

SAŽETAK OPISA SVOJSTVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

INDOMETACIN BELUPO 25 mg tvrde kapsule

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna kapsula sadrži 25 mg indometacina.

Pomoćne tvari s poznatim učinkom:

Jedna kapsula sadrži 131,55 mg laktoza hidrata.

Tvrda želatinska kapsula sadrži 0,0003 mg boje Sunset yellow FCF (E110).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Kapsula, tvrda.

Indometacin kapsule su žute boje.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Indometacin je nesteroidni analgetik s protuupalnim djelovanjem.

Primjenjuje se u odraslih i djece starije od 14 godina u liječenju:

- upalnih reumatskih bolesti, posebice onih koje ne reagiraju na ostale nesteroidne protuupalne lijekove: reumatoidni artritis, seronegativni spondiloartritis (ankilozantni spondilitis, psorijatični artritis, Reiterov sindrom)
- degenerativnih bolesti zglobova: osteoartritis
- artropatija zbog odlaganja kristala: akutni urički artritis (giht), pseudogiht
- izvanzglobnog reumatizma: burzitis, kapsulitis, tendinitis, tendosinovitis, sinovitis, humeroskapularni periartritis
- bolnih stanja, npr. lumbalgije, dismenoreje, stanja nakon kirurških i zubarskih zahvata.

4.2 Doziranje i način primjene

Doza indometacina određuje se individualno.

Općenito, liječenje je potrebno započeti nižom dozom kako bi se smanjio nastanak nuspojava, te ukoliko je to klinički opravdano, doza se može po potrebi povećati. Neželjeni učinci mogu se umanjiti primjenom najmanje učinkovite doze kroz najkraće moguće vrijeme potrebno za kontroliranje simptoma.

Odrasli

Maksimalna dnevna doza indometacina je 200 mg.

1. Kronična stanja (upalne reumatske bolesti, osteoartritis)

Početna doza tijekom prvog tjedna iznosi 2 do 3 INDOMETACIN BELUPO tvrdih kapsula (50-75 mg indometacina) dnevno.

Ukoliko je klinički indicirano, a bolesnik dobro podnosi terapiju, doza se može povećati svakih tjedan dana za 25 do 50 mg, dok se ne postigne zadovoljavajući učinak ili maksimalna dnevna doza od 150 do 200 mg indometacina. Nakon što se akutna faza bolesti stavi pod kontrolu, treba pokušati postupno smanjiti dnevnu dozu indometacina, sve dok bolesnik ne počne primati najnižu učinkovitu dozu ili do potpunog prekida terapije.

2. Bolesnici s akutnim uričkim artritisom (gihtom)

Početna doza su dvije INDOMETACIN BELUPO tvrde kapsule (50 mg indometacina) tri puta dnevno. Nakon poboljšanja potrebno je brzo smanjivati dozu indometacina do potpunog prekida terapije. Bol obično prestaje 2 do 4 sata nakon početka terapije, bolna osjetljivost i toplina zgloba nakon 24 do 36 sati, a otok zgloba postupno nestaje kroz 3 do 5 dana.

3. Bolesnici s izvanzglobnim reumatizmom (burzitis, kapsulitis, tendinitis, tendosinovitis, sinovitis, humeroskapularni periartritis)

Početna doza su 3 do 6 INDOMETACIN BELUPO tvrdih kapsula (75 do 150 mg indometacina) dnevno podijeljeno u 3 do 4 pojedinačne doze. Uobičajeno trajanje liječenja je od 7 do 14 dana.

4. Druga bolna stanja (dismenoreja i dr.)

Obično se primjenjuje do 75 mg indometacina dnevno podijeljeno u 2 do 3 pojedinačne doze. Liječenje je simptomatsko.

Starije osobe

Potrebno je smanjiti dozu za 25% zbog smanjenog izlučivanja lijeka.

Također, ova skupina bolesnika je pod povećanim rizikom nastanka nuspojava, stoga ako su nesteroidni protuupalni lijekovi potrebni u terapiji, treba primijeniti najmanju učinkovitu dozu kroz najkraće moguće vrijeme. Bolesnike treba nadzirati zbog mogućnosti krvarenja iz probavnog trakta tijekom terapije (vidjeti dio 4.4).

Bolesnici s poremećajem funkcije bubrega

U bolesnika s bilo kojim oblikom smanjene funkcije bubrega, indometacin je potrebno primjenjivati s oprezom uz praćenje odgovarajućih parametara zbog mogućeg pogoršanja bubrežne funkcije (vidjeti dio 4.4).

