

ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ Синарта

Торговое название препарата: Синарта

Действующее вещество (МНН): глюкозамина сульфат

Лекарственная форма: раствор для инъекций

Состав:

1 мл раствора содержит:

ампула А

активное вещество: глюкозамина сульфата натриевой соли в пересчёте на 100 % вещество – 251,25 мг, в пересчёте на глюкозамина сульфат – 200 мг, в пересчёте на натрия хлорид – 51,25 мг;

вспомогательные вещества: лидокаина гидрохлорид, вода для инъекций;

ампула В (растворитель)

диэтаноламин, вода для инъекций.

Описание: *ампула А:* прозрачная бесцветная или светло-жёлтого цвета жидкость (на момент выпуска). Прозрачная, бесцветная или от светло-жёлтого до жёлтого цвета жидкость (на протяжении срока годности); *ампула В:* прозрачная бесцветная жидкость; *ампула А+В:* прозрачная бесцветная или светло-жёлтого цвета жидкость (на момент выпуска). Прозрачная, бесцветная или от светло-жёлтого до жёлтого цвета жидкость (на протяжении срока годности).

Фармакотерапевтическая группа: нестероидные противовоспалительные и противоревматические средства

Код АТХ: M01AX05

Фармакологические свойства

Фармакокинетика

Исследования, проведенные у людей и на животных, показали, что после приема ^{14}C -глюкозамина перорально радиоактивные меченые элементы быстро и почти полностью всасываются на системном уровне. У человека всасывается около 90 % радиоактивно меченой дозы препарата. Абсолютная биодоступность глюкозамина у крыс после введения глюкозамина сульфата перорально составила 26 % вследствие эффекта первого прохождения через печень. Абсолютная биодоступность у человека неизвестна, но, согласно аллометричным расчетам, она аналогична той, что наблюдается у крыс, то есть от 20 % до 30 %.

У здоровых добровольцев после многократного приема внутрь глюкозамина сульфата в дозе 1500 мг в сутки, максимальная равновесная концентрация в плазме крови ($C_{\max, ss}$) составляла 1602 ± 425 нг/мл (8,9 μM). Данная концентрация достигалась через 1,5-4 часа (медиана: 3 часа) после введения ($t_{\max}$). В равновесном состоянии показатель AUC плазматических концентраций относительно времени составлял 14564 ± 4138 нг $\cdot$ год/мл. Данные параметры были получены при применении лекарственного средства натошак, поэтому неизвестно, способен ли прием пищи в значительной степени повлиять на всасывание препарата.

При пероральном применении, после абсорбции глюкозамин в основном распределяется во внесосудистой среде (в том числе в синовиальной жидкости), с объемом распределения примерно в 37 раз выше общего количества воды в теле человека. Связывание с белками глюкозамина не выявлено.

Метаболический профиль глюкозамина не исследовали, поскольку данное лекарственное средство, будучи натуральным веществом, которое присутствует в организме человека, используется для биосинтеза некоторых компонентов суставного хряща.

Было установлено лишь конечный элиминационный период полувыведения глюкозамина из плазмы крови человека, исходя из результатов исследования уровней глюкозамина в плазме крови, которые были измеряемыми в течение 48 часов после перорального приема лекарственного средства. Рассчитанное значение составило около 15 часов.

После перорального приема ^{14}C -глюкозамина выделение с мочой радиоактивных меченых элементов у человека составило $10 \pm 9 \%$ от введенной дозы, в то время как экскреция с фекалиями составила $11,3 \pm 0,1 \%$. Уровень экскреции неизмененного глюкозамина с мочой у человека после перорального применения в среднем был низким (около 1 % от введенной дозы). Данные результаты указывают, что почки не играют существенной роли в выведении глюкозамина и/или его метаболитов и/или продуктов его распада.

При многократном применении в дозе 750-1500 мг 1 раз в сутки фармакокинетика глюкозамина была линейной, в то время как при применении в дозе 3000 мг уровни глюкозамина в плазме крови были ниже, чем ожидалось, в соответствии с повышением дозы. Фармакокинетика глюкозамина в равновесном состоянии не зависела от времени, без кумуляции или снижения биодоступности по сравнению с фармакокинетическим профилем, который наблюдается после однократного введения.

Фармакокинетика глюкозамина у мужчин и женщин аналогичная, различий фармакокинетики у здоровых добровольцев и у пациентов с остеоартритом коленного сустава не установлено. В последних средняя концентрация в плазме крови через 3 часа после приема последней дозы 1500 мг при многократном применении 1 раз в сутки составила 7,2 μM и была подобна обнаруженной у здоровых добровольцев, в то время как средняя концентрация в синовиальной жидкости была только на 25 % ниже и, следовательно, также находилась в диапазоне 10 μM . У пациентов с почечной или печеночной недостаточностью фармакокинетика глюкозамина не исследовалась, поскольку, учитывая профиль безопасности препарата, и в связи с незначительным участием почек в элиминации глюкозамина, снижение дозы в данных группах больных не предусмотрено.

