ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

Глюкосат

Склад:

діюча речовина: глюкозаміну сульфат натрію хлорид;

2 мл розчину (ампула А) містить глюкозаміну сульфат натрію хлорид 502,5 мг, що еквівалентно глюкозаміну сульфату 400 мг та натрію хлориду 102,5 мг;

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

розчинник (ампула В) містить:

допоміжні речовини: діетаноламін, вода для ін’єкцій.

Лікарська форма. Розчин для ін’єкцій.

Основні фізико-хімічні властивості: ампула А з коричневого прозорого скла містить безбарвну або світло-жовту прозору рідину;

ампула В (розчинник) із безбарвного прозорого скла містить безбарвну прозору рідину;

ампула А В (розчин для ін’єкцій) – прозорий безбарвний або світло-жовтий розчин.

Фармакотерапевтична група. Нестероїдні протизапальні та протиревматичні засоби.

Код АТХ M01A X05.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Діюча речовина, глюкозаміну сульфат, являє собою сіль аміномоносахариду глюкозаміну, який за фізіологічних умов наявний в організмі людини і використовується разом зі 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 чинить 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 додатково до ферментів, здатних руйнувати тканину суглобового хряща, таких як колагенази та фосфоліпази А2. Означена дія виявляє помірний протизапальний ефект, який спостерігається в моделях на тваринах *in vivo*, у 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 подальшим пригніченням генної транскрипції, індукованої цитокіном. Глюкозаміну сульфат, при концентрації 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 аггреканази. Потенційний вплив іонів сірки на зазначені фармакодинамічні властивості глюкозаміну остаточно не з’ясований.

Усі перераховані вище властивості сприятливо впливають на дегенеративні процеси у хрящах, які лежать в основі патогенезу остеоартриту, а також на клінічну картину захворювання. Короткострокові дослідження та дослідження середньої тривалості показали, що ефективність глюкозаміну сульфату щодо 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 НПЗЗ, оптимальна після курсу безперервного застосування протягом 6 місяців або після курсу застосування протягом 3 місяців з очевидним ефектом післядії 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 за участю людей та на тваринах, показали, що після перорального прийому 14С-глюкозаміну радіоактивні мічені елементи швидко і майже повністю всмоктуються на системному рівні. У людини всмоктується приблизно 90 % радіоактивно міченої дози препарату. Абсолютна біодоступність глюкозаміну у щурів після введення

глюкозаміну сульфату перорально склала 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 внутрішньо глюкозаміну сульфату в дозі 1500 мг на добу максимальна рівноважна концентрація у плазмі крові ($C_{max, ss}$) становила 1602 ± 425 нг/мл (8,9 µM). Дана концентрація досягалася через 1,5–4 години (медіана – 3 години) після введення (t_{max}). У рівноважному стані площа під фармакокінетичною кривою «концентрація-час» (AUC) плазмових концентрацій відносно часу становила 14564 ±4138 нг × год/мл. Такі параметри були отримані при застосуванні лікарського засобу натще, тому невідомо, чи вживання їжі впливає значною мірою на всмоктування препарату.

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

Метаболічний профіль глюкозаміну не досліджувався, оскільки цей лікарський засіб, будучи натуральною речовиною, яка наявна в організмі людини, використовується для біосинтезу деяких компонентів суглобового хряща.

Було встановлено лише кінцевий елімінаційний період напіввиведення глюкозаміну з плазми крові людини за результатами дослідження рівня глюкозаміну в плазмі крові, які були вимірюваними протягом 48 годин після перорального прийому лікарського засобу. Розраховане значення становило приблизно 15 годин.

Після перорального застосування 14С-глюкозаміну виділення зі сечею радіоактивних мічених елементів у людини склало 10 ± 9 % від введеної дози, тоді як екскреція з фекаліями становила 11,3 ± 0,1 %. Рівень екскреції незміненого глюкозаміну зі 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 і/або продуктів його розпаду.
При багаторазовому застосуванні в дозі 750–1500 мг 1 раз на добу фармакокінетика глюкозаміну була лінійною, тоді як при застосуванні в дозі 3000 мг рівень глюкозаміну в плазмі крові був нижчим, ніж очікувалося відповідно до підвищення дози. Фармакокінетика глюкозаміну в рівноважному стані не залежала від часу, не свідчила про кумуляцію або зниження біодоступності препарату порівняно з профілем фармакокінетики, що спостерігався після одноразового введення. Фармакокінетика глюкозаміну у чоловіків і жінок аналогічна, відмінностей фармакокінетики у здорових добровольців і у пацієнтів з остеоартритом колінного суглоба не встановлено. У останніх середня концентрація в 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, тоді як середня концентрація в синовіальній рідині була тільки на 25 % нижчою і, отже, також знаходилася в діапазоні 10 µM.
У пацієнтів з нирковою або печінковою недостатністю фармакокінетика глюкозаміну не досліджувалася, оскільки, зважаючи профіль безпеки препарату і у зв'язку з незначною участю нирок у елімінації глюкозаміну, зниження дози для цих груп хворих не передбачено.

