

## **Состав**

*действующее вещество:* набуметон;

1 таблетка содержит набуметон 500 мг;

*вспомогательные вещества:* целлюлоза микрокристаллическая, крахмал кукурузный, полисорбат 80, натрия лаурилсульфат, натрия крахмала (тип А), кремния диоксид коллоидный, тальк, гипромеллоза, титана диоксид (Е 171), полиэтиленгликоль 6000, железа оксид красный (Е 172).

## **Лекарственная форма**

Таблетки, покрытые оболочкой.

*Основные физико-химические свойства:*

*Синметон по 500 мг:* таблетки красновато-коричневого цвета, круглой формы, двояковыпуклые, покрытые оболочкой.

## **Фармакотерапевтическая группа**

Средства, влияющие на опорно-двигательный аппарат. Нестероидные противовоспалительные средства. Набуметон. Код АТХ М01А Х01.

## **Фармакодинамика**

Действующее вещество препарата - набуметон - относится к алканонитам, и есть некислотным НПВП (НПВС), который после абсорбции из желудочно-кишечного тракта быстро метаболизируется в печени до главного активного метаболита - 6-метокси-2-нафтилацетиновой кислоты (6-МНК). Оказывает

противовоспалительное, жаропонижающее, анальгезирующее действие.

Механизм действия связан с блокадой циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2), что приводит к нарушению метаболизма арахидоновой кислоты и снижению концентрации простагландинов, тромбоксана. Подавляет экссудативные и пролиферативные процессы в очаге воспаления, снижает концентрацию брадикинина и гистамина, а также увеличивает порог восприимчивости болевых рецепторов.

Гипотермическое действие обусловлено снижением концентрации пирогенов в спинномозговой жидкости и гипоталамической зоне, увеличением теплоотдачи (влияния на теплопродукции не проявляет).

Поскольку набуметон оказывает умеренную селективность ингибирования преимущественно ЦОГ-2, характерной особенностью набуметон является отсутствие влияния на слизистую оболочку желудка. Сообщалось про более низкую частоту развития язвенной болезни, кровотечения и перфорации по сравнению с другими НПВП. Имеет незначительное влияние на индуцированную коллагеном агрегацию тромбоцитов, и не влияет на время кровотечения.

### **Фармакокинетика**

После перорального применения набуметон быстро всасывается из желудочно-кишечного тракта (> 80%), еда или молоко ускоряют его абсорбцию.

Метаболизируется в печени с образованием активного метаболита (6-МНК) - до 35% от принятой дозы и других неидентифицированных метаболитов (50%).

Максимальная концентрация активного метаболита достигается через 3 часа (диапазон - 1-12 часов), связь с белками крови составляет 99%, проникает через плацентарный барьер и в грудное молоко. Через прочное связывание с белками 6 МНК не может быть выведена путем гемодиализа.

Активный метаболит подвергается дальнейшему метаболизму в печени путем сообщения с глюкуроновой кислотой и о деметилирования перед выводом преимущественно с мочой.

Около 75% дозы набуметон выделяется почками. Период полувыведения - 24 часа.

Период полувыведения 6-МНК значительно меняется (средние значения у молодых пациентов примерно от 22 до 27 часов и от 25 до 34 часов у пациентов пожилого возраста).

#### *Пациенты пожилого возраста*

Постоянная концентрация в плазме крови у пожилых людей обычно выше, а период полувыведения - длиннее ( $29,8 \pm 8,1$  часа), чем у молодых здоровых лиц, но различия не достоверны.

#### *Пациенты с почечной недостаточностью*

У пациентов с тяжелыми нарушениями функции почек (клиренс креатинина <30 мл/мин) средний период полувыведения 6-МНК увеличивалось примерно до 40 часов, а плазменные уровни были на 30% выше, чем у других пациентов. У больных, которые подвергались гемодиализа, стала концентрация в плазме активного метаболита была эквивалентна значению, наблюдаемых у здоровых лиц.

## **Показания**

Для лечения боли и воспаления при остеоартрите и ревматоидном артрите.

