

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Indometacin Belupo 25 mg trde kapsule

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena Indometacin Belupo 25 mg trda kapsula vsebuje 25 mg indometacina.

Pomožne snovi z znanim učinkom: vsaka kapsula vsebuje 131,55 mg laktoze monohidrata in barvilo sončno rumeno FCF (E110).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

trda kapsula

Kapsula je rumene barve.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Indometacin Belupo je indicirano za zdravljenje:

- revmatskih bolezni - zlasti, ko druga nesteroidna protivnetna zdravila niso učinkovita: revmatoidni artritis, spondiloartritis (ankilozirajoči spondilitis, psoriatični artritis, reaktivni artritis, enteropatični artritis)
- degenerativnih sklepnih bolezni: osteoartritoza
- artropatij, povzročenih z odlaganjem kristalov: akutni urični artritis (putika), psevdoprotin
- zunajsklepne revmatizma: burzitis, kapsulitis, tendinitis, tendosinovitis, sinovitis, humeroskapularni periartritis
- bolečinskih stanj: lumbalgija, dismenoreja, po kirurških in zobozdravniških posegih.

4.2. Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Odmerek zdravila Indometacin Belupo se določa individualno.

Pri kroničnih revmatskih boleznih dosežemo optimalni učinek le po daljši uporabi zdravila.

Odrasli

Začetni odmerek v prvem tednu zdravljenja je 2-3 trde kapsule zdravila Indometacin Belupo (50-75 mg) dnevno. Če je potrebno in če bolnik dobro prenaša terapijo, lahko odmerek vsak teden povečamo za 1-2 trdi kapsuli zdravila Indometacin Belupo (25-50 mg) dnevno, dokler ne dosežemo zadovoljivega učinka ali največjega dovoljenega odmerka. Najvišji dnevni odmerek zdravila Indometacin Belupo je 8 trdih kapsul (200 mg).

Po izboljšanju simptomov akutne faze bolezni znižujemo dnevni odmerek do najnižjega še učinkovitega odmerka, oziroma do ukinitve zdravljenja.

Bolniki z akutnim uričnim artritisom (putika)

Začetni odmerek je 2 trdi kapsuli zdravila Indometacin Belupo (50 mg) 3-krat dnevno. Po izboljšanju stanja je treba hitro zmanjševati odmerek do ukinitve zdravljenja. Bolečine običajno izginejo 2-4 ure po začetku terapije, občutljivost za bolečine in občutek toplote v sklepih pa po 24-36 urah. Oteklina sklepov postopoma izginejo v 3-5 dneh.

Bolniki z zunajsklepnim revmatizmom (burzitis, kapsulitis, tendinitis, tendosinovitis, sinovitis, humeroskapularni periartritis)

Začetni odmerek je 3-6 trdih kapsul zdravila Indometacin Belupo (75-150 mg) na dan, razdeljen na 3-4 odmerkov. Zdravljenje običajno traja od 7 do 14 dni.

Druga bolečinska stanja (dismenoreja itd)

Odmerek je 1 trda kapsula zdravila Indometacin Belupo (25 mg) 2-3 krat na dan, dokler trajajo simptomi.

Pediatrična populacija

Čeprav uporaba zdravila Indometacin Belupo ni priporočljiva pri otrocih, mlajših od 14 let, zdravilo lahko uporabimo pri otrocih od 2. do 14. leta starosti, če zdravnik določi, da je uporaba nujna. Pri tem se moramo ravnati po sledeči shemi: 1-2 mg indometacina/kg telesne mase na dan, razdeljeno na 2-4 odmerke. Najvišji dnevni odmerek je do 4 mg indometacina/kg telesne mase ali 150-200 mg indometacina na dan.

Starejši

Posebno pozorno moramo opazovati starejše, saj se pri njih neželeni učinki pogosteje pojavljajo, zato moramo zdravljenje z zdravilom Indometacin Belupo začeti z nižjimi odmerki (glejte poglavje 4.4).

Bolniki z okvaro jeter in/ali ledvic

Pri bolnikih z zmanjšanim delovanjem jeter in/ali ledvic je pri odmerjanju zdravila Indometacin Belupo potrebna previdnost. Priporočamo redno testiranje delovanja jeter in/ali ledvic pred in med izvajanjem terapije. Če se pojavijo neželeni učinki, je treba zdravljenje nadaljevati z nižjimi odmerki (glejte poglavje 4.4).