Равновесные концентрации глюкозамина в плазме крови и в синовиальной жидкости, после многократного применения 1 раз в сутки в дозе 1500 мг, находятся в диапазоне 10 μM и, следовательно, соответствуют тем, для которых было показано фармакологическую активность при исследованиях в экспериментальных моделях *in vitro*, что подтверждает механизм действия и клинический эффект лекарственного средства.

Фармакодинамика

Действующее вещество, глюкозамина сульфат, представляет собой соль аминомоносахарида глюкозамина, который в физиологических условиях присутствует в организме человека и используется вместе с сульфатами для биосинтеза гиалуроновой кислоты синовиальной жидкости и гликозаминогликанов основной субстанции суставного хряща.

Таким образом, механизм действия глюкозамина сульфата заключается в стимуляции синтеза гликозаминогликанов и, соответственно, суставных протеогликанов. Кроме того, глюкозамин обладает противовоспалительным действием и подавляет процесс разрушения суставного хряща главным образом благодаря возможным проявлениям собственных метаболических свойств, способности к подавлению активности интерлейкина 1 (IL-1), что с одной стороны влияет на симптомы остеоартрита, а с другой стороны потенциально задерживает структурные повреждения суставов, о чем свидетельствуют данные долгосрочных клинических исследований.

По данным первоначальных исследований *in vitro* и *in vivo*, экзогенное введение глюкозамина сульфата стимулирует биосинтез протеогликанов, который является недостаточным при остеоартрите, способствует фиксации ионов серы при синтезе гликозаминогликанов и улучшает трофику суставного хряща.

Последующие исследования показали, что глюкозамина сульфат подавляет синтез веществ, которые разрушают ткани, таких как супероксидные радикалы, а также активность лизосомальных ферментов в дополнение к ферментам, которые способны разрушать ткань суставного хряща, таких как коллагеназы и фосфолипазы A2. Данное действие вызывает умеренный противовоспалительный эффект, который наблюдается в моделях на животных *in vivo*, в том числе в некоторых случаях при экспериментальном остеоартрите, даже без

угнетения циклооксигеназ, в отличие от нестероидных противовоспалительных средств (НПВС).

Более поздние исследования показали, что большинство приведенных выше метаболических и противовоспалительных эффектов могут быть связаны с угнетением трансдукции внутриклеточного сигнала стимуляции IL-1, одного из цитокинов, вовлеченных в патогенез остеоартрита, с последующим угнетением генной транскрипции, индуцированной цитокином. Глюкозамина сульфат, при концентрациях в плазме крови и в синовиальной жидкости, описанных у пациентов с остеоартритом, может фактически ингибировать индуцированную IL-1 генную экспрессию серии провоспалительных ферментов в тканях суставов, а также продегенеративных ферментов в хряще, таких как некоторые металлопротеазы, включая аггреканызы. Возможно потенциальное влияние ионов серы на упомянутые фармакодинамические свойства глюкозамина окончательно не выяснено.

Все указанные выше свойства оказывают благотворное воздействие на дегенеративные процессы в хрящах, которые лежат в основе патогенеза остеоартрита, а также на клиническую картину заболевания.

Краткосрочные исследования и исследования средней продолжительности показали, что эффективность глюкозамина сульфата в отношении симптомов остеоартрита проявляется уже через 2-3 недели после начала его применения.

С другой стороны, эффективность лечения глюкозамина сульфатом в отношении симптоматики, по сравнению с обычными анальгетиками и нестероидными противовоспалительными средствами, оптимальная после курса непрерывного применения в течение 6 месяцев, или после курса применения в течение 3 месяцев с очевидным эффектом после воздействия в течение 2 месяцев после отмены.

Результаты клинических исследований ежедневного непрерывного лечения в течение 3 лет свидетельствуют о прогрессивном повышении его эффективности, учитывая симптомы и замедление структурного повреждения суставов, что подтверждается с помощью рентгена.

Глюкозамина сульфат продемонстрировал хорошую переносимость. Какого-либо существенного влияния глюкозамина сульфата на сердечно-сосудистую, дыхательную, вегетативную или центральную нервную систему обнаружено не было.

Показания к применению

Лечение симптомов остеоартрита: боли и функционального ограничения.

Способ применения и дозы

Для внутримышечного применения! Препарат не предназначен для внутривенного введения.
Взрослые пациенты и пациенты пожилого возраста.