Bolesnici s poremećajem funkcije jetre

U bolesnika s poremećenom funkcijom jetre potreban je poseban oprez (vidjeti dio 4.4).

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost primjene indometacina u navedenim indikacijama u djece mlađe od 14 godina nije utvrđena stoga se ne preporučuje primjena indometacina u toj dobnoj skupini (vidjeti dio 4.4).

Način primjene

Kroz usta.

Indometacin kapsule treba uvijek uzimati s hranom ili mlijekom kako bi se izbjegle probavne smetnje.

4.3 Kontraindikacije

Indometacin se ne smije primjenjivati:

- u bolesnika kod kojih postoji preosjetljivost na nesteroidne protuupalne lijekove (NSAR), indometacin ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1
- u bolesnika koji imaju u anamnezi angioneurotski edem, akutni napad astme, urtikariju ili rinitis kao odgovor na terapiju acetilsalicilatnom kiselinom ili drugim nesteroidnim protuupalnim lijekovima (NSAR)
- u bolesnika koji uzimaju druge NSAR, uključujući selektivne inhibitore ciklooksigenaze 2 (vidjeti dio 4.5)
- u bolesnika koji imaju pozitivni anamnestički podatak o prijašnjem krvarenju ili perforaciji u probavnom sustavu vezan uz terapiju lijekovima iz skupine nesteroidnih protuupalnih lijekova
- u bolesnika s aktivnim peptičkim vrijedom ili krvarenjem, odnosno anamnezom recidivirajućeg peptičkog vrijeda/krvarenja (dvije ili više dokazanih epizoda ulceracija ili krvarenja)
- u teškom zatajivanju jetre, bubrega i srca (vidjeti dio 4.4)
- u bolesnika s nosnom polipozom
- u zadnjem tromjesečju trudnoće (vidjeti dio 4.6).

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Nuspojave se mogu umanjiti primjenom najniže učinkovite doze kroz najkraće moguće vrijeme (vidjeti dio 4.2 te gastrointestinalne i kardiovaskularne rizike dolje navedene).

Općenito

U slučaju pojave alergijske reakcije, primjena indometacina mora se odmah prekinuti te je potrebno poduzeti odgovarajuće mjere.

Potrebno je izbjegavati istodobnu primjenu INDOMETACIN BELUPO tvrdih kapsula s drugim nesteroidnim protuupalnim lijekovima, uključujući selektivne inhibitore ciklooksigenaze 2.

Bolesnike je potrebno uputiti da prijave svaku nuspojavu i osjetljivost na lijek (pogotovo rano otkrivanje promjena u perifernoj krvi (anemije), funkciji jetre (vidjeti dio 4.8) ili probavnom sustavu (naročito za vrijeme produljenog liječenja).

Primjena indometacina može prikriti simptome infekcije što može dovesti do odgode početka liječenja infekcija. Potreban je poseban oprez u bolesnika s infekcijom, čak i kad je pod kontrolom. Također se savjetuje oprez pri istodobnoj primjeni indometacina i živih atenuiranih cjepiva.

Potreban je oprez u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega, srca i jetre, povišenim krvnim tlakom, zatajenjem srca ili stanjima koja dovode do retencije tekućine budući da NSAR lijekovi mogu dovesti do pogoršanja funkcije bubrega (vidjeti dio 4.8). Dozu je potrebno održavati na što nižim vrijednostima uz praćenje funkcije bubrega. NSAR lijekovi mogu također dovesti do retencije tekućine što može dodatno pogoršati navedena stanja.

Pri dugotrajnoj primjeni indometacina (bolesnici s kroničnim reumatskim bolestima) potrebni su i povremeni pregledi očiju jer može doći do promjena na očima (kornealni depoziti, poremećaji retine), zbog kojih treba prekinuti primjenu lijeka. Liječenje je potrebno prekinuti ukoliko se pojave promjene na očima.

Potreban je poseban oprez u bolesnika s psihičkim poremećajima, epilepsijom i Parkinsonovom bolešću jer primjena indometacina može pojačati simptome postojeće bolesti.

Indometacin kapsule sadrže laktozu. Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, nedostatkom laktaze ili malapsorpcijom glukoze i galaktoze ne bi trebali uzimati ovaj lijek.

Indometacin kapsule sadrže azo boju Sunset yellow FCF (E110) koja može uzrokovati alergijske reakcije.

Starije osobe

Kod starijih osoba postoji veća učestalost nuspojava, osobito krvarenja i perforacija u probavnom sustavu koja mogu imati smrtni ishod.