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

Клінічні характеристики.

Показання.

Полегшення симптомів при легкому та помірному остеоартриті коліна.

Протипоказання.

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

Препарат Глюкосат 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 захворювання.

До складу ін'єкційної форми препарату входить допоміжна речовина лідокаїн, яка має такі протипоказання: кардіогенний шок, виражена артеріальна гіпотензія, гостра серцева недостатність, тяжкі форми хронічної серцевої недостатності, знижена функція лівого шлуночка, захворювання провідності серця, 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, гіперчутливість до лідокаїну та 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 проводилось. 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 крові, а метаболізується шляхом включення як ендогенної речовини в протеоглікани або розщеплюється без участі ферментів системи цитохрому, внаслідок чого малоймовірною є його взаємодія з іншими лікарськими засобами.

Існують обмежені дані про можливу взаємодію лікарських засобів з глюкозаміном, однак спостерігалося збільшення міжнародного нормалізованого відношення (МНВ) при застосуванні антагоністів перорального вітаміну К. Тому за пацієнтами, які отримують антагоністи перорального вітаміну К, слід уважно стежити на початку застосування глюкозаміну або під час припинення його застосування. Супровідне лікування глюкозаміном може посилити абсорбцію і, отже, концентрацію тетрациклінів у сироватці крові. Проте клінічна значимість цієї взаємодії, ймовірно, обмежена.

Препарат сумісний з НПЗЗ і глюкокортикостероїдами.

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 виявляє синергічний ефект при взаємодії з лідокаїном.

Слід з обережністю застосовувати інгібітори моноаміноксидази (МАО), оскільки вони підвищують ризик розвитку артеріальної гіпотензії і пролонгується місцевоанестезуюча дія останнього. При одночасному застосуванні з антиаритмічними препаратами класу IA (у т. ч. з хінідином, прокаїнамідом, дизопірамідом) подовжується інтервал QT, у дуже поодиноких випадках можливий розвиток AV-блокади або фібриляції шлуночків.

Послаблюється кардіотонічний ефект застосування серцевих глікозидів.

При одночасному застосуванні зі седативними засобами заспокійливий ефект посилюється.

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.

У пацієнтів з відомим фактором ризику серцево-судинних захворювань рекомендується моніторинг рівня ліпідів крові, оскільки у пацієнтів, які отримували глюкозамін, у декількох випадках спостерігалася гіперхолестеринемія.

Слід з обережністю призначати лікарський засіб пацієнтам із непереносимістю глюкози. На початку лікування пацієнтам із цукровим діабетом доцільно проводити контроль рівня цукру в крові. Відомі випадки загострення симптомів астми після початку прийому глюкозаміну (симптоми загострення зникали після припинення застосування глюкозаміну). Тому потрібно 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 симптомів захворювання. Спеціальних досліджень у пацієнтів з нирковою або печінковою недостатністю не проводилося. Однак застосування глюкозаміну пацієнтам з тяжкою печінковою або нирковою недостатністю слід контролювати.

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

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

Безпека застосування анестетиків групи лідокаїну сумнівна для хворих, схильних до злоякісної гіпертермії, тому такого застосування 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 разі порушень діяльності синусового вузла, подовження інтервалу P-Q, розширення QRS або у разі виникнення чи загострення аритмії дозу потрібно зменшити або відмінити препарат.

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

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Дані щодо застосування препарату вагітним або жінкам, які годують груддю, відсутні, тому застосування препарату протипоказано цій категорії пацієнтів.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами. Дослідження впливу препарату на здатність керувати автомобілем та працювати з іншими механізмами не проводилися. Під час застосування глюкозаміну можуть розвиватися запаморочення, сонливість, втома, цефалгія або порушення зору, тому слід уникати керування автотранспортом та роботи з іншими механізмами.

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. Полегшення симптомів (особливо зменшення больових відчуттів) можливе тільки після декількох тижнів лікування, а в деяких випадках навіть після більш тривалого періоду.