Možnost neželenih učinkov se lahko zmanjša z uporabo najnižjega učinkovitega odmerka za najkrajše možno trajanje zdravljenja za obvladovanje (lajšanje) simptomov (glejte poglavje 4.4).

Način uporabe

Zdravilo Indometacin Belupo vedno zaužijemo s hrano ali neposredno po obroku z nekaj tekočine.

4.3 Kontraindikacije

Uporaba zdravila je kontraindicirana pri :

- bolnikih z znano preobčutljivostjo za zdravilno učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1,
- bolnikih z znano preobčutljivostjo za salicilate ali druga nesteroidna protivnetna zdravila (pri bolnikih, ki so imeli napad bronhospazma in angioedema, urtikarijo ali rinitis po uporabi katerega izmed teh zdravil, obstaja povečana nevarnost nastajanja alergijske reakcije zaradi navzkrižne preobčutljivosti za ta zdravila),
- bolnikih s krvavitvijo v prebavilih ali perforacijo v anamnezi, ki sta povezani s predhodnim zdravljenjem z nesteroidnimi protivnetnimi zdravili (NSAID),

- bolnikov z aktivno ali domnevno želodčno razjedo/krvavitvijo ali ponavljajočo želodčno razjedo/krvavitvijo v anamnezi (dve ali več izrazitih epizod dokazane razjede ali krvavitve),
- bolnikov s hudim srčnim popuščanjem,
- nosečnicah v tretjem trimesečju nosečnosti (glejte poglavje 4.6).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Če pride med uporabo zdravila Indometacin Belupo do alergijske reakcije, je potrebno takoj prenehati z uporabo zdravila in poiskati zdravniško pomoč.

Uporaba indometacina lahko prikrije simptome okužbe.

Možnost neželenih učinkov se lahko zmanjša z uporabo najnižjega učinkovitega odmerka za najkrajše možno trajanje zdravljenja za obvladovanje (lajšanje) simptomov (glejte poglavje 4.2 in tveganja za neželene učinke na prebavilih in srčno-žilne dogodke v nadaljevanju).

Uporabi indometacina skupaj z drugimi NSAID, vključno s selektivnimi zaviralci ciklooksigenaze 2, se je treba izogibati (glejte poglavje 4.5).

Starejši

Pri starejših je pogostnost pojavljanja neželenih reakcij na nesteroidna protivnetna zdravila (v nadaljevanju NSAID), še posebej krvavitve v prebavilih in perforacij, ki so lahko smrtne, povečana (glejte poglavje 4.2).

Dolgotrajno zdravljenje z nesteroidnimi protivnetnimi zdravili pri starejših ni priporočeno, če pa je potrebno, jih moramo redno nadzorovati.

Krvavitve, razjede in perforacije v prebavilih:

V vseh obdobjih zdravljenja so poročali o pojavu krvavitve v prebavilih, pojavu razjed ali perforacij, ki so lahko smrtne, z ali brez opozorilnih simptomov in resnih gastrointestinalnih obolenj v anamnezi.

Tveganje za pojav krvavitve v prebavilih, razjed ali perforacij, se pri bolnikih, ki so v preteklosti imeli razjedo, povečuje s povečanjem odmerkov NSAID, še zlasti, če je pri tem prisotna tudi krvavitve ali perforacija (glejte poglavje 4.3) in pri starejših. Ti bolniki morajo zdravljenje začeti z najnižjim odmerkom, ki je na razpolago.

Pri teh bolnikih, pa tudi pri tistih, ki sočasno potrebujejo majhne odmerke aspirina ali drugih zdravil, za katera obstaja verjetnost, da bodo povečala tveganje za pojav neželenih učinkov v prebavilih, bi bilo treba premisliti o uporabi kombiniranega zdravljenja skupaj z zaščitnimi sredstvi (npr. misoprostolom in zaviralci protonske črpalke) (glejte spodaj in poglavje 4.5).

Bolniki, pri katerih je v preteklosti prišlo do toksičnih učinkov v prebavilih, še posebno, če gre za starejše, morajo poročati o pojavu vsakega nenavadnega simptoma v trebušni votlini (še posebno o krvavitvah v prebavilih), še zlasti v začetnih obdobjih zdravljenja.