Krvarenja, ulceracije i perforacije u probavnom sustavu

Krvarenja, ulceracije i perforacije u probavnom sustavu (od kojih neke mogu imati i smrtni ishod), moguće su bilo kada tijekom primjene nesteroidnih protuupalnih lijekova, s ili bez upozoravajućih simptoma i bez obzira na prijašnje anamnestičke podatke, a dokazana su za sve lijekove iz skupine NSAR. U bolesnika kod kojih postoje anamnestički podaci o vrijeđu (osobito s razvojem komplikacija kao što su krvarenje ili perforacija) (vidjeti dio 4.3) i u starijih osoba, rizik od krvarenja, ulceracija ili perforacija u probavnom sustavu povećava se uz povećanje doze nesteroidnih protuupalnih lijekova. Takvi bolesnici bi trebali započeti terapiju s najnižom mogućom dozom. Kod pojave krvarenja iz probavnog sustava ili ulceracija u bolesnika koji uzimaju indometacin, odmah je potrebno prekinuti liječenje.

Poteškoće sa strane probavnog sustava mogu se umanjiti primjenom indometacina s hranom, mlijekom ili antacidima.

Kod prije navedenih bolesnika, kao i kod bolesnika kojima je neophodna terapija acetilsalicilatnom kiselinom u niskoj dozi ili drugim lijekovima koji mogu povećati rizik od nuspojava u probavnom sustavu (vidjeti nastavak i dio 4.5), potrebno je razmotriti kombiniranu terapiju sa zaštitnim lijekovima (npr. inhibitorima protonske crpke).

Bolesnike kod kojih postoje anamnestički podaci koji bi upućivali na toksičan učinak lijekova na probavni sustav (osobito starije osobe), potrebno je upozoriti da liječniku prijave svaki neuobičajeni abdominalni simptom (osobito krvarenja iz probavnog sustava), posebno na početku liječenja.

Potreban je oprez u bolesnika kod kojih se istodobno primjenjuju drugi lijekovi koji mogu povećati rizik nastanka vrijeđa ili krvarenja, kao što su oralni kortikosteroidi, antikoagulansi (npr. varfarin), selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina ili antitrombotici (npr. acetilsalicilatna kiselina) (vidjeti dio 4.5).

Potreban je oprez u bolesnika kod kojih postoje podaci iz anamneze o bolestima probavnog sustava (divertikuli ili karcinom sigmoidnog dijela kolona, ulcerozni kolitis, Crohnova bolest), budući da je moguća egzacerbacija bolesti (vidjeti dio 4.8).

Kardiovaskularni i cerebrovaskularni učinci

Potreban je oprez u bolesnika kod kojih postoje anamnestički podaci o hipertenziji i/ili blagom do umjerenom zatajivanju srca, budući da je kod primjene nesteroidnih protuupalnih lijekova zabilježeno zadržavanje tekućine i nastanak edema.

Rezultati kliničkih i epidemioloških ispitivanja ukazuju da primjena pojedinih NSAR lijekova (naročito visoke doze i dugo vrijeme primjene) može biti povezana s blagim povećanjem rizika za nastanak arterijske tromboze (npr. infarkt miokarda ili inzult). Nedovoljno je podataka koji bi isključili povezanost tog rizika s indometacinom.

Bolesnici s nereguliranim povišenim krvnim tlakom, kongestivnim zatajivanjem srca, ishemičnom bolešću srca, bolešću perifernih arterija i/ili cerebrovaskularnom bolešću mogu uzimati indometacin nakon pažljive procjene. Potrebno je procijeniti korist primjene indometacina prije uvođenja dugotrajne terapije u bolesnika kod kojih postoje rizični čimbenici za nastanak kardiovaskularnih bolesti (povišeni krvni tlak, hiperlipidemija, šećerna bolest, pušenje).

Kožne reakcije

Ozbiljne kožne reakcije, neke od njih i sa smrtnim ishodom, uključujući eksfolijativni dermatitis, Stevens-Johnsonov sindrom i toksičnu epidermalnu nekrolizu, zabilježene su vrlo rijetko prilikom primjene NSAR-a (vidjeti dio 4.8). Najveći rizik pojave ovih simptoma je na početku terapije i to najčešće unutar prvog mjeseca primjene NSAR-a. Ukoliko tijekom primjene INDOMETACIN BELUPO tvrdih kapsula dođe do pojave kožnog osipa, mukoznih lezija ili drugih znakova preosjetljivosti, primjenu lijeka treba odmah prekinuti.

