

ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

SINARTA®

(SINARTA)

Склад:

ампула А

діюча речовина: глюкозаміну сульфату натрієва сіль;

1 мл розчину містить глюкозаміну сульфату натрієвої солі у перерахуванні на 100 % речовину – 251,25 мг, у перерахуванні на глюкозаміну сульфат – 200 мг, у перерахуванні на натрію хлорид – 51,25 мг;

допоміжні речовини: лідокаїну гідрохлорид, вода для ін'єкцій;

ампула В (розчинник)

діетаноламін, вода для ін'єкцій.

Лікарська форма. Розчин для ін'єкцій.

Основні фізико-хімічні властивості:

ампула А: прозора безбарвна або світло-жовтого кольору рідина (на момент випуску). Прозора, безбарвна або від світло-жовтого до жовтого кольору рідина (протягом терміну придатності);

ампула В: прозора безбарвна рідина; *ампула А В:* прозора безбарвна або світло-жовтого кольору рідина (на момент випуску). Прозора, безбарвна або від світло-жовтого до жовтого кольору рідина (протягом терміну придатності).

Фармакотерапевтична група.

Нестероїдні протизапальні та протиревматичні засоби.

Код АТХ М01А Х05.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Діюча речовина, глюкозаміну сульфат, являє собою сіль аміномоносахариду глюкозаміну, який у фізіологічних умовах присутній в організмі людини і використовується разом з сульфатами для біосинтезу гіалуронової кислоти синовіальної рідини та глікозаміногліканів основної субстанції суглобового хряща.

Таким чином, механізм дії глюкозаміну сульфату полягає у стимуляції синтезу глікозаміногліканів і, відповідно, суглобових протеогліканів. Крім того, глюкозамін має протизапальну дію та пригнічує процес руйнування суглобового хряща головним чином завдяки можливим проявам власних метаболічних властивостей, здатності до пригнічення активності інтерлейкіну 1 (IL-1), що з одного боку впливає на симптоми остеоартриту, а з іншого боку потенційно затримує структурні пошкодження суглобів, про що свідчать дані довгострокових клінічних досліджень.

За даними початкових досліджень *in vitro* та *in vivo*, екзогенне введення глюкозаміну сульфату стимулює біосинтез протеогліканів, який є недостатнім при остеоартриті, сприяє фіксації іонів сірки при синтезі глікозаміногліканів і покращує трофіку суглобового хряща.

Наступні дослідження показали, що глюкозаміну сульфат пригнічує синтез речовин, які руйнують тканини, таких як супероксидні радикали, а також активність лізосомальних ферментів на додачу до ферментів, здатних руйнувати тканину суглобового хряща, таких як колагенази та фосфоліпази A2. Означена дія спричиняє помірний протизапальний ефект, який спостерігається у моделях на тваринах *in vivo*, в тому числі в деяких випадках при експериментальному остеоартриті, навіть без пригнічення циклооксигеназ, на відміну від нестероїдних протизапальних засобів (НПЗЗ).

Більш пізні дослідження показали, що більшість наведених вище метаболічних і протизапальних ефектів можуть бути пов'язані з пригніченням трансдукції внутрішньоклітинного сигналу стимуляції IL-1, одного з цитокінів, залучених до патогенезу остеоартриту, з наступним пригніченням генної транскрипції, індукованої цитокіном. Глюкозаміну сульфат, при концентраціях у плазмі крові та в синовіальній рідині, описаних у пацієнтів з остеоартритом, може фактично інгібувати індуковану IL-1 генну експресію серії прозапальних ферментів у тканинах суглобів, а також продегенеративних ферментів у хрящі, таких як деякі металопротеази, включаючи агреканази. Можливий потенціальний вплив іонів сірки на згадані фармакодинамічні властивості глюкозаміну остаточно не з'ясований.

Усі зазначені вище властивості мають сприятливий вплив на дегенеративні процеси в хрящах, які лежать в основі патогенезу остеоартриту, а також на клінічну картину захворювання.

Короткострокові дослідження та дослідження середньої тривалості показали, що ефективність глюкозаміну сульфату відносно симптомів остеоартриту проявляється вже через 2-3 тижні після початку його застосування.