## **Противопоказания**

- повышенная чувствительность к действующему веществу или другим компонентам препарата;
- повышенная чувствительность в анамнезе (например бронхиальная астма, ангионевротический отек, крапивница, ринит), аллергические реакции, связанные с применением ацетилсалициловой кислоты или других нестероидных противовоспалительных средств;
- активная язва или наличие в анамнезе рецидивов язвенной болезни (2 и более эпизоды желудочно-кишечного кровотечения, перфорации) или язвенной болезни;
- желудочно-кишечное кровотечение или перфорация в анамнезе, связанной с приемом нестероидных противовоспалительных средств;
- тяжелая сердечная и/или печеночная и/или почечная недостаточность;
- период после проведения аортокоронарного шунтирования (АКШ);
- цереброваскулярная или другая активная форма кровотечения, геморрагический диатез;
- третий триместр беременности;
- период кормления грудью;
- детский возраст (до 18 лет).

## **Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий**

При одновременном применении набуметон с другими лекарственными средствами возможны такие взаимодействия:

- *с антикоагулянтами* - усиление эффективности последних; препараты следует применять с осторожностью и осуществлять мониторинг симптомов передозировки антикоагулянтов;
- *с антигипертензивными средствами (например, ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (АПФ), антагонисты рецепторов ангиотензина (АРА)), диуретики* - снижение эффективности последних; у некоторых пациентов с нарушенной функцией почек (у пожилых или обезвоженных пациентов) одновременный прием ингибиторов АПФ и антагонистов рецепторов ангиотензина II с ингибиторами фермента циклооксигеназы может привести к дополнительному ухудшению функции почек, включая возможность острой почечной недостаточности при

одновременном применении препаратов следует осуществлять частый мониторинг состояния пациентов; больные должны получать достаточное количество жидкости;

- *с антитромбоцитарных средств, селективными ингибиторами обратного захвата серотонина, кортикостероидами* - повышение риска желудочно-кишечных кровотечений;
- *с другими нестероидными противовоспалительными средствами, включая селективные ингибиторы ЦОГ-2* - усиление риска побочных реакций; следует избегать одновременного применения данных препаратов;
- *с зидовудином* - повышение риска гематотоксичности; сообщалось о повышенном риске гемартрозов и гематом у ВИЧ-положительных пациентов, страдающих гемофилией, при одновременном применении данных препаратов;
- *с калийсберегающими диуретиками* - риск развития гиперкалиемии;
- *с литием, метотрексатом* - снижение экскреции последних;
- *с мифепристоном* - ослабление эффекта последнего; нестероидные противовоспалительные средства следует применять через 8-12 суток после приема мифепристана;
- *с сердечными гликозидами* - усиление сердечной недостаточности, снижение скорости клубочковой фильтрации и повышение уровня в гликозидов в плазме крови;
- *с циклоспорином, такролимусом* - повышение риска нефротоксичности;
- *с хинолонами* - повышение риска развития судорог;
- *с холестирамином* - замедление всасывания набуметон.

Лекарственные средства, которые не влияют на метаболизм и биодоступность набуметон: антациды, парацетамол, циметидин, гидроксид алюминия, ацетилсалициловая кислота.

Набуметон следует с осторожностью применять одновременно с протеинсвязывающими лекарственными средствами, такими как сульфаниламиды, сульфонилмочевины, гидантоин, и наблюдать за симптомами передозировки.

### **Особенности применения**

Побочные реакции препарата можно минимизировать, применяя самую низкую эффективную дозу в течение кратчайшего периода лечения, необходимого для контроля симптомов заболевания.

*Одновременное применение с другими лекарственными средствами.*

Следует избегать одновременного применения препарата с другими нестероидными противовоспалительными средствами (в том числе селективными ингибиторами ЦОГ-2).

#### *Воздействие на пациентов пожилого возраста.*

Пациенты пожилого возраста имеют повышенный риск развития побочных реакций, особенно желудочно-кишечных кровотечений и перфораций, которые могут иметь летальный исход.