Utjecaj na hemostazu

Pri primjeni indometacina može doći do inhibicije agregacije trombocita pa je potreban poseban oprez prilikom primjene u bolesnika s potencijalnim ili manifestnim poremećajima koagulacije. Ovaj učinak može naročito doći do izražaja u bolesnika s hemostatskim poremećajima. Inhibicija agregacije trombocita obično nestaje u roku od 24 sata od prestanka primjene indometacina.

Potreban je poseban oprez u bolesnika koji su operirani budući da imaju produljeno vrijeme krvarenja (ali unutar normalnih vrijednosti) u usporedbi sa zdravom populacijom.

Primjena kod bolesnika s poremećajem funkcije jetre

Potreban je poseban oprez u bolesnika s poremećenom funkcijom jetre. Ukoliko su vrijednosti jetrenih testova stalno povišene te ako postoje klinički znakovi poremećaja jetrene funkcije ili se pojave sustavne nuspojave (npr. eozinofilija, svrbež), primjena indometacina mora se prekinuti (vidjeti dio 4.5).

Primjena kod bolesnika s poremećajem funkcije bubrega

Potreban je poseban oprez u bolesnika s poremećenom bubrežnom funkcijom. U tih bolesnika potrebno je pratiti bubrežnu funkciju prije i za vrijeme terapije (kreatinin, klirens kreatinina), a u slučaju nuspojava potrebno je smanjiti dozu indometacina.

U bolesnika s oslabljenim protokom krvi kroz bubrege, gdje prostaglandini bubrega imaju glavnu ulogu u održavanju njegove prokrvljenosti, primjena NSAR-a može ubrzati pojavu insuficijencije bubrega. Povećani rizik za nastanak ovakvih reakcija imaju bolesnici s poremećajem funkcije bubrega ili jetre, šećernom bolešću, starije životne dobi, sa smanjenim

izvanstaničnim volumenom, kongestivnim zatajivanjem srca, sepsom ili istodobnim uzimanjem nefrotoksičnih lijekova. U bolesnika s bilo kojim oblikom smanjene funkcije bubrega indometacin je potrebno primjenjivati s oprezom uz praćenje odgovarajućih parametara. Prekid primjene NSAR lijekova obično dovodi do povratka na stanje prije početka terapije.

Kod bolesnika koji dugotrajno koriste indometacin preporučuje se redovita kontrola bubrežne i jetrene funkcije, krvne slike i koagulacijskih parametara, test na okultno krvarenje i češća kontrola općeg stanja bolesnika.

Primjena u bolesnika s respiratornim poremećajima

Potreban je poseban oprez prilikom primjene indometacina u bolesnika s alergijskim rinitisom ili bronhalnom astmom. Opisani su slučajevi jakog bronhospazma u tih bolesnika.

Aseptički meningitis

U bolesnika sa sistemskim eritemskim lupusom (SLE) i miješanim bolestima vezivnog tkiva može doći do pojave aseptičkog meningitisa (vidjeti dio 4.8).

Utjecaj na plodnost

Primjena indometacina može smanjiti plodnost u žena pa se ne preporučuje njego primjena u žena koje pokušavaju zatrudnjeti.

Pedijatrijska populacija

Ne preporučuje se primjena indometacina u djece mlađe od 14 godina. Međutim, ako je prema odluci liječnika, zbog nedjelotvornosti drugih nesteroidnih protuupalnih lijekova, primjena indometacina neophodna, a moguća korist prevladava mogući rizik, ista se mora provesti pod strogim nadzorom liječnika uz povremenu kontrolu jetrene funkcije.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Istodobna primjena indometacina i nekih lijekova može dovesti do nepoželjnih interakcija:

- analgetici (uključujući acetilsalicilatnu kiselinu) – istodobna primjena dvaju ili više NSAR može povećati rizik od nastanka gastrointestinalnih nuspojava. Ne preporučuje se primjena indometacina s acetilsalicilatnom kiselinom ili drugim salicilatima. Istodobna primjena acetilsalicilatne kiseline može smanjiti koncentraciju indometacina u krvi.
- alkohol – povećana opasnost od krvarenja iz probavnog sustava
- antacidi – smanjuju apsorpciju indometacina
- antihipertenzivi, uključujući i diuretike – indometacin smanjuje njihovo djelovanje. Uz istodobnu primjenu s ACE inhibitorima moguća je pojava hipokalijemije. NSAR smanjuju učinkovitost svih vrsta diuretika. Indometacin može smanjiti diuretsko i antihipertenzivno djelovanje tiazida i furosemida u nekih bolesnika. Također, može inhibirati učinak furosemida na porast koncentracije renina u plazmi. Diuretici mogu povećati nefrotoksičnost NSAR-a.
- antikoagulansi – nesterodni protuupalni lijekovi mogu pojačati učinak antikoagulansa (npr. varfarin) (vidjeti dio 4.4)
- antitrombotici – povećavaju rizik od krvarenja (npr. klopidogrel). Indometacin može inhibirati agregaciju trombocita. Taj učinak prestaje u roku od 24 sata nakon prekida uzimanja indometacina. Vrijeme krvarenja može biti produljeno te posebno izraženo u bolesnika s poremećajem hemostaze.
- ciklosporin – povećana nefrotoksičnost ciklosporina. Potreban je oprez pri primjeni NSAR-a u bolesnika koji uzimaju ciklosporin te redovita kontrola funkcije bubrega.
- srčani glikozidi – NSAR mogu pogoršati zatajivanje srca, smanjiti brzinu glomerularne