Previdnost je priporočljiva pri bolnikih, ki sočasno prejemajo zdravila, ki bi lahko povečala tveganje za nastanek razjed ali krvavitve, kot so peroralni kortikosteroidi, antikoagulansi kot na primer varfarin, selektivni zaviralci ponovnega privzema serotonina ali sredstva, ki zaviralno delujejo na krvne ploščice, kot je na primer aspirin (glejte poglavje 4.5).

Kadar se krvavitve v prebavilih ali razjede pojavijo pri bolnikih, ki prejemajo indometacin, je treba z zdravljenjem prenehati.

Nesteroidna protivnetna zdravila (NSAID) je treba previdno dajati bolnikom, ki so v preteklosti imeli obolenja prebavil (ulcerozni kolitis, Crohnova bolezen), ker lahko pride do poslabšanja njihovega stanja ali ponovnega pojava bolezni (glejte poglavje 4.8).

Srčno-žilni in cerebrovaskularni učinki

V povezavi z zdravljenjem z neselektivnimi nesteroidnimi protivnetnimi zdravili (NSAID) so poročali o zadrževanju tekočine in edemu, zato je potrebno ustrezno spremljanje in svetovanje pri bolnikih z anamnezo visokega krvnega tlaka in/ali blagim do zmernim kongestivnim popuščanjem srca.

Podatki iz kliničnih preskušanj in epidemiološki podatki kažejo, da je uporaba nekaterih neselektivnih nesteroidnih protivnetnih zdravil (NSAID) (zlasti visokih odmerkov in pri dolgotrajnem zdravljenju) lahko povezana z majhnim povečanjem tveganja arterijskih trombotičnih dogodkov (npr. tveganje za miokardni infarkt ali možgansko kap). Ni dovolj podatkov, da bi izključili tako tveganje za indometacin.

Bolnike, ki imajo visok krvni tlak, ki ni zadostno nadzorovan, kongestivno srčno popuščanje, potrjeno ishemično srčno bolezen, periferno arterijsko bolezen in/ali cerebrovaskularno bolezen, se lahko zdravi z indometacinom le po skrbni presoji. Skrbna presoja je potrebna pred začetkom dolgotrajnejšega zdravljenja bolnikov z dejavniki tveganja za srčno-žilne bolezni (npr. visok krvni tlak, hiperlipidemija, diabetes mellitus, kajenje).

Dermatološki učinki

V povezavi z uporabo nesteroidnih protivnetnih zdravil (NSAID) so zelo redko poročali o resnih reakcijah (nekatero od njih so bile smrtne), vključno z ekfoliativnim dermatitisom, Stevens-Johnsonovim sindromom in toksično epidermalno nekrolizo (glejte poglavje 4.8).

Pri bolnikih je tveganje za pojav teh reakcij največje na začetku zdravljenja, saj se reakcije v večini primerov začnejo pojavljati v prvem mesecu zdravljenja. Zdravljenje z indometacinom je treba prekiniti ob prvem pojavu izpuščajev na koži ali kateregakoli drugega znaka preobčutljivosti.

Hematološki učinki

Indometacin, kot vsa NSAID, lahko vpliva na agregacijo trombocitov in podaljša čas krvavitve pri zdravih osebah. Uporabljamo ga previdno pri bolnikih z motnjami pri strjevanju krvi in pri bolnikih, ki se zdravijo z antikoagulantami.

Učinki na jetra

Posebno pozorno je treba opazovati bolnike z oslabljenim delovanjem jeter. Če so jetrni testi stalno povišani ali obstajajo klinični simptomi oslabljenega delovanja jeter in pride do pojava sistemskih neželenih učinkov (npr. eozinofilije, srbenja), je treba zdravljenje z indometacinom takoj prekiniti.

Učinki na ledvice

Posebno pozorno je treba opazovati bolnike z oslabljenim delovanjem ledvic. Priporočamo redno testiranje delovanja ledvic pred in med izvajanjem terapije (kreatinin, kreatininski klirens). Če se pojavijo neželeni učinki, je treba nadaljevati zdravljenje z nižjimi odmerki.

Pri dolgotrajnem zdravljenju z indometacinom je treba redno testirati delovanje ledvic in jeter, kontrolirati krvno sliko in koagulacijske parametre, ter izvajati testiranje na okultno krvavitev. Zdravstveno stanje teh bolnikov je treba spremljati pogosteje.