#### *Воздействие на пациентов, страдающих бронхиальной астмой.*

Препарат применять с осторожностью пациентам с индуцированной ацетилсалициловой кислотой или другими НПВП астмой, крапивницей или другими реакциями аллергического типа в анамнезе, поскольку при применении других нестероидных противовоспалительных средств сообщалось о развитии бронхоспазма с приступами астмы, имели летальный исход, в этих категорий пациентов. Первое применение набуметон у пациентов, страдающих бронхиальной астмой, должно происходить под контролем.

#### *Воздействие на органы зрения.*

При применении нестероидных противовоспалительных средств, в том числе набуметон, сообщалось о нарушении зрения и снижение его остроты. В случае развития данных нарушений пациентам следует провести офтальмологическое обследование.

#### *Влияние на репродуктивную систему.*

Применение нестероидных противовоспалительных средств, в том числе набуметон, может привести к нарушению женской фертильности. Препарат не рекомендуется применять женщинам, которые стремятся забеременеть. Следует рассмотреть вопрос об отмене препарата женщинам, которые проходят обследование по поводу бесплодия или испытывают трудности с оплодотворением.

#### *Влияние на пищеварительный тракт.*

При применении всех нестероидных противовоспалительных средств сообщалось о развитии желудочно-кишечных кровотечений, язв и перфораций, которые могут иметь летальный исход, в любое время в процессе лечения при наличии или без предварительных симптомов или серьезных желудочно-кишечных заболеваний в анамнезе.

Пациентам с наличием в анамнезе язвенной болезни (особенно пожилого возраста) следует сообщать о появлении каких-либо необычных абдоминальных симптомов, особенно важно на начальных стадиях лечения.

Риск желудочно-кишечных кровотечений, язв и перфорации увеличивается вместе с увеличением дозы НПВП у пациентов, имеющих в анамнезе язву в пищеварительном тракте, особенно осложненной кровотечением или перфорацией, а также у пациентов пожилого возраста. Лечение таких больных следует начинать с наименьшей возможной эффективной дозы.

Для этих больных следует рассмотреть возможность применения комбинированной терапии с применением гастропротективных препаратов (мизопростол или ингибиторы протонной помпы), а также для пациентов, нуждающихся в сопутствующей терапии низкими дозами ацетилсалициловой кислоты или другими препаратами, повышающими гастроинтестинальный риск.

Пациентам следует сообщать о появлении каких-либо необычных абдоминальных симптомов, особенно важно на начальных стадиях лечения. Необходимо с осторожностью применять пациентам с желудочно-кишечными заболеваниями в анамнезе (например, язвенный колит или болезнь Крона), т.к. протекания этих заболеваний может ухудшаться.

Препарат следует применять с осторожностью при одновременной терапии средствами, повышающими риск язв или кровотечений, например оральными контрацептивами, антикоагулянтами (варфарин), нестероидными противовоспалительными средствами, селективными ингибиторами обратного захвата серотонина, антитромбоцитарных средств (ацетилсалициловая кислота, клопидогрел). В случае развития язвы или кровотечения следует прекратить применение препарата.

Препарат применять только после взвешенной оценки соотношения польза/риск пациентам с активной язвенной болезнью. Пациенты должны находиться под тщательным медицинским наблюдением.

Набуметон лучше переносится, чем большинство других нестероидных противовоспалительных лекарственных средств, в том числе меньше влияет на пищеварительный тракт. До- и послерегистрационные исследования свидетельствуют о том, что средние показатели частоты перфораций, язв и кровотечений являются более низкими при применении набуметон, чем других нестероидных противовоспалительных средств: при терапии от 3 до 6 месяцев, 1 год и 2 года составляли соответственно 0,3 %, 0,5% и 0,8%. Однако врачи должны помнить, что возникновение язвы возможно и без ее наличия в анамнезе.

Несмотря на относительную безопасность для пищеварительного тракта и почек, препарат следует применять с осторожностью пациентам:

- с активной язвой пищеварительного тракта соответствующее лечение следует начать до терапии набуметон;
- с наличием бронхиальной астмы, крапивницы или других реакций гиперчувствительности, связанных с применением нестероидных противовоспалительных средств; редко сообщалось о развитии астмы с летальным исходом у таких пациентов; применение препарата следует осуществлять под контролем.