Перед применением смешать раствор В (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+В) 3 раза в неделю, в течении 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.

Облегчение 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 проводили.

Дети.

Не применять детям и подросткам, поскольку безопасность и эффективность препарата для таких пациентов не установлены.

Побочные действия

Со стороны пищеварительной системы: боль в животе, метеоризм, диспепсия, диарея, запор, тошнота, рвота; гипергликемия у пациентов с нарушенной толерантностью к глюкозе;
со стороны нервной системы: головная боль, сонливость, повышенная утомляемость, головокружение;

со стороны иммунной системы: реакции гиперчувствительности, включая аллергические реакции, обострение бронхиальной астмы;

со стороны органов зрения: нарушение зрения;

со стороны кожи и ее структур: эритема, зуд, сыпь, ангионевротический отек, крапивница, выпадение волос, абсцесс;

местные реакции: реакции в месте введения.

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

со стороны пищеварительной системы: тошнота, рвота;

со стороны нервной системы: онемение языка и губ, светобоязнь, диплопия, головная боль, спутанность сознания, мышечные подергивания, при применении в высоких дозах – шум в ушах, возбужденное состояние, беспокойство, парестезии, судороги, потеря сознания, кома, гиперактузия;

со стороны органов зрения: нарушение зрения, конъюнктивит; при применении у высоких дозах – нистагм;

психические расстройства: нарушение сна;

со стороны сердечно-сосудистой системы: артериальная гипотензия, поперечная блокада сердца, повышение артериального давления; при применении в высоких дозах – аритмия, брадикардия, замедление проводимости сердца, остановка сердечной деятельности, периферическая вазодилатация, коллапс, тахикардия, боль в области сердца;

со стороны иммунной системы: угнетение иммунной системы, аллергические реакции, включая отек, кожные реакции, зуд; крапивница, реакции гиперчувствительности, включая анафилактические реакции (в т.ч. анафилактический шок), генерализованный эксфолиативный дерматит;

со стороны дыхательной системы: угнетение дыхания или остановка дыхания, одышка;

другие: ощущение жара, холода или онемения конечностей, злокачественная гипертермия; при применении в высоких дозах – ринит;

местные реакции: покраснение кожи в месте инъекции, абсцесс, ощущение легкого жжения (исчезает с развитием анестезирующего эффекта в течение 1 минуты), тромбофлебит.

Противопоказания

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

Препарат Синарта не следует применять пациентам с аллергией на моллюсков, так как действующее вещество получают из панцирей моллюсков, такие пациенты могут быть более склонными к развитию аллергических реакций на глюкозамин с возможным обострением симптомов их заболевания.

В состав инъекционной формы препарата входит вспомогательное вещество лидокаин, которое имеет следующие противопоказания: кардиогенный шок, выраженная артериальная гипотензия, тяжелые формы хронической сердечной недостаточности, сниженная функция левого желудочка, атриовентрикулярная блокада II-III степени, тяжелая брадикардия, нарушения свертывания крови, синдром Вольфа-Паркинсона-Уайта, синдром Адамса-Стокса; судороги в анамнезе, вызванные применением лидокаина; синдром слабости синусового узла, тяжелые нарушения функции печени, гиповолемия, миастения, инфекции в месте инъекции, повышенная чувствительность к другим анестетикам амидного типа (поскольку существует повышенный риск развития перекрестных реакций гиперчувствительности).

Лекарственные взаимодействия

Следует избегать использования смесей содержания ампул препарата с другими инъекционными лекарственными средствами.

Специфических исследований лекарственного взаимодействия не проводили. 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 CYP450 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.

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

Препарат совместим с нестероидными противовоспалительными средствами и глюкокортикостероидами.

Возможно усиление желудочно-кишечного всасывания тетрациклина.

В состав инъекционной формы препарата входит вспомогательное вещество лидокаин. Циметидин, пептидин, бупивакаин, пропранолол, хинидин, дизопирамид, амитриптилин, нортриптилин, хлорпромазин, имипрамин повышают уровень лидокаина в сыворотке крови, уменьшая его печеночный метаболизм. Норадреналин имеет синергический эффект при взаимодействии с лидокаином.

Следует с осторожностью применять ингибиторы MAO, поскольку они повышают риск развития артериальной гипотензии и пролонгируется местноанестезирующее действие последнего.

При одновременном применении с антиаритмическими препаратами IA класса (в т. ч. с хинидином, прокаинамидом, дизопирамидом) происходит удлинение интервала QT, в очень редких случаях возможно развитие АВ-блокады или фибрилляции желудочков.