Якщо ніякого полегшення симптомів не відбулося через 2–3 місяці застосування, необхідно переглянути лікування.

Застосування пацієнтам літнього віку. Жодних досліджень щодо кінетики препарату за участю пацієнтів літнього віку не проводилося.

Застосування пацієнтам з нирковою та/або печінковою недостатністю. Жодних досліджень щодо кінетики препарату для даної популяції не проводилося (див. розділ «Особливості застосування»).

Діти.

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

Передозування.

Випадки передозування (випадкові або навмисні) не відзначались. У разі передозування слід припинити прийом препарату та, якщо необхідно, 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 відомо з публікацій, симптомами передозування, пов'язаними з лідокаїну гідрохлоридом, з боку серцево-судинної системи та дихальної функції можуть бути зниження артеріального тиску, колапс, AV-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.

Критерії оцінки частоти розвитку побічних реакцій на лікарський засіб:

Дуже часто:	≥ 1/10
Часто:	≥ 1/100 – < 1/10
Нечасто:	≥ 1/1000 – < 1/100
Рідко:	≥ 1/10000 – < 1/1000
Дуже рідко:	< 1/10000
Частота невідома:	частоту випадків за наявними даними оцінити неможливо.

З боку імунної системи: частота невідома – алергічні реакції (гіперчутливість);

з боку обміну речовин та харчування: частота невідома – негативний вплив на моніторинг цукру в крові, гіперглікемія у пацієнтів з порушеною толерантністю до глюкози;

психічні розлади: частота невідома – безсоння;

з боку нервової системи: часто – цефалгія (головний біль), сонливість; частота невідома –запаморочення;

з боку органів зору: частота невідома – порушення зору;

з боку серця: частота невідома – аритмія серця, наприклад тахікардія;

з боку судинної системи: нечасто – почервоніння;

з боку травної системи: часто – нудота, біль у животі, порушення травлення, діарея, запор, метеоризм, важкість у шлунку та біль, диспепсія;

з боку шкіри та підшкірної клітковини: нечасто – еритема, висипання, свербіж; частота невідома – випадання волосся, ангіоневротичний набряк, кропив'янка;

з боку органів дихання, грудної клітки та середостіння: частота невідома – астма, загострення астми;

з боку гепатобіліарної системи: частота невідома – жовтяниця;

загальні розлади та порушення в місці введення: часто – втомлюваність; частота невідома – набряк, периферичний набряк, реакція у місці введення;

результати досліджень: частота невідома – підвищення рівня печінкових ферментів, підвищення рівня глюкози у крові, підвищення артеріального тиску, коливання показника МНВ.

Повідомлялося про поодинокі спонтанні випадки гіперхолестеринемії, однак причинно-наслідковий зв'язок не встановлено.

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

з боку травної системи: нудота, дуже рідко – блювання;

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

з боку органів зору: порушення зору, кон'юнктивіт; при застосуванні у високих дозах – ністагм;
психічні розлади: частота невідома – порушення сну;

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

з боку імунної системи: пригнічення імунної системи, алергічні реакції, включаючи набряк, шкірні реакції, свербіж; дуже рідко – кропив'янка, реакції гіперчутливості,

включаючи анафілактоїдні реакції (зокрема анафілактичний шок), генералізований ексфоліативний дерматит;

з боку дихальної системи: пригнічення дихання або зупинка дихання, задишка;
інші: відчуття жару, холоду або оніміння кінцівок, злоякісна гіпертермія; при застосуванні у високих дозах – риніт;

місцеві реакції: поколювання шкіри в 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.

Умови зберігання. Зберігати в оригінальній упаковці для захисту від дії світла при температурі від 2 до 8 $^{\circ}$С. Зберігати у недоступному для дітей місці.

Упаковка.

Ампула А з коричневого прозорого скла містить 2 мл препарату.

Ампула В з безбарвного прозорого скла містить 1 мл розчинника.

По 5 ампул А у блістері; по 5 ампул В у блістері. По 1 блістеру з ампулами А та по 1 блістеру з ампулами В у пачці з картону.

По 1 ампулі А та 1 ампулі В у блістері. По 1 блістеру у пачці з картону.

По 6 ампул А у блістері; по 6 ампул В у блістері. По 1 блістеру з ампулами А та по 1 блістеру з ампулами В у пачці з картону.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник. ТОВ «ФЗ «БІОФАРМА», Україна.

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

Україна, 09100, Київська обл., м. Біла Церква, вул. Київська, 37.