*Воздействие на кожу и подкожную клетчатку.*

Про серьезные кожные реакции, в том числе эксфолиативный дерматит, синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз и синдром гиперчувствительности на лекарства с эозинофилией и системными симптомами (DRESS-синдром), которые могут иметь летальный исход, редко сообщалось при применении НПВП, включая набуметон. Самый высокий риск развития данных нарушений наблюдается на начальных стадиях лечения, в большинстве случаев - в течение первых двух месяцев терапии. В случае появления кожных высыпаний, поражений слизистой оболочки или любых других признаков гиперчувствительности следует прекратить применение препарата немедленно и рассмотреть альтернативные средства лечения.

В случае появления распространенной сыпи, высокой температуры тела, повышение уровня ферментов печени, изменения в формуле крови (эозинофилия), увеличение лимфатических узлов с вовлечением других органов тела (лекарственная реакция с эозинофилией и системными симптомами, известная как синдром гиперчувствительности, или DRESS) прекратите применение препарата СИНМЕТОН, сообщите врачу и/или обратитесь за неотложной медицинской помощью.

Раннее назначение системных стероидов обычно рекомендуется для всех случаев DRESS-синдрома. При лечении DRESS-синдрома большинство пациентов выздоравливают полностью после отмены препарата и соответствующей терапии, однако не исключены хронические осложнения и летальные исходы из-за необратимого поражения отдельных внутренних органов.

Пациентам, не имевшим ранее серьезные нежелательные реакции, такие как синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз, реакции с эозинофилией и системными симптомами, связанные с приемом набуметон, повторно набуметон никогда не следует назначать.

### *Влияние на сердечно-сосудистую систему.*

Применение некоторых нестероидных противовоспалительных средств (особенно в высоких дозах и в течение длительного периода) может привести к увеличению риска артериальных тромботических осложнений (таких как инфаркт миокарда или инсульт). Поскольку данных, чтобы исключить такой риск для набуметона недостаточно, препарат следует применять только после тщательной оценки состояния и под наблюдением врача пациентам с артериальной гипертензией, легкой или умеренной застойной сердечной недостаточностью, диагностированной ишемической болезнью сердца, заболеваниями периферических артерий и/или цереброваскулярными заболеваниями и в при длительной терапии пациентам с факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний, таких как гипертензия, гиперлипидемия, сахарный диабет, курение. Следует проводить периодический мониторинг состояния пациентов с артериальной гипертензией в анамнезе и застойной сердечной недостаточностью легкой и умеренной степени и в случае необходимости дать рекомендации, поскольку сообщалось о задержке жидкости и отеки.

### *Влияние на гепатобилиарную систему.*

При применении нестероидных противовоспалительных средств, в том числе набуметон, сообщалось о развитии нарушений функций печени и в редких случаях желтухи и печеночной недостаточности, в некоторых случаях может привести к летальному исходу. В случае появления признаков/симптомов нарушений функции печени или повышение уровня печеночных трансаминаз следует провести тщательный мониторинг состояния пациента для выявления более серьезных нарушений и при необходимости прекратить применение препарата.

### *Влияние на мочевыводящую систему.*

Применение нестероидных противовоспалительных средств приводит к дозозависимому снижению синтеза простагландинов, которое приводит к снижению клубочковой фильтрации и может привести к развитию почечной недостаточности. Препарат применять с осторожностью пациентам с факторами риска, такими как нарушение функции почек и/или печени, сердечная недостаточность, одновременное применение диуретиков, пожилой возраст. У пациентов с умеренной почечной недостаточностью (клиренс креатинина от 30 до 49 мл/мин) определяли на 50% увеличение уровня несвязанной 6 МНК в плазме крови, им может быть оправдано уменьшение дозы.

Контроль за функцией почек с определением уровня клиренса креатинина следует контролировать на начальном уровне и в течение нескольких недель



после начала терапии. В случае ухудшения функции почек, прекращение терапии может быть оправданным.