З іншого боку, ефективність лікування глюкозаміну сульфатом щодо симптоматики, порівняно зі звичайними анальгетиками і нестероїдними протизапальними засобами, оптимальна після курсу безперервного застосування протягом 6 місяців або після курсу застосування протягом 3 місяців з очевидним ефектом після дії протягом 2 місяців після відміни.

Результати клінічних досліджень щоденного безперервного лікування протягом 3 років свідчать про прогресивне підвищення його ефективності, зважаючи на симптоми та уповільнення структурного пошкодження суглобів, що підтверджується за допомогою рентгену.

Глюкозаміну сульфат продемонстрував добру переносимість. Будь-якого істотного впливу глюкозаміну сульфату на серцево-судинну, дихальну, вегетативну або центральну нервову систему виявлено не було.

Фармакокінетика.

Дослідження, проведені у людей та на тваринах, показали, що після прийому ^{14}C -глюкозаміну перорально радіоактивні мічені елементи швидко і майже повністю всмоктується на системному рівні. У людини всмоктується близько 90 % радіоактивно міченої дози препарату. Абсолютна біодоступність глюкозаміну у щурів після введення глюкозаміну сульфату перорально становила 26 % внаслідок ефекту першого проходження через печінку. Абсолютна біодоступність у людини невідома, але, відповідно до алометричних розрахунків, вона аналогічна тій, що спостерігається у щурів, тобто від 20 % до 30 %.

У здорових добровольців після багаторазового прийому всередину глюкозаміну сульфату в дозі 1500 мг на добу, максимальна рівноважна концентрація у плазмі крові ($C_{\text{max,ss}}$) становила 1602 ± 425 нг/мл ($8,9 \mu\text{M}$). Дана концентрація досягалася через 1,5-4 години (медіана: 3 години) після введення (t_{max}). У рівноважному стані показник AUC плазматичних концентрацій відносно часу становив 14564 ± 4138 нгхгод/мл. Дані параметри були отримані при застосуванні лікарського засобу натще, тому невідомо, чи здатний прийом їжі значною мірою вплинути на всмоктування препарату.

При пероральному застосуванні, після абсорбції глюкозамін в основному розподіляється у позасудинному середовищі (у тому числі в синовіальній рідині), з об'ємом розподілу приблизно в 37 разів вищим від загальної кількості води в тілі людини. Зв'язування з білками глюкозаміну не виявлене.

Метаболічний профіль глюкозаміну не досліджували, оскільки даний лікарський засіб, будучи натуральною речовиною, яка присутня в організмі людини, використовується для біосинтезу деяких компонентів суглобового хряща.

Було встановлено лише кінцевий елімінаційний період напіввиведення глюкозаміну з плазми крові людини, виходячи з результатів дослідження рівнів глюкозаміну у плазмі крові, які були вимірюваними протягом 48 годин після перорального прийому лікарського засобу. Розраховане значення становило близько 15 годин.

Після перорального застосування ^{14}C -глюкозаміну виділення з сечею радіоактивних мічених елементів у людини становило 10 ± 9 % від введеної дози, в той час як екскреція з фекаліями становила $11,3 \pm 0,1$ %. Рівень екскреції незміненого глюкозаміну з сечею у людини після перорального застосування в середньому був низьким (приблизно 1 % від введеної дози). Дані результати вказують, що нирки не відіграють істотної ролі у виведенні глюкозаміну та/або його метаболітів та/або продуктів його розпаду.

При багаторазовому застосуванні в дозі 750-1500 мг 1 раз на добу фармакокінетика глюкозаміну була лінійною, в той час як при застосуванні в дозі 3000 мг рівні глюкозаміну у плазмі крові були нижчими, ніж очікувалося, відповідно до підвищення дози. Фармакокінетика глюкозаміну в рівноважному стані не залежала від часу, без кумуляції або зниження біодоступності порівняно з фармакокінетичним профілем, що спостерігається після одноразового введення.