Ослабляется кардиотонический эффект применения сердечных гликозидов.

При одновременном применении с седативными средствами успокоительные эффекты усиливаются.

Фенитоин усиливает кардиодепрессивное действие лидокаина.

При одновременном применении с прокаинамидом возможны бред, галлюцинации.

Лидокаин может усиливать действие препаратов, обуславливающих блокаду нервно-мышечной передачи, поскольку последние уменьшают проводимость нервных импульсов.

Этанол усиливает угнетающее действие лидокаина на дыхание.

Особые указания

Введение препарата могут осуществлять только медицинские работники.

Следует с осторожностью назначать пациентам с непереносимостью глюкозы. В начале лечения пациентам с сахарным диабетом целесообразно проводить контроль уровня сахара в крови.

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

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

Чтобы избежать случайного интравазального введения препарата, рекомендуется проводить аспирационную пробу.

Безопасность применения анестетиков группы лидокаина сомнительна у больных, склонных к злокачественной гипертермии, поэтому их применение в таких случаях следует избегать.

Перед применением лидокаина при заболеваниях сердца (гипокалиемия снижает

эффективность лидокаина) необходимо нормализовать уровень калия в крови и проводить контроль ЭКГ.

Активность креатинфосфокиназы в сыворотке крови может возрасти после внутримышечной инъекции препарата, что может привести к ошибке при установлении диагноза острого инфаркта миокарда.

В случае нарушений деятельности синусового узла, удлинения интервала P-Q, расширения QRS или в случае возникновения или обострения аритмии доза должна быть уменьшена или препарат должен быть отменен.

Следует соблюдать особую осторожность при применении препарата пациентам с недостаточностью кровообращения, артериальной гипотензией, аритмиями в анамнезе, нарушениями функции печени и/или почек средней степени. Из-за наличия в составе лидокаина также необходимо соблюдать осторожность при назначении пациентам пожилого возраста, больным эпилепсией, при нарушении проводимости сердца, при дыхательной недостаточности.

Применение при беременности и период лактации

Данные по применению препарата в период беременности или кормления грудью отсутствуют, поэтому применение препарата противопоказано этой категории пациентов.

Влияние на способность управлять автомобилем и сложными механизмами

Исследований о влиянии препарата на способность управлять автомобилем и использование других механизмов не проводили. Следует соблюдать осторожность при управлении транспортными средствами и выполнении работ, требующих внимания. В случае появления сонливости, утомляемости, головокружения или нарушений зрения управления автотранспортом и работа с другими механизмами запрещена.

Передозировка

Случаев передозировки не отмечали. В случаях передозировки следует провести симптоматическое лечение, направленное на восстановление водно-электролитного баланса. В состав инъекционной формы препарата входит вспомогательное вещество лидокаин. Первыми симптомами передозировки лидокаина гидрохлорида со стороны центральной нервной системы могут быть онемение языка и губ, возбужденное состояние, эйфория, тревожность, шум в ушах, головокружение, нечеткость зрения, нистагм, тремор, депрессия, сонливость, потеря сознания, вплоть до комы, тонико-клонические судороги. Как указано в литературных источниках, симптомами передозировки, связанными с лидокаином гидрохлоридом, со стороны сердечно-сосудистой системы и дыхательной функции могут быть снижение артериального давления, коллапс, АВ-блокада и угнетение дыхательной деятельности. Необходимо контролировать сердечно-сосудистую и дыхательную функции пациента.

Изменение этих параметров может указывать на передозировку препарата, поэтому пациенту следует немедленно обеспечить доступ кислорода. Все осложнения требуют симптоматического лечения.

Форма выпуска

Ампула А: по 2 мл раствора в ампуле из коричневого прозрачного стекла.

Ампула В: по 1 мл растворителя в ампуле из бесцветного прозрачного стекла.

По 5 ампул А и по 5 ампул В в блистерах соответственно.

По 1 блистеру с ампулами А и по 1 блистеру с ампулами В в пачке.

Условия хранения

Хранить в защищенном от света месте при температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

2 года.

Не следует применять после истечения срока годности.

Приготовленный раствор следует применять сразу.

Условия отпуска из аптек

По рецепту.

Производитель:

ПАО «Фармак». Украина, 04080, г. Киев, ул. Фрунзе, 63

Местонахождение производителя и его адрес места осуществления деятельности.

Украина, 04080, г. Киев, ул. Фрунзе, 74.

Наименование и адрес организации, принимающей претензии (предложения) по качеству лекарственных средств на территории Республики Узбекистан

Представительство ПАО "Фармак" в Узбекистане.

100000, г. Ташкент, ул. А. Кодырий, 39.

Тел./факс :235-77-13, 235-67-05