- filtracije i povećati koncentraciju srčanih glikozida u plazmi
- antiepileptici (fenitoin) – indometacin povećava koncentraciju fenitoina u plazmi
 - kortikosteroidi – prilikom istodobne primjene povećan je rizik ulceracija i krvarenja iz probavnog sustava (vidjeti dio 4.4). U bolesnika koji istovremeno uzimaju kortikosteroide, trebalo bi smanjiti njihovu dozu, ali postupno i pod strogim nadzorom.
 - dezmpresin – povećava se njegov učinak
 - diflunizal – potrebno je izbjegavati istodobno uzimanje. Povišuje razinu indometacina u plazmi za trećinu i istovremeno smanjuje renalni klirens. Opisani su smrtni slučajevi zbog gastrointestinalnog krvarenja.
 - litij – pri istodobnom uzimanju može doći do povišenja koncentracije litija u serumu osoba koje imaju postignuto stanje dinamičke ravnoteže s obzirom na razinu litija u plazmi. Zato na početku kombinirane terapije treba češće pratiti razinu litija u serumu kako ne bi došlo do intoksikacije.
 - metotreksat, ciklofosfamid – indometacin smanjuje tubularnu sekreciju metotreksata i povećava njegovu toksičnost. Akutna intoksikacija s vodom opisana je pri istodobnoj primjeni ciklofosfamida. S oprezom bi trebalo primjenjivati navedene lijekove.
 - mifepriston – preporučuje se izbjegavati uzimanje NSAR-a 8-12 dana nakon primjene mifepristona
 - mišićni relaksansi – povećan rizik od toksičnosti baklofena zbog smanjenog izlučivanja tijekom istodobne primjene s indometacinom
 - antidijabetici – pojačan učinak sulfonilureje; pojedini slučajevi metaboličke acidoze s metforminom
 - muromonab-CD3 – značajan porast pojave psihoza i encefalopatije u bolesnika koji uzimaju oba lijeka
 - probenecid – prilikom istodobne primjene dolazi do povećane koncentracije indometacina u plazmi. U okolnostima koje zahtijevaju povećanje doze indometacina, ono se mora obaviti oprezno i postupno.
 - penicilamin – indometacin može povećati bioraspoloživost penicilamina
 - triamteren – moguće je reverzibilno zatajenje bubrega pri njihovoj istodobnoj primjeni
 - antipsihotici (haloperidol) – istodobna primjena može uzrokovati pospanost
 - antitivirusni lijekovi – opisane su promijene u farmakokinetici tijekom istodobne primjene zalcitabona i indometacina. Također je povećan rizik za nastanak hematoloških reakcija pri istodobnoj primjeni sa zidovudinom. Istodobna primjena ritonavira povećava toksičnost indometacina.
 - benzodiazepini (diazepam) – nastanak omaglice
 - antibiotici – mogući je povećan rizik od konvulzija pri istodobnoj primjeni indometacina i kinolona. Opisane su kožne reakcije preosjetljivosti i neurotoksičnost kod istodobne primjene s ciprofloksacinom.
 - takrolimus – povećan rizik nefrotoksičnosti
 - tiludronska kiselina – indometacin povećava bioraspoloživost bifosfonata
 - vazodilatatori – povećan rizik krvarenja
 - antidepresivi – povećani rizik krvarenja uz istodobnu primjenu sa selektivnim inhibitorima ponovne pohrane serotonina.