В отдельных случаях у пациентов, получавших набуметон, развивался асептический менингит. Хотя появление этой реакции вероятнее у больных системной красной волчанкой и другими заболеваниями соединительной ткани, о развитии данного осложнения сообщалось также у пациентов без сопутствующих хронических заболеваний.

Применение нестероидных противовоспалительных средств, в том числе набуметон, может маскировать симптомы инфекционных заболеваний.

### **Способность влиять на скорость реакции при управлении автотранспортом или работе с механизмами**

При применении препарата могут возникнуть такие побочные реакции, как головокружение, сонливость, спутанность сознания, усталость, нарушение зрения. В случае возникновения данных побочных реакций следует воздержаться от управления автотранспортом или другими механизмами.

### **Применение в период беременности или кормления грудью**

#### *Период беременности.*

Нет клинического опыта применения набуметона во время беременности.

Ингибирование синтеза простагландинов может негативно влиять на беременность и/или развитие эмбриона и плода. Данные эпидемиологических исследований свидетельствуют о повышенном риске выкидыша, порока сердца и гастрошизиса после применения ингибитора синтеза простагландинов на ранних сроках беременности. Определено увеличение абсолютного риска сердечно-сосудистой мальформации менее 1% примерно до 1,5%. Считается, что риск увеличивается с дозой и продолжительностью терапии. Применение препарата в течение I и II триместров беременности возможно в случае, когда потенциальная польза для матери превышает потенциальный риск для плода.

Если набуметон применяется женщиной, которая пытается забеременеть, или в течение первого и второго триместра беременности, следует соблюдать как можно более низкую дозу, и как можно более короткой продолжительности лечения.

Во время третьего триместра беременности все ингибиторы синтеза простагландинов могут негативно влиять на плод:

- сердечно-легочная токсичность (с преждевременным закрытием артериального протока у плода и легочной гипертензией);
- почечная дисфункция, которая может прогрессировать до почечной недостаточности с олигогидроамнион;

*Влиять на мать и плод одновременно:*

- возможно удлинение времени кровотечения, антиагрегантный эффект, который может проявиться даже при очень низких дозах;
- угнетение маточных сокращений, что приводит к задержке или увеличению продолжительности родов.

Итак, препарат противопоказан в III триместре беременности.

*Период кормления грудью.*

Экскреция набуметон в грудное молоко не исследовалась. В случае применения препарата следует прекратить кормление грудью.

### **Способ применения и дозы**

Препарат применять взрослым внутрь во время или после еды.

Рекомендованная начальная доза составляет 500 - 750 мг 1 раз в сутки.

Рекомендуемая суточная доза составляет 1 г - 1 раз в сутки перед сном. В случаях тяжелых или устойчивых симптомов дозу можно увеличить до 1,5 - 2 г в сутки, добавив одну или две таблетки (500 мг - 1 г) в виде утренней дозы.

Максимальная суточная доза составляет 2 г.

Препарат применять в течение короткого времени в наименьшей эффективной дозе, необходимой для контроля за симптомами основного заболевания.

Продолжительность курса лечения определяет врач индивидуально в зависимости от достигнутого эффекта, характера терапии и переносимости препарата.

*Пациенты пожилого возраста*

У пожилых пациентов препарат в крови может содержаться дольше и уровень препарата может быть выше, поэтому рекомендованную суточную дозу 1 г не следует превышать, а в некоторых случаях одна таблетка (500 мг) может дать удовлетворительное облегчение.

### **Дети**

Препарат не рекомендуется применять в педиатрической практике, поскольку безопасность и эффективность применения набуметон детям не установлены.

## **Передозировка**

*Симптомы:* головная боль, тошнота, рвота, боль в эпигастрии, желудочно-кишечные кровотечения, диарея, дезориентация, возбуждение, кома, сонливость, головокружение, шум в ушах, обморок, судороги в случае тяжелого отравления возможные острая почечная недостаточность и поражение печени.

*Лечение.* Нет специфического антидота и активный метаболит 6-МНК не выводится во время гемодиализа. В случае острой передозировки течение первого часа после передозировки следует промыть желудок, принять активированный уголь внутрь до 60 г, это может эффективно снижать всасывание набуметон (определяли снижение до 80% максимальных плазменных концентраций активного метаболита) провести форсированный диурез, дальнейшая терапия - симптоматическая. Следует тщательно контролировать функции печени и почек. Пациент должен находиться под тщательным наблюдением в течение не менее 4 часов после передозировки.

## **Побочные реакции**

*Со стороны системы крови и лимфатической системы:* тромбоцитопения, лейкопения, агранулоцитоз, гранулоцитопения, нейтропения, апластическая анемия, гемолитическая анемия.

*Со стороны иммунной системы:* реакции гиперчувствительности, в том числе анафилактический шок, анафилактоидные реакции.

*Со стороны психики:* спутанность сознания, нервозность, бессонница, депрессия, галлюцинации.

*Со стороны нервной системы:* сонливость, головокружение, головная боль, парестезии, возбуждение, асептический менингит.

*Со стороны органов зрения:* нарушение зрения, неврит зрительного нерва.

*Со стороны органов слуха и вестибулярного аппарата:* шум в ушах, нарушение слуха.

*Со стороны сердечно-сосудистой системы:* сердечная недостаточность, аритмии, артериальная гипертензия, артериальная гипотензия, отек, васкулит.

*Со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения:* одышка, нарушение дыхания, носовое кровотечение, интерстициальный пневмонит, астма, усиление астмы, бронхоспазм.

*Со стороны пищеварительного тракта:* диарея, запор, диспепсия, гастрит, тошнота, боли в животе, метеоризм, язвы слизистой оболочки пищеварительного тракта, желудочно-кишечные кровотечения, обострение язвенного колита и болезни Крона, желудочно-кишечные расстройства, молотый, рвота, изжога, стоматит, сухость во рту, панкреатит.

*Со стороны пищеварительной системы:* печеночная недостаточность, желтуха, горечь во рту.

*Со стороны мочевыделительной системы:* почечная недостаточность, нефротический синдром, интерстициальный нефрит, дизурия.

*Со стороны опорно-двигательного аппарата и соединительной ткани:* миопатия.

*Со стороны кожи и подкожной клетчатки:* сыпь, зуд, фотосенсибилизация, крапивница, усиленное потоотделение, буллезные реакции, включая токсический эпидермальный некролиз, синдром Стивенса-Джонсона, синдром гиперчувствительности на лекарственное средство с эозинофилией и системными симптомами (DRESS-синдром), мультиформная эритема, ангионевротический отек, псевдопорфирия, облысение, пурпура.

*Со стороны репродуктивной системы и молочных желез:* метроррагия.

*Общие нарушения:* отеки, астения, повышенная утомляемость, недомогание.

*Результаты лабораторных и инструментальных исследований:* повышение уровня печеночных трансаминаз, гематурия, кристаллурия, альбуминурия, азотемия.

Результаты клинических и эпидемиологических исследований свидетельствуют о том, что применение некоторых НПВП может быть связано с риском развития артериальных тромботических осложнений (например инфаркта миокарда или инсульта).

### **Срок годности**

2 года.

### **Условия хранения**

Хранить при температуре не выше 25 °С. Хранить в недоступном для детей месте.

### **Упаковка**

По 10 таблеток в блистере, по 3 блистера в пачке из картона.

### **Категория отпуска**

По рецепту.

### **Производитель**

Евертоджен Лайф Саенсиз Лимитед.

### **Местонахождение производителя и его адрес места осуществления деятельности**

Плот №: Эс-8, Эс-9, Эс-13/Пи и Эс-14/Пи Те Ес Ай Ай Си, Фарма Эс И Зет, Грин Индастриал Парк Полепалли (Ви), Едчерла (Эм), Махабубнагар, Телангана , ИН-509301, Индия.

### **Источник инструкции**

Инструкция лекарственного средства взята из официального источника — [Государственного реестра лекарственных средств Украины](#).