Pri dolgotrajnem zdravljenju je občasno treba opraviti tudi pregled oči (pri bolnikih s kronično revmatično boleznijo). Če pride do motenj vida, je treba z uporabo indometacina prenehati.

Med zdravljenjem z indometacinom posebno pozorno nadzorujemo bolnike z alergijskim rinitisom, bronhialno astmo in porfirijo.

Učinki na živčevje

Posebej pozorno moramo opazovati osebe z boleznimi osrednjega živčevja, saj lahko uporaba indometacina povzroči poslabšanje depresije in drugih duševnih bolezni ter epilepsije in Parkinsonove bolezni.

Plodnost

Uporaba indometacina lahko zmanjša plodnost žensk, zato ni priporočljiva uporaba pri ženskah, ki poskušajo zanositi. Pri ženskah, ki imajo težave z zanositvijo ali opravljajo preiskave zaradi neplodnosti, je treba pretehtati prenehanje uporabe tega zdravila.

Pediatrična populacija

Uporaba indometacina ni priporočljiva pri otrocih, mlajših od 14 let. Če druga nesteroidna protivnetna zdravila ne učinkujejo in je uporaba tega zdravila nujna ali je korist večja od možnega tveganja, se mora zdravljenje izvajati pod strogim zdravniškim nadzorom z občasnim testiranjem delovanja jeter.

Posebna opozorila o pomožnih snoveh

Zdravilo vsebuje laktozo. Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, odsotnostjo encima laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila. Vsebuje tudi barvilo sončno rumeno FCF (E 110), ki lahko povzroči alergijske reakcije.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Zdravila, ki povzročajo interakcije z indometacinom pri njihovi sočasni uporabi, so:

- **acetilsalicilna kislina** – sočasna uporaba lahko povzroči zmanjšanje koncentracije indometacina za 20%,
- **alkohol** – poveča nevarnost gastrointestinalne krvavitve,
- **antacidi** – zmanjšajo absorpcijo indometacina,
- **antihipertenzivi, vključno z diuretiki** – indometacin zmanjšuje njihovo delovanje,
- **antiagregacijska zdravila:** večje tveganje za gastrointestinalne krvavitve
- **peroralni antikoagulant** – indometacin lahko poveča učinek antikoagulantov (glejte poglavje 4.4),
- **diflunisal** – zmanjšuje ledvični klirens in znatno poveča koncentracijo indometacina v plazmi za 35-50%,
- **ciklosporin** – indometacin poveča nefrotoksičnost ciklosporina,
- **digoksin** – indometacin zviša koncentracijo digoksina v plazmi,
- **fenitoin** – indometacin poveča koncentracijo fenitoina v plazmi,
- **kortikosteroidi** - sočasna uporaba indometacina in kortikosteroidov poveča nevarnost krvavitve iz prebavil (glejte poglavje 4.4.),
- **antitrombotiki in selektivni zaviralci ponovnega privzema serotonina (SSRI)** – povečajo tveganje za pojav krvavitev v prebavilih (glejte poglavje 4.4);
- **litij** – pri sočasni uporabi indometacina in litija se lahko zviša koncentracija litija v serumu, zato jo je treba spremljati, da ne pride do intoksikacije z litijem,
- **metotreksat** – indometacin zmanjšuje tubularno sekrecijo metotreksata in zvišuje njegovo toksičnost,
- **probenecid** – pri sočasni uporabi se zviša koncentracija indometacina v plazmi, oziroma okrepi njegovo učinkovanje, urikozurični učinek probenecida pa ostane nespremenjen,
- **penicilamin** – indometacin lahko zviša biološko uporabnost penicilamina,
- **triamteren** – pri sočasni uporabi lahko pride do akutne insuficience ledvic,
- **haloperidol** – sočasna uporaba indometacina in haloperidola lahko povzroči hudo somnolenco in konfuznost,
- **mifepriston** – sočasna uporaba lahko zmanjša terapevtski učinek mifepristona
- **kinolonski antibiotiki** – sočasna uporaba poveča tveganje za pojav konvulzij,

