/10000$) у пациентов с сердечной и/или почечной недостаточностью, получавших хондроитина сульфат, были отмечены случаи развития отека или задержки жидкости. Это явление может быть связано с осмотическим эффектом хондроитина сульфата.

Лекарственное средство содержит 109,87 мг натрия в одной суточной дозе, что должно быть принято во внимание пациентами с почечной недостаточностью и соблюдающими диету с ограничением потребления натрия.

Не рекомендуется применять у детей и подростков в возрасте до 18 лет в связи с отсутствием данных о безопасности и эффективности.

В связи с наличием в составе маннитола, лекарственное средство не рекомендуется принимать пациентам с врожденной непереносимостью фруктозы или глюкозо-галактозной мальадсорбции. Маннитол может оказывать слабое слабительное действие.

Доника плюс содержит источник фенилаланина. Может оказаться вредным для людей с феникетонурией.

4.5 Взаимодействия с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Исследования взаимодействия глюкозамина и хондроитина сульфата не проводились.

Глюкозамин:

Имеются ограниченные данные о возможных лекарственных взаимодействиях глюкозамина, но о повышении параметра МНО сообщалось при приеме пероральных антагонистов витамина К. Следовательно, пациенты, принимающие пероральные антагонисты витамина К, должны находиться под тщательным наблюдением в начале или в конце лечения глюкозамином.

Глюкозамин может увеличивать абсорбцию и концентрацию тетрациклинов в сыворотке крови и снижать абсорбцию пенициллинов и левомицетина.

Хондроитина сульфат:

У крыс и в дозах, намного превышающих рекомендованные (50 мг/кг/день, что было бы эквивалентно 4000 мг для человека/день) наблюдалось, что хондроитина сульфат может обладать небольшой антитромбоцитарной активностью. Это необходимо учитывать при одновременном применении с антиагрегантами (ацетилсалициловая кислота, дипиридамол, клофидрогель, дитазол, трифлузал и тиклопидин). Тем не менее, во всех клинических исследованиях и при фармаконадзоре, при приеме хондроитина сульфата в рекомендованной дозе не обнаружено никакого эффекта на уровне тромбоцитов.

4.6 Фертильность, беременность и лактация.

Беременность

Недостаточно данных о применении хондроитина сульфата и глюкозамина беременными женщинами. Исследования на животных недостаточны для исключения влияния во время беременности на эмбриональное, внутриутробное или послеродовое развитие. Применение Доники плюс в период беременности не рекомендуется.

Лактация

Нет информации о выделении хондроитина сульфата и глюкозамина с грудным молоком. Из-за отсутствия информации о безопасности для новорожденного, Донику плюс не рекомендуется применять в период кормления грудью.

4.7 Влияние на способность управлять транспортными средствами и потенциально опасными механизмами

Специальные исследования влияния лекарственного средства на способность управлять автомобилем и работать с механизмами не проводились. Однако при возникновении головокружения или сонливости при приеме препарата, вождение автомобиля или работа с механизмами не рекомендуется.

4.8 Нежелательные реакции

Для определения частоты нежелательных явлений были использованы следующие категории встречаемости их у пациентов: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$, но $< 1/100$) редко ($\geq 1/10000$, но $< 1/1000$), очень редко ($< 1/10000$), частота неизвестна – не может быть оценена по имеющимся данным.

В многоцентровом рандомизированном плацебо контролируемом двойном слепом клиническом исследовании GAIT (*Glucosamine/Chondroitin Arthritis Intervention Trial*) в группе из 317 пациентов, получавших комбинацию хондроитина сульфата и глюкозамина гидрохлорида, большинство побочных реакций у испытуемых носили легкий и преходящий характер.

Ниже перечислены все возможные нежелательные реакции, возникающие в соответствии с поражением органов и систем органов. Минимум у 2 испытуемых из группы, получавшей комбинацию хондроитина сульфата и глюкозамина гидрохлорида, побочные реакции возможно были связаны с лечением.

Нежелательные реакции перечислены в порядке уменьшения степени тяжести в каждом диапазоне частоты.

Дополнительные исследования:

Редко: повышение уровня печеночных ферментов, отклонения в анализе мочи.

Инфекции и инвазии:

Редко: инфекции верхних дыхательных путей, инфекция мочевыводящих путей.

Нарушения со стороны нервной системы:

Часто: головная боль.

Редко: дисгевзия.

Желудочно-кишечные нарушения:

Часто: диарея, тошнота, диспепсия, метеоризм.

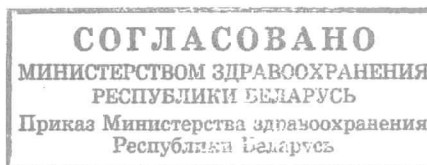
Редко: гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, боли в верхней части живота, запор, дискомфорт в животе, вздутие живота.