Laboratorijski testovi

Mogu se javiti granično povišene vrijednosti u jednom ili više jetrenih testova, dok su tijekom kliničkih ispitivanja zabilježene značajno povišene vrijednosti ALT (SGPT) ili AST (SGOT) u barem 1% bolesnika koji su primili NSAR terapiju. Ukoliko perzistiraju promijenjeni jetreni

testovi ili se pogoršaju, ukoliko klinički simptomi potvrđuju da se razvija jetrena bolest ili dođe do pojave sistemskih manifestacija poput osipa ili eozinofilije, primjena indometacina se mora prekinuti (vidjeti dio 4.4).

Opisani su slučajevi lažno negativnih rezultata deksametazonskog supresijskog testa (DST) u bolesnika koji su uzimali indometacin. Stoga, u ovih bolesnika rezultate testova treba uzeti s oprezom.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Ne preporučuje se primjena indometacina u trudnoća, budući da inhibicija sinteze prostaglandina može nepovoljno utjecati na trudnoću i/ili embrio/fetalni razvoj. Podaci iz epidemioloških studija pokazuju povišen rizik od pobačaja, kardijalnih malformacija i gastroshize nakon primjene inhibitora sinteze prostaglandina u ranoj trudnoći. Apsolutni rizik od kardiovaskularnih malformacija je s manje od 1% povećan na otprilike 1,5%. Vjeruje se da se rizik povećava s dozom i trajanjem liječenja. U životinja su rezultati primjene inhibitora sinteze prostaglandina pokazali povećani gubitak ploda i prije i nakon njegove implantacije u stjenku maternice te embrio/fetalnu smrtnost. Osim toga, povišena incidencija raznih malformacija, uključujući kardiovaskularne zabilježena je u životinja koje su dobivale inhibitore prostaglandina tijekom organogeneze. Tijekom trećeg tromjesečja trudnoće svi inhibitori sinteze prostaglandina mogu izložiti:

Fetus sljedećem:

- kardiopulmonalnoj toksičnosti (s preuranjenim zatvaranjem duktus arteriozusa i plućnom hipertenzijom)
- bubrežnoj disfunkciji, što može dovesti do zatajenja bubrega s oligohidramnionom.

Majku i novorođenče na kraju trudnoće sljedećem:

- produljenju vremena krvarenja, antiagregacijskom učinku koji može nastati i pri vrlo niskim dozama
- inhibiciji kontrakcija uterusa što može rezultirati odgođenim ili produljenim porodom.

Ne preporučuje se primjena NSAR-a tijekom prva dva tromjesečja trudnoće ili za vrijeme poroda, osim ako moguća korist za majku prevladava mogućí rizik za fetus.

Dojenje

Indometacin se izlučuje u majčino mlijeko u vrlo niskim koncentracijama. Ne preporučuje se primjena indometacin kapsula u dojilja.

Plodnost

Primjena indometacina može smanjiti plodnost u žena pa se ne preporučuje njegova primjena u žena koje pokušavaju zatrudnjeti. Kod žena koje imaju problem sa začecem ili koje prolaze testove utvrđivanja neplodnosti, treba razmotriti prekid terapije indometacinom.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Bolesnike je potrebno upozoriti da ne upravljaju vozilom i strojevima ukoliko im se javi omaglica, pospanost, umor ili slabiji vid.

4.8 Nuspojave

Nuspojave indometacina ovisne su o dozi pa liječenje treba provoditi najmanjom učinkovitom

dozom.

Poremećaji krvi i limfnog sustava

- depresija koštane srži, leukopenija, aktivacija latentnih infekcija, trombocitopenija s purpurom, neutropenija, aplastična ili hemolitička anemija, agranulocitoza
- diseminirano intravaskularno krvarenje.

U malog broja bolesnika zabilježena je sekundarna anemija uz manifestno do okultnog krvarenja iz probavnog sustava.

Srčani poremećaji

- tahikardija, aritmija, palpitacije i srčano zatajivanje.

Poremećaji uha i labirinta

- tinitus, poremećaji sluha (rjeđe gluhoća)
- vrtoglavica.

Poremećaji oka

- zamagljen vid, optički neuritis, diplopija, orbitalna i periorbitalna bol.

U bolesnika s reumatoidnom artritismom (koji su dulje vrijeme uzimali indometacin) opisani su slučajevi s pojavom naslaga u rožnici te promjene na mrežnici ili makuli.