- **antidiabetiki** – sočasna uporaba indometacina lahko okrepi učinek sulfoniluree, izoliran primer metabolne acidoze z metforminom.
- **druga nesteroidna protivnetna zdravila** – sočasna uporaba poveča tveganje za pojav neželenih učinkov.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Zavrtje sinteze prostaglandinov lahko neugodno vpliva na nosečnost in/ali razvoj zarodka oz. ploda. Podatki epidemioloških študij kažejo večje tveganje za spontane splave, malformacije srca in gastroshize po uporabi zaviralcev sinteze prostaglandinov v zgodnji nosečnosti. Absolutno tveganje za srčno-žilne malformacije se je povečalo z manj kot 1% na približno 1,5%. Tveganje se verjetno povečuje z odmerkom in trajanjem zdravljenja. Uporaba zaviralcev sinteze prostaglandina pri živalih poveča pred- in postimplantacijsko izgubo ter smrtnost zarodkov in plodov. Poleg tega so med uporabo zaviralcev sinteze prostaglandinov v obdobju organogeneze poročali o večji pojavnosti različnih malformacij, vključno z malformacijami srca in ožilja. Od 20. tedna nosečnosti dalje lahko uporaba indometacina povzroči oligohidramnijo, ki je posledica motenj delovanja plodovih ledvic. To se lahko pojavi kmalu po začetku zdravljenja in je običajno reverzibilno po ukinitvi zdravljenja. Poleg tega so po zdravljenju v drugem trimesečju nosečnosti poročali o zožitvi arterioznega duktusa, ki je običajno izzvenel po ukinitvi zdravljenja. Zato se v prvem in drugem trimesečju nosečnosti indometacin ne sme uporabljati, razen če je to nujno potrebno. Če indometacin uporablja ženska, ki poskuša zanositi, ali če je uporabljen v prvem ali drugem trimesečju nosečnosti, mora biti odmerek čim manjši, zdravljenje pa čim bolj kratkotrajno. Po večdnevni izpostavljenosti indometacinu od 20. tedna nosečnosti dalje je treba razmisliti o predporodnem spremljanju glede oligohidramnije in zožitve arterioznega duktusa. Pri ugotovljenem oligohidramniju ali zožitvi arterioznega duktusa je treba zdravljenje z indometacinom ukiniti.

V tretjem trimesečju nosečnosti lahko vsi zaviralci sinteze prostaglandinov pri plodu povzročijo:

- kardiopulmonalno toksičnost (s prezgodnjo zožitvijo/zaprtjem duktusa arteriozusa in pljučno hipertenzijo),
- moteno delovanje ledvic, ki lahko napreduje v ledvično odpoved z oligohidramnijem (glejte zgoraj).

Pri materi in novorojenčku na koncu nosečnosti pa:

- podaljšan čas krvavitve zaradi antiagregacijskega učinka, ki se lahko pojavi že pri zelo majhnih odmerkih
- zavrtje krčenja maternice s posledičnim zapoznelim ali dolgotrajnim porodom.

Zato je indometacin v zadnjem trimesečju nosečnosti kontraindiciran.

Dojenje

Indometacin se izloča v materino mleko in lahko škodljivo vpliva na otroka, zato doječim materam ne priporočamo uporabe indometacina.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo Indometacin Belupo lahko povzroči zaspanost in s tem zmanjšuje sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

4.8 Neželeni učinki

Neželeni učinki indometacina so odvisni od višine odmerka, zato priporočamo jemanje najmanjših, še učinkovitih odmerkov.

Neželeni učinki, ki se lahko pojavljajo med zdravljenjem z indometacinom, so po pogostnosti razvrščeni v naslednje skupine:

zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$), zelo redki ($< 1/10.000$), neznan pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Bolezni prebavil

Najpogosteje so poročali o neželenih učinkih na prebavilih. Lahko se pojavi razjeda na dvanajstniku, razjeda na želodcu, razjeda v ustih, perforacija ali krvavitev iz prebavil, ki so lahko smrtne, zlasti pri starejših. Poročali so o navzei, bruhanju, driski, flatulenci, zaprtju, dispepsiji, bolečinah v trebuhu, meleni, hematemezi, ulcerativnem stomatitisu, poslabšanju ulcerativnega kolitisa in Crohn-ovi bolezni (glejte poglavje 4.4).

Redko: gastritis.

Zelo redko: stomatitis, pankreatitis, porfirija.

Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov

Redko: hepatitis in ikterus.

Srčne bolezni

Neznano: edem, zvišan krvni tlak in srčno popuščanje (glejte poglavje 4.4).