Фармакокінетика глюкозаміну у чоловіків і жінок аналогічна, відмінностей фармакокінетики у здорових добровольців і у пацієнтів з остеоартритом колінного суглоба не встановлено. В

останніх середня концентрація у плазмі крові через 3 години після прийому останньої дози 1500 мг при багаторазовому застосуванні 1 раз на добу становила 7,2 μM та була подібною до виявленої у здорових добровольців, у той час як середня концентрація в синовіальній рідині була тільки на 25 % нижчою і, отже, також знаходилася в діапазоні 10 μM . У пацієнтів із нирковою або печінковою недостатністю фармакокінетика глюкозаміну не досліджувалася, оскільки, враховуючи профіль безпеки препарату, і у зв'язку з незначною участю нирок у елімінації глюкозаміну, зниження дози в даних групах хворих не передбачено.

Рівноважні концентрації глюкозаміну у плазмі крові та в синовіальній рідині, після багаторазового застосування 1 раз на добу в дозі 1500 мг, знаходяться в діапазоні 10 mM і, отже, відповідають тим, для яких було показано фармакологічну активність при дослідженнях в експериментальних моделях *in vitro*, що підтверджує механізм дії і клінічний ефект лікарського засобу.

Клінічні характеристики.

Показання.

Лікування симптомів остеоартриту: болю і функціонального обмеження.

Протипоказання.

Індивідуальна підвищена чутливість до діючої речовини або до будь-якої з допоміжних речовин, схильність до кровотеч.

Препарат Сінарта® не слід застосовувати пацієнтам з алергією на молюсків, тому що діючу речовину одержують із панцирів молюсків, такі пацієнти можуть бути більш схильними до розвитку алергічних реакцій на глюкозамін із можливим загостренням симптомів їх захворювання.

До складу ін'єкційної форми препарату входить допоміжна речовина лідокаїн, яка має наступні протипоказання: кардіогенний шок, виражена артеріальна гіпотензія, тяжкі форми хронічної серцевої недостатності, знижена функція лівого шлуночка, атріовентрикулярна блокада II-III ступеня, тяжка брадикардія, розлади згортання крові, синдром Вольфа-Паркінсона-Уайта, синдром Адамса-Стокса; судоми в анамнезі, спричинені застосуванням лідокаїну; синдром слабкості синусового вузла, тяжкі порушення функції печінки, гіповолемія, міастенія, інфекції у місці ін'єкції, підвищена чутливість до інших анестетиків амідного типу (оскільки існує підвищений ризик розвитку перехресних реакцій гіперчутливості).

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Слід уникати використання сумішей вмісту ампул препарату з іншими ін'єкційними лікарськими засобами.

Специфічних досліджень лікарської взаємодії не проводили. Однак, з огляду на фізико-хімічні

та фармакокінетичні властивості глюкозаміну сульфату, можна припустити низький потенціал взаємодій. Крім того, встановлено, що глюкозаміну сульфат не призводить ні до пригнічення, ні до підвищення активності основних ферментів CYP450 людини.

Фактично препарат не конкурує за механізми абсорбції, після абсорбції він не зв'язується з білками плазми, а метаболізується шляхом включення в якості ендогенної речовини в протеоглікани або розщеплюється без участі ферментів системи цитохрому, внаслідок чого навряд чи може вступати у взаємодію з іншими лікарськими засобами.

Повідомлялося про посилений ефект від застосування кумаринових антикоагулянтів у пацієнтів при супутньому лікуванні глюкозаміном. У зв'язку з цим для таких пацієнтів доцільно проводити контроль параметрів коагуляції.

Препарат сумісний з нестероїдними протизапальними засобами і глюкокортикостероїдами.

Можливе посилення шлунково-кишкового всмоктування тетрацикліну.

До складу ін'єкційної форми препарату входить допоміжна речовина лідокаїн. Циметидин, пептидин, бупівакаїн, пропранолол, хінідин, дизопірамід, амітриптилін, нортриптилін, хлорпромазин, іміпрамін підвищують рівень лідокаїну в сироватці крові, зменшуючи його печінковий метаболізм. Норадреналін має синергічний ефект при взаємодії з лідокаїном.

Слід з обережністю застосовувати інгібітори MAO, оскільки вони підвищують ризик розвитку артеріальної гіпотензії і пролонгується місцевоанестезуюча дія останнього.

При одночасному застосуванні з антиаритмічними препаратами IA класу (у т. ч. з хінідином, прокаїнамідом, дизопірамідом) відбувається подовження інтервалу QT, у дуже поодиноких випадках можливий розвиток AV-блокади або фібриляції шлуночків.

