

ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ ЗА ОСОБИНИТЕ НА ЛЕКОТ

1. ИМЕ НА ЛЕКОТ

INDOMETACIN ^(b) / ИНДОМЕТАЦИН ^(b) 100 mg супозитории
indometacinum

2. КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ

Една супозиторија содржи 100 mg индометацин.
За целосен состав видете поглавје 6. 1. ЛИСТА НА ЕКСЦИПИЕНСИ

3. ФАРМАЦЕВТСКА ФОРМА

Супозиторија.
Светло жолти супозитории.

4. КЛИНИЧКИ ПОДАТОЦИ

4.1. ТЕРАПЕВТСКИ ИНДИКАЦИИ

Индометацинот има нестероидни, аналгетски и антиинфламаторни својства.

Индициран е за следните состојби:

- активни фази на ревматоиден артритис, остеоартритис, анкилозен спондилитис, дегенеративна болест на колкот, акутни мускулоскелетни заболувања, гихт и лумбаго.
- воспаление, болка и оток по ортопедски процедури.
- лекување на болка и придружните симптоми на примарна дисменореја.

Бидејќи индометацинот не е едноставен аналгетик, неговата употреба треба да биде ограничена на горенаведените состојби.

Индометацин супозиториите можат да се користат кога ноќната болка и утринската вкочанетост се изразени. Една супозиторија пред спиење често ја намалува болката и вкочанетоста во тек на 13-16 часа по промената.

4.2. ДОЗИРАЊЕ И НАЧИН НА УПОТРЕБА

Само возрасни: Се вметнува ректално. Едно супозиторија (100 mg) се става навечер, а по потреба и наутро.

Постари лица: Постарите