Bolezni živčevja

Neznano: glavobol (pri dolgotrajni uporabi lahko pride do močnih bolečin v področju čela), vrtoglavica, šumenje v ušesih (tinitus), depresija, sinkopa, zmedenost in periferna nevropatija ter konvulzije. Če močni glavoboli ne prenehajo, niti po zmanjšanju odmerka, je treba z uporabo indometacina prenehati. Vsi ti znaki so pogosto prehodni in izginejo z zmanjšanjem odmerka. V primeru hudih neželenih učinkov na osrednje živčevje je treba zdravljenje z indometacinom takoj prekiniti.

Očesne bolezni

Redko: poslabšanje vida, zamegljen vid, poškodbe mrežnice ali spremembe na rumeni pegi.

Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta

Zelo redko: naglušnost.

Bolezni krvi in limfatičnega sistema

Neznano: depresija kostnega mozga z levkopenijo, aktivacija latentnih infekcij, trombocitopenična purpura, aplastična anemija in agranulocitoza.

Bolezni sečil

Zelo redko: glikozurija, hematurija.

Neznano: nefrotski sindrom, intersticijski nefritis in insuficienca ledvic (akutna ali kronična).

Bolezni kože in podkožja

Zelo redko: bulozne dermatoze (Stevens-Johnsonov sindrom in toksična epidermalna nekroliza).

Neznano: srbenje, urtikarija, nodozni eritem, izpuščaj, ekfoliativni dermatitis, izpadanje las.

Presnovne in prehranske motnje

Zelo redko: hiperglikemija, hiperkaliemija.

Bolezni imunskega sistema

Neznano: anafilaktični šok, angioedem.

Žilne bolezni

Neznano: padec krvnega tlaka.

Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora

Zelo redko: epistaksa.

Neznano: dispneja, astma, bronhospazem, rinitis, suha usta kot del preobčutljivostne reakcije.

Motnje reprodukcije in dojk

Zelo redko: vaginalne krvavitve.

Podatki iz kliničnih preskušanj in epidemiološki podatki kažejo, da je uporaba nekaterih neselektivnih nesteroidnih protivnetnih zdravil (NSAID) (zlasti visokih odmerkov in pri dolgotrajnem zdravljenju) lahko povezana z majhnim povečanjem tveganja arterijskih trombotičnih dogodkov (npr. tveganje za miokardni infarkt ali možgansko kap) (glejte poglavje 4.4).

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke

Sektor za farmakovigilanco

Nacionalni center za farmakovigilanco

Slovenčeva ulica 22

SI-1000 Ljubljana

Tel: +386 (0)8 2000 500

Faks: +386 (0)8 2000 510

e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si

spletna stran: www.jazmp.si

4.9 Preveliko odmerjanje

Preveliko odmerjanje indometacina lahko povzroči slabost, bruhanje, močne glavobole, vrtoglavico, mentalno konfuznost, dezorientiranost ali letargijo. Pojavijo pa se lahko tudi parastezije, otrdelost in konvulzije.

Zdravljenje prevelikega odmerjanja je simptomatsko z običajnimi postopki za vzdrževanje normalnih funkcij organizma. Če je bolnik vzel večjo količino kapsul, je treba takoj izzvati bruhanje. Če bolnik ne more bruhati, mu moramo izprati želodec in mu dati aktivno oglje.

Stanje bolnika narekuje ali bo potreben stalen nadzor in kontrola več dni, ker se lahko pojavijo gastrointestinalne krvavitve in razjede. Kot pomožno zdravljenje lahko uporabimo antacide.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: nesteroidna protivnetna in protirevmatična zdravila, derivati očetne kisline in sorodne učinkovine, oznaka ATC: M01AB01

Indometacin je nesteroidno protivnetno zdravilo iz skupine derivatov indolocetne kisline, ki deluje protivnetno, analgetično in antipiretično. Delovanje indometacina temelji na inhibiciji sinteze prostaglandinov preko blokade encima ciklooksigenaze. Inhibicija sinteze prostaglandinov povzroča analgetično in antipiretično delovanje. Istočasno indometacin inhibira gibljivost (migracijo) polimorfonuklearnih levkocitov, ki sodelujejo pri vnetnem procesu.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Po peroralni uporabi se indometacin hitro in skoraj popolnoma absorbira iz prebavnega sistema. Najvišjo koncentracijo v plazmi doseže 30 minut do 2 uri po zaužitju. Najvišja koncentracija v plazmi po uporabi 25 mg ali 50 mg odmerka znaša 1 mg/ml oziroma 2 mg/ml.