Poremećaji probavnog sustava

- mučnina, anoreksija, povraćanje, gastritis, nelagoda u epigastriju ili bolovi u truhu, opstipacija ili proljev, stomatitis, nadutost
- ulceracije iz bilo kojeg dijela probavnog sustava (čak s posljedničnom stenozom i opstrukcijom)
- krvarenje (čak i bez manifestne ulceracije ili iz divertikula)
- perforacija iz postojećih lezija sigmoidnog kolona (poput divertikula ili karcinoma)
- povećana bol u truhu ili pogoršanje stanja u bolesnika s ulceroznim kolitisom ili Crohnovom bolešću (ili početak razvoja tih bolesti)
- regionalni ileitis, peptički vried
- perforacija ili krvarenje iz probavnog sustava, ponekad sa smrtnim ishodom, posebno u starijih osoba (vidjeti dio 4.4).

U slučaju pojave krvarenja iz gastrointestinalnog sustava, terapiju indometacinom treba prekinuti.

Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene

- bol u prsištu, umor, slabost
- edemi.

Poremećaji jetre i žući

- kolestaza, povišene vrijednosti testova jetrene funkcije (vidjeti dio 4.5)
- hepatitis i žutica (ponekad sa smrtnim ishodom).

Poremećaji imunološkog sustava

- reakcije preosjetljivosti koje mogu obuhvaćati:
 - a) nespecifične alergijske reakcije i anafilaktičku reakciju
 - b) reakciju respiratornog sustava kao pojava astme, pogoršanje astme, bronhospazam ili

dispneju

- c) kožne reakcije u obliku raznih vrsta osipa, pruritusa, urtikarije, purpura, angioedema i vrlo rijetko ekfolijativne i bulozne dermatoze (vidjeti *Poremećaje kože i potkožnog tkiva*).

Infekcije i infestacije

- aseptični meningitis (osobito u bolesnika s postojećim autoimunim bolestima poput sistemskog lupusa eritematosusa ili miješane bolesti vezivnog tkiva) sa simptomima ukočenog vrata, glavoboljom, mučninom, povraćanjem, povišenom tjelesnom temperaturom ili dezorijentiranošću (vidjeti dio 4.4)

Pretrage

- povišena koncentracija ureje u krvi.

Poremećaji metabolizma i prehrane

- hiperglikemija, hiperkalijemija.

Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva

- slabost u mišićima, ubrzana degeneracija hrskavice.

Poremećaji živčanog sustava

- glavobolja (kod dugotrajne primjene može doći do žestokih bolova u području čela), i ošamućenost.
U slučaju pojave glavobolje preporučuje se započeti liječenje s niskim dozama koje bi se postupno povećavale. Ovi simptomi obično nestaju nastavkom terapije ili smanjenjem doze. Glavobolje koje ne prestaju ni nakon smanjenja doze zahtijevaju prekid primjene indometacina.
- dizartrija, sinkopa, koma, pospanost
- cerebralni edem, periferna neuropatija, konvulzije
- pogoršanje epilepsije, parestezije, nehotični pokreti, Parkinsonova bolest.
Ove nuspojave uglavnom nestaju sa smanjenjem doze. U slučaju pojave teških nuspojava središnjeg živčanog sustava potrebno je odmah prekinuti primjenu indometacina.

Psihički poremećaji

- depresija, nervoza, konfuzija, anksioznost, depersonalizacija, halucinacije, nesаница.

Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava

- hematurija, glukozurija, nefrotski sindrom, proteinurija, intersticijski nefritis, insuficijencija ili zatajenje bubrega.

Poremećaj reproduktivnog sustava i dojki

- vaginalno krvarenje, promjene na dojkama (povećanje, pojačana osjetljivost, ginekomastija).

Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja

- plućna eozinofilija, bronhospazam u bolesnika s anamnezom bronhalne astme ili drugim alergijskim bolestima
- epistaksa.

Poremećaji kože i potkožnog tkiva

- svrbež, urtikarija, *erythema nodosum*, osip, ekfolijativni dermatitis, fotosjetljivost, opadanje kose, angioneurotski edem, Stevens-Johnsonov sindrom, *erythema multiforme*, toksična epidermalna nekroliza, znojenje i pogoršanje psorijaze
- petehije, ekhimoze.

Krvožilni poremećaji

- hipotenzija, hipertenzija
- crvenilo kože, angitis.

Klinička i epidemiološka ispitivanja ukazuju da primjena NSAR-a (naročito u visokim dozama i kroz dulje vrijeme) može biti povezana s povećanim rizikom za nastanak arterijske tromboze (npr. infarkt miokarda ili moždani udar) (vidjeti dio 4.4).

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava:

Agencija za lijekove i medicinske proizvode (HALMED)

Internetska stranica: www.halmed.hr ili potražite HALMED aplikaciju putem Google Play ili Apple App Store trgovine.