Общие нарушения и реакции в месте введения:

Редко: усталость.

Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани:

Редко – мышечные спазмы, боль в конечностях.



Ниже перечислены возможные нежелательные реакции, возникающие в соответствии с поражением органов и систем органов, которые приведены в инструкции по медицинскому применению *хондроитина сульфата*.

Нарушения со стороны иммунной системы:

Очень редко: гиперчувствительность.

Желудочно-кишечные нарушения:

Часто: тошнота, расстройства пищеварения.

Общие нарушения и реакции в месте введения:

Очень редко: отек, задержка жидкости.

Ниже перечислены возможные нежелательные реакции, возникающие в соответствии с поражением органов и систем органов, которые приведены в инструкции по медицинскому применению *глюкозамина*.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей:

Нечасто: сыпь, зуд, покраснение.

Частота неизвестна: ангионевротический отек, крапивница.

Нарушения со стороны нервной системы:

Часто: головная боль.

Частота неизвестна: головокружение.

Желудочно-кишечные нарушения:

Часто: тошнота, боль в животе, диспепсия, диарея, запор.

Частота неизвестна: рвота.

Общие нарушения и реакции в месте введения:

Частота неизвестна: отек, периферический отек, утомляемость.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях ЛП через национальную систему сообщения о нежелательных реакциях РБ. Республиканское унитарное предприятие «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении» <http://www.rceth.by/>.

4.9 Передозировка

О случаях передозировки не сообщалось.

Признаки и симптомы, вызванные случайной или преднамеренной передозировкой глюкозамина, могут включать головную боль, головокружение, дезориентацию, артралгию, тошноту, рвоту и диарею.

В клинических исследованиях каждый пятый здоровый молодой человек испытывал головную боль после приема до 30 г глюкозамина. Кроме того, имеется зарегистрированный случай передозировки у девочки 12-ти лет, который принял 28 г глюкозамина гидрохлорида. Симптомами передозировки стали артралгия, рвота и дезориентация. Ребенок полностью выздоровел.

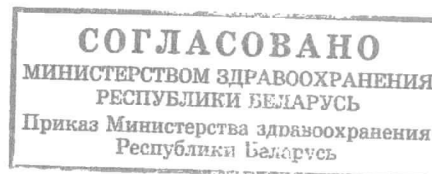
В случае передозировки лечение следует приостановить и принять поддерживающие меры.

На основании результатов, полученных при исследованиях острой и хронической токсичности, не следует ожидать токсических симптомов даже после высокой дозировки.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: прочие нестероидные противовоспалительные и противоревматические средства.



Код АТХ: M01AX.

Доника плюс – комбинированный препарат, который содержит хондроитина сульфат – полисахарид из группы глюкозаминогликанов и глюкозамин (в форме глюкозамина сульфата) – аминомоносахарид, который эндогенно синтезируется в организме.

Хондроитина сульфат – один из основных элементов хряща, который связан с центральным белком, составляющим так называемый протеогликан, придающий хрящу его механические и эластичные свойства. Терапевтическая активность хондроитина сульфата у больных артритом обусловлена различными факторами: противовоспалительной активностью [опосредованной ингибированием интерлейкина-1 β (IL-1 β), металлопротеазы-3 (MMP-3) и простагландина E2 (PGE2)]; стимуляцией синтеза протеогликанов и гиалуроновой кислоты; ингибированием протеолитических ферментов хряща (включая коллагеназу, эластазу, протеогликаназу, фосфолипазу A2, N-ацетилглюкозаминидазу и др.); и ингибированием ядерной транслокации ядерного фактора каппа В (NF- κ B), участвующего в некоторых хронических воспалительных процессах.

Глюкозамин – эндогенное вещество, компонент полисахаридной цепи хрящевого матрикса и гликозаминогликанов из синовиальной жидкости. Исследования *in vitro* и *in vivo* показали, что глюкозамин стимулирует физиологический синтез гликозаминогликанов и протеогликанов в хондроциты и гиалуроновую кислоту через синовиоциты. Последующие исследования показали, что глюкозамин может подавлять синтез некоторых веществ, таких как супероксид-радикалов, активность лизосомальных ферментов, а также компонентов суставного хряща, таких как коллагеназа и фосфолипаза A2.

Было показано, что хондроитин и глюкозамин способствуют образованию нового хряща *in vitro* за счет стимуляции синтеза коллагена и протеогликана. При использовании комбинации наблюдается синергический эффект.

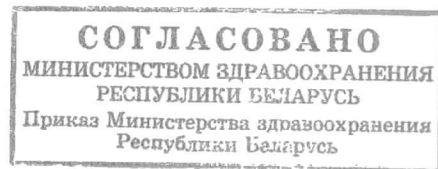
Клиническая эффективность и безопасность

В нескольких исследованиях оценивали эффект от совместного приема хондроитина сульфата и глюкозамина при симптомах артрита.