Послаблюється кардіотонічний ефект застосування серцевих глікозидів.

При одночасному застосуванні з седативними засобами заспокійливі ефекти посилюються.

Фенітоїн посилює кардіодепресивну дію лідокаїну.

При одночасному застосуванні з прокаїнамідом можливі марення, галюцинації.

Лідокаїн може посилювати дію препаратів, що зумовлюють блокаду нервово-м'язової передачі, оскільки останні зменшують провідність нервових імпульсів. Етанол посилює пригнічувальну дію лідокаїну на дихання.

Особливості застосування.

Введення препарату можуть здійснювати тільки медичні працівники.

Слід з обережністю призначати пацієнтам з непереносимістю глюкози. На початку лікування пацієнтам з цукровим діабетом доцільно проводити контроль рівня цукру в крові.

З обережністю застосовувати препарат при лікуванні пацієнтів, які страждають на бронхіальну астму, оскільки такі пацієнти можуть бути більш схильними до розвитку алергічних реакцій на

глюкозамін із можливим загостренням їх симптомів.

1 доза лікарського препарату містить 40,3 мг натрію. Це варто враховувати при призначенні пацієнтам, яким показана строга безсольова дієта.

Щоб уникнути випадкового інтравазального введення препарату, рекомендується проводити аспіраційну пробу.

Безпека застосування анестетиків групи лідокаїну сумнівна у хворих, схильних до злоякісної гіпертермії, тому їх застосування в таких випадках слід уникати.

Перед застосуванням лідокаїну при захворюваннях серця (гіпокаліємія знижує ефективність лідокаїну) необхідно нормалізувати рівень калію в крові та проводити контроль ЕКГ.

Активність креатинфосфокінази в сироватці крові може зрости після внутрішньом'язової ін'єкції препарату, що може призвести до помилки при встановленні діагнозу гострого інфаркту міокарда.

У випадку порушень діяльності синусового вузла, подовження інтервалу P-Q, розширення QRS або у разі виникнення або загострення аритмії доза має бути зменшена або препарат має бути відмінений.

Слід дотримуватись особливої обережності при застосуванні препарату пацієнтам з недостатністю кровообігу, артеріальною гіпотензією, аритміями в анамнезі, порушеннями функції печінки та/або нирок помірного ступеня. Через наявність у складі лідокаїну також необхідно дотримуватись обережності при призначенні пацієнтам літнього віку, хворим на епілепсію, при порушенні провідності серця, при дихальній недостатності.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Дані щодо застосування препарату у період вагітності або годування груддю відсутні, тому застосування препарату протипоказано цій категорії пацієнтів.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.

Досліджень щодо впливу препарату на здатність керувати автомобілем та користування іншими механізмами не проводили. Слід бути обережними при керуванні транспортними засобами та виконанні робіт, що потребують уваги. У випадку появи сонливості, втомлюваності, запаморочення або порушень зору керування автотранспортом та робота з іншими механізмами заборонена.

Спосіб застосування та дози.

Для внутрішньом'язового застосування! Препарат не призначений для внутрішньовенного введення.

Дорослі пацієнти та пацієнти літнього віку.

Перед застосуванням змішати розчин В (розчинник 1 мл) із розчином А (розчин препарату 2 мл) в одному шприці.

Приготований розчин препарату вводити внутрішньом'язово по 3 мл або 6 мл (розчин А В) 3 рази на тиждень, протягом 4-6 тижнів.

Наявність жовтуватого забарвлення розчину в ампулі А не впливає на ефективність та переносимість лікарського засобу.

Ін'єкції препарату можна поєднувати з пероральним прийомом препарату у формі порошку для приготування розчину.

Глюкозамін не показаний для лікування гострого больового синдрому.

Облегшення симптомів (особливо зменшення больових відчуттів) може відбуватися тільки після декількох тижнів лікування, а в деяких випадках – навіть після більш тривалого часу. *Пацієнтам із порушеннями функції нирок та/або печінки* рекомендацій щодо корекції дози не надається, оскільки відповідних досліджень не проводили.