4.9 Predoziranje

Simptomi predoziranja

Mučnina, povraćanje, jaka glavobolja, vrtoglavica, mentalna konfuzije, letargija, bol u epigastriju, gastrointestinalno krvarenje, proljev, dezorijentiranost, ekscitacija, koma, pospanost, šum u ušima, konvulzije. U slučaju opsežnog trovanja moguće je zatajenje bubrega i oštećenje jetre.

Liječenje predoziranja

Liječenje je simptomatsko uz uobičajene mjere za održavanje normalne funkcije organizma. Preporučuje se primjena aktivnog ugljena unutar jednog sata od ingestije potencijalno toksične količine. Ako je bolesnik progutao veću količinu kapsula, potrebno je što prije izazvati povraćanje. Ukoliko bolesnik ne može povraćati, potrebno je isprati želudac, nakon čega treba primijeniti aktivni ugljen. Treba osigurati odgovarajuću diurezu. Potrebno je pod strogim nadzorom kontrolirati funkciju bubrega i jetre. Ovisno o stanju bolesnika, može biti potreban neprekidan nadzor i kontrola bolesnika tijekom nekoliko dana budući da se kao nuspojave indometacina mogu javiti ulceracije probavnog sustava i krvarenja. Učestale i produljene konvulzije trebaju se liječiti intravenskom primjenom diazepama.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: pripravci s nesteroidnim i antireumatskim djelovanjem; derivati octene kiseline i srodni spojevi.

ATK oznaka: M01AB01

Indometacin je nesteroidni lijek koji djeluje protuupalno, analgetski i antipiretski.

Analgetsko djelovanje ima učinkovitost na središnji i periferni živčani sustav što se razlikuje od

njegovog protuupalnog djelovanja.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Indometacin se brzo i gotovo potpuno apsorbira iz probavnog sustava nakon oralne primjene. Vršnu koncentraciju u plazmi indometacin postiže između 30 minuta i 2 sata nakon primjene. Vršne koncentracije u plazmi nakon primjene 25 mg i 50 mg indometacina iznose 1 i 2 µg/ml.

Distribucija

Za bjelančevine plazme veže se 92 do 99% indometacina. Indometacin se raspodjeljuje u cerebrospinalni likvor, sinovijalnu tekućinu i placentu. Male koncentracije izlučuju se u majčino mlijeko.

Biotransformacija

Nakon apsorpcije indometacin se brzo metabolizira u jetri, uglavnom demetilacijom i deacetilacijom, u inaktivne metabolite. Prolazi glukuronidaciju i enterohepatičnu cirkulaciju. Vrijeme polueliminacije je između 3 i 11 sati.

Eliminacija

Urinom se izlučuje oko 60% indometacina, a fecesom 33%. Indometacin može utjecati na pH urina. Indometacin se ne akumulira u tijelu.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Prema podacima o LD₅₀ vrijednostima pri oralnoj primjeni, indometacin se svrstava u skupinu vrlo toksičnih tvari.

U ispitivanjima toksičnosti nakon višestruke primjene po nekoliko puta većih doza od predviđenih terapijskih, pokazalo se da je toksičnost indometacina ograničena na probavni sustav (želudac, tanko crijevo).

Indometacin je u ispitivanjima utjecaja na fertilitet i potomstvo u pokusnih životinja u velikim dozama pokazao toksični učinak na roditeljsku generaciju kao i na plodnost i fetus. Kako prolazi kroz placentalnu barijeru, indometacin izaziva u velikim dozama fetalne malformacije u pokusnih životinja.

U baterijama *in vitro* i *in vivo* testova indometacin nije pokazao mutageni učinak, a u ispitivanjima kancerogenosti na miševima i štakorima, kojima su doze od 1 do 1,5 mg/kg davane tijekom života, nije pokazao kancerogena svojstva.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Laktoza hidrat

Povidon

Lecitin

Polisorbat 80

Silicijev dioksid, koloidni, bezvodni

Magnezijev stearat

Boja Quinoline yellow (E104)

Boja Sunset yellow FCF (E110)

Titanijev dioksid (E171)

Želatina

6.2 Inkompatibilnosti

Nisu poznate.

6.3 Rok valjanosti

5 godina.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati na temperaturi ispod 25°C.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

PVC/Al blister s 15 kapsula, 2 blistera u kutiji.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Nema posebnih zahtjeva.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Belupo lijekovi i kozmetika d.d.

Ulica Danica 5

48 000 Koprivnica, Hrvatska

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

HR-H-967900968

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/ DATUM OBNOVE ODOBRENJA

30.03.1976./ 25.03.2015.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Ožujak, 2015.