В многоцентровом рандомизированном двойном слепом клиническом исследовании с участием 1583 пациентов с остеоартритом коленного сустава, пациенты принимали 5 групп лекарственных препаратов (500 мг глюкозамина 3 раза в день; 400 мг хондроитина сульфата 3 раза в день; 200 мг целекоксиба в день; 500 мг глюкозамина + 400 мг хондроитина сульфата 3 раза в день; плацебо) для уменьшения боли в течение 6 мес. Результаты показали, что глюкозамин (64,0%), хондроитина сульфат (65,4%) или их комбинация (66,6%) не приводили к значительному уменьшению боли по сравнению с плацебо (60%) во всей популяции исследования. Исследователи заявили, что отсутствие ответа может быть связано с тем, что у большинства пациентов была умеренная боль (следовательно, была небольшая способность различать уменьшение боли), а ответ на плацебо был намного выше (60%), чем ожидалось (35%). Однако при лечении группы пациентов с умеренной и сильной болью на исходном уровне было замечено, что совместное лечение хондроитина сульфатом и глюкозамином значительно уменьшало боль по сравнению с плацебо (79,2% против 54,3%), $p = 0,002$ у пациентов с остеоартритом коленного сустава.

В этом же клиническом исследовании наблюдалось значительное уменьшение отека, сопровождающегося или нет суставным выпотом (синовит) в группе, получавшей хондроитина сульфат, по сравнению с плацебо ($p = 0,01$). Кроме того, значительно улучшились следующие статистически значимые вторичные конечные точки (комбинированное лечение против плацебо) в группе пациентов с умеренной и сильной болью: шкалы боли и функций суставов индекса WOMAC (Western Ontario и McMaster Universities); глобальная оценка индекса WOMAC; 50% снижение индекса WOMAC;

НД РБ
3038Б-2022



критерии ответа OMERACT-OARSI (установлен набор критериев ответа для клинических испытаний остеоартрита Международным обществом исследований остеоартрита). В многоцентровом рандомизированном двойном слепом клиническом испытании оценивали лечение дрогликаном (глюкозамин + хондроитин) в сравнении с целекоксибом у 606 пациентов с радиологическим остеоартритом коленного сустава 2 и 3 степени по Келлгрону и Лоуренсу и умеренной или сильной болью (оценка по шкале WOMAC > 301). В этом исследовании не меньшей эффективности первичной конечной точкой было уменьшение боли по шкале WOMAC через 6 месяцев. Вторичными переменными были: функциональная способность и ригидность по шкале WOMAC, визуальная аналоговая шкала боли, наличие воспаления или выпота в суставах, прием сопутствующих препаратов, критерии OMERACT-OARSI (показатели результатов в клинических испытаниях ревматологии - Международное общество исследований остеоартрита) и EuroQoL-5D. Через 6 месяцев у пациентов, получавших дрогликан (глюкозамин + хондроитин), наблюдалось уменьшение боли на 50,1% (185,8 (7,4) WPS) по сравнению с 50,2% (184,7 (7,6) WPS) в группе, получавшей целекоксиб; средняя разница между обоими видами лечения составила 1,1 по шкале WOMAC в пределах заранее установленной границы не меньшей эффективности. В обеих группах наблюдалось снижение воспаления суставов более, чем на 50% и аналогичное уменьшение в случае выпотов. Через 6 месяцев 79,7% пациентов в группе Дрогликана и 79,2% пациентов в группе целекоксиба соответствовали критериям OMERACT-OARSI. По остальным вторичным переменным различий между двумя видами лечения не наблюдалось.

5.2 Фармакокинетические свойства

Комбинация:

Фармакокинетические исследования комбинации не проводились.

Глюкозамин

Абсорбция

После приема внутрь около 90 % введенного глюкозамина сульфата адсорбируется из желудочно-кишечного тракта.

Распределение и биотрансформация

Информация об остальных фармакокинетических параметрах у людей отсутствует, но они были тщательно изучены на крысах и собаках с использованием меченого ^{14}C -глюкозамина.

Свободный ^{14}C -глюкозамин быстро исчезает из плазмы, и одновременно появляется радиоактивность, включаемая в глобулины плазмы, в печени и почках, а также в тканях суставов, где он обнаруживается в более высоких концентрациях, чем в крови.

Выведение

Глюкозамин выводится с мочой в течение 48 часов после перорального приема в количестве около 5 % от введенной дозы. Основное количество глюкозамина, вводимого перорально, метаболизируется в тканях и выводится в виде CO_2 с выдыхаемым воздухом.