Porazdelitev

Na plazemske beljakovine se veže 92-99% indometacina. Razpolovna doba indometacina v plazmi je od 4 do 12 ur. Indometacin se porazdeli v cerebrospinalnem likvorju in sinovialni tekočini, koncentracija pa je podobna koncentraciji indometacina v plazmi. Volumen distribucije indometacina znaša od 0,34 do 1,57 l/kg.

Biotransformacija

Po absorpciji se indometacin hitro presnovi v neaktivne metabolite zlasti z demetilacijo.

Izločanje

Z ledvicami se izloči okoli 60% indometacina, s fecesom pa 33%. Indometacin se ne akumulira v telesu. Del absorbiranega indometacina se izloči med procesom enterohepatičnega obtoka.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Toksičnost po enkratni uporabi

LD50 pri miših je 50 mg indometacina/kg telesne mase po peroralni uporabi, 28 mg indometacina/kg telesne mase po intraperitonealni uporabi in 40 mg indometacina/kg telesne mase po intravenski uporabi.

LD50 pri podganah je 12 mg indometacina/kg telesne mase po peroralni uporabi, 15 mg indometacina/kg telesne mase po intraperitonealni uporabi in 13 mg indometacina/kg telesne mase po subkutani uporabi.

LD50 pri morskih prašičkih je 543 mg indometacina/kg telesne mase po peroralni uporabi in 40 mg indometacina/kg telesne mase po intraperitonealni uporabi.

LD50 pri kuncih je 130 mg indometacina/kg telesne mase po peroralni uporabi.

Toksičnost po večkratni uporabi

Raziskave toksičnosti indometacina po njegovi večkratni uporabi so pokazale, da je njegovo toksično učinkovanje omejeno na prebavila (predvsem na tanko črevo in želodec). Raziskave so tudi pokazale, da toksični odmerki pri psih, podganah in miših dosegajo podobne vrednosti (1-5 mg indometacina/kg telesne mase). Toksični odmerki so nekajkrat večje od terapevtskih, pri živalih, ki so okrevale, pa je opaziti rezidualno atrofijo gastrointestinalnega epitelija.

Vpliv na reprodukcijo

Pri ugotavljanju vpliva indometacina na fertilitnost z odmerkom do 0,5 mg/kg na dan na dveh generacijah miši ali dveh legel podgan ni bilo opaziti škodljivih učinkov.

Indometacin prehaja skozi placento. Poskusi na podganah in miših so pokazali, da indometacin v odmerku do 4 mg/kg na dan povzroča znižanje povprečne fetalne mase in upočasnjuje osifikacijo. V drugem poskusu na miših so višji odmerki indometacina (5-15 mg/kg na dan) povzročili toksično reakcijo pri materi in smrt. Opaziti je bilo tudi pogostejšo absorpcijo fetusa in fetalne malformacije.

Mutagenost

Indometacin ni pokazal mutagenega učinkovanja pri *in vitro* (Amesov test, test z E. Coli) ter *in vivo* poskusih (poskusi na vinski mušici, mikronukleus poskus na miših).

Kancerogenost

Pri ugotavljanju kancerogenosti na miših, ki so prejemale do 1,5 mg/kg indometacina na dan od 62 do 88 tednov in na podganah, ki so prejemale do 1,5 mg/kg indometacina na dan od 73 do 110 tednov, ter do 1 mg/kg indometacina na dan 81 tednov, indometacin ni pokazal kancerogenega delovanja.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

jedro

lecitin,

laktoza monohidrat,

polisorbat 80 (E433),

povidon,

koloidni brezvodni silicijev dioksid,

magnezijev stearat.

kapsula

titanov dioksid (E171),

kinolinsko rumeno (E 104),

sončno rumeno FCF (E110),

želatina.

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

5 let

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 25°C.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Škatla s 30 trdimi kapsulami (2 x 15 trdih kapsul v pretisnem omotu pvc/alu).

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Ni posebnih zahtev.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Belupo d.o.o., Dvoržakova 6, 1000 Ljubljana

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/93/00778/001

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 19. 2. 1993

Datum zadnjega podaljšanja: 7. 6. 2011

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

10. 11. 2023