Діти. Не застосовувати дітям і підліткам, оскільки безпека та ефективність препарату для таких пацієнтів не встановлені.

Передозування.

Випадків передозування не відзначали. У випадках передозування варто провести симптоматичне лікування, спрямоване на відновлення водно-електролітного балансу.

До складу ін'єкційної форми препарату входить допоміжна речовина лідокаїн. Першими симптомами передозування лідокаїну гідрохлориду з боку центральної нервової системи можуть бути оніміння язика і губ, збуджений стан, ейфорія, тривожність, шум у вухах, запаморочення, нечіткість зору, ністагм, тремор, депресія, сонливість, втрата свідомості, аж до коми, тоніко-клонічні судоми. Як зазначено в літературних джерелах, симптомами передозування, пов'язаними з лідокаїну гідрохлоридом, з боку серцево-судинної системи та дихальної функції можуть бути зниження артеріального тиску, колапс, АВ-блокада та пригнічення дихальної діяльності. Необхідно контролювати серцево-судинну та дихальну функції пацієнта.

Зміна цих параметрів може вказувати на передозування препарату, тому пацієнту слід негайно забезпечити доступ кисню. Усі ускладнення потребують симптоматичного лікування.

Побічні реакції.

З боку травної системи: біль у животі, метеоризм, диспепсія, діарея, запор, нудота, блювання; гіперглікемія у пацієнтів з порушеною толерантністю до глюкози;

з боку нервової системи: головний біль, сонливість, підвищена втомлюваність, запаморочення;

з боку імунної системи: реакції гіперчутливості, включаючи алергічні реакції, загострення бронхіальної астми;

з боку органів зору: розлади зору;

з боку шкіри та її структур: еритема, свербіж, висип; ангіоневротичний набряк, кропив'янка, випадання волосся, абсцес;

місцеві реакції: реакції у місці введення.

Ін'єкційна форма препарату містить лідокаїн. У виняткових випадках можливі побічні реакції, характерні для цього компонента:

з боку травної системи: нудота, блювання;

з боку нервової системи: оніміння язика і губ, світлобоязнь, диплопія, головний біль, спутаність свідомості, м'язові сипання, при застосуванні у високих дозах – шум у вухах, збуджений стан, занепокоєння, парестезії, судоми, втрата свідомості, кома, гіперакузія;

з боку органів зору: порушення зору, кон'юктивіт; при застосуванні у високих дозах – ністагм;

психічні розлади: порушення сну;

з боку серцево-судинної системи: артеріальна гіпотензія, поперечна блокада серця; підвищення артеріального тиску; при застосуванні у високих дозах – аритмія, брадикардія, уповільнення провідності серця, зупинка серцевої діяльності, периферична вазодилатація, колапс, тахікардія, біль у ділянці серця;

з боку імунної системи: пригнічення імунної системи, алергічні реакції, включаючи набряк, шкірні реакції, свербіж; кропив'янка, реакції гіперчутливості, включаючи анафілактоїдні реакції (в т.ч. анафілактичний шок), генералізований ексfolіативний дерматит;

з боку дихальної системи: пригнічення дихання або зупинка дихання, задишка;

інші: відчуття жару, холоду або оніміння кінцівок, злаякісна гіпертермія; при застосуванні у високих дозах – риніт;

місцеві реакції: поколювання шкіри у місці ін'єкції, абсцес, відчуття легкого печіння (зникає з розвитком анестезуючого ефекту протягом 1 хвилини), тромбофлебіт.

Термін придатності.

2 роки.

Не застосовувати препарат після закінчення терміну придатності, вказаного на упаковці.

Приготований розчин слід застосовувати одразу.

Умови зберігання.

Зберігати у захищеному від світла місці при температурі не вище 25 °С. Зберігати в недоступному для дітей місці.

Упаковка. Ампула А: по 2 мл розчину в ампулі з коричневого прозорого скла.

Ампула В: по 1 мл розчинника в ампулі з безбарвного прозорого скла.

По 5 ампул А і по 5 ампул В у блістерах відповідно.

По 1 блістеру з ампулами А і по 1 блістеру з ампулами В у пачці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник.

АТ «Фармак».

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.

Україна, 04080, м. Київ, вул. Кирилівська, 74.