Линейность / нелинейность

Повторное ежедневное введение меченого ^{14}C -глюкозамина показывает, что устойчивое содержание в крови достигается на третий день приема и что глюкозамин не накапливается после этого периода.

Исследования на людях

Фармакокинетика ^{14}C -глюкозамина изучалась на здоровых добровольцах мужского пола при однократном введении внутривенно, внутримышечно и перорально. После перорального приема свободный глюкозамин в плазме не обнаруживался. Радиоактивность, включенная в белки плазмы, соответствовала фармакокинетическим моделям, аналогичным тем, которые были получены после в/в или в/м введения, но концентрации в плазме были ниже, чем после парентерального введения, вероятно, из-за эффекта первого прохождения через печень.

Хондроитина сульфат

Адсорбция

Несколько исследований показывают, что биодоступность хондроитина сульфата колеблется от 15 до 24% от перорально вводимой дозы. Из абсорбированной фракции хондроитина сульфата 10% находится в форме хондроитина сульфата и 90% в форме деполимеризованных производных с более низкой молекулярной массой, что позволяет предположить, что хондроитина сульфат подвергается эффекту первого прохождения. После перорального приема максимальная концентрация хондроитина сульфата в крови достигается примерно через 4 часа.

Распределение

В крови 85 % хондроитина сульфата и деполимеризованных производных связывается с различными белками плазмы. Объем распределения хондроитина сульфата относительно невелик, около 0,3 л/кг. У человека хондроитина сульфата имеет сродство с тканями суставов. У крыс, помимо суставной ткани, хондроитин сульфат также имеет сродство к стенке тонкой кишки, печени, головному мозгу и почкам.

Метаболизм или биотрансформация

По крайней мере 90 % дозы хондроитина сульфата метаболизируется лизосомальными сульфатазами, после чего деполимеризируется гиалуронидазой, глюкуронидазой и N-ацетилгексозаминидазой. Печень, почки и другие органы участвуют в деполимеризации хондроитина сульфата. Взаимодействия с другими препаратами на уровне метаболизма не описаны. Хондроитин не метаболизируется ферментами цитохрома P450.

Выведение

Системный клиренс хондроитина сульфата составляет 30,5 мл/мин или 0,43 мл/мин/кг. Период полувыведения составляет от 5 до 15 часов в зависимости от протокола эксперимента. Наиболее важным путем выведения хондроитина сульфата и деполимеризованных производных являются почки.

Линейность / нелинейность

Кинетика хондроитина сульфат является кинетикой первого порядка при однократных дозах до 3000 мг. Многократные дозы 800 мг для пациентов с остеоартритом не изменяют порядок кинетики хондроитина сульфата.

5.3. Доклинические данные по безопасности

Доклинические данные о хондроитин сульфате и глюкозамине не показывают особой опасности для человека на основании следующих доступных исследований:

- для хондроитина сульфата на основе традиционных исследований фармакологической безопасности, токсичности повторных доз, мутагенности, генотоксичности, репродуктивной токсичности.
- для глюкозамина на основе традиционных исследований безопасности, токсичности многократных доз и генотоксичности.

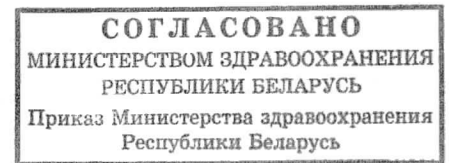
Результаты, полученные в исследованиях *in vitro* и *in vivo* на животных, показали, что глюкозамин снижает секрецию инсулина и увеличивает инсулинорезистентность, вероятно, из-за ингибирования глюкокиназы в бета-клетках. Клиническая значимость этого факта неизвестна.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

1 пакет содержит:

Лимонная кислота безводная,
Аспартам,
Маннитол.



6.2. Несовместимость

Не применимо

6.3 Срок годности

2 года

Не применять по истечении срока годности, указанного на упаковке.

6.4 Особые меры предосторожности при хранении

Хранить в защищённом от влаги месте при температуре не выше 25°C.

Хранить в недоступном для детей месте!

6.5 Форма выпуска и упаковка

По 5,0 г порошка в пакет из комбинированного материала (бумага, полиэтилен, алюминиевая фольга, полиэтилен), запаянный с четырех сторон.

По десять или двадцать пакетов вместе с листком-вкладышем в пачке из картона.

6.6 Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата или работы с ним.

Особые требования отсутствуют.

6.7 Условия отпуска из аптек

Без рецепта врача.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Республика Беларусь

Иностранное производственное унитарное предприятие

«Мед-интерпласт»,

222603, Минская область, г. Несвиж, ул. Ленинская, 115, ком. 204.

Тел/факс: 8(01770) 2-30-72; тел: 8(01770) 6-19-39.

Адрес электронной почты: info@med-interplast.com

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

01.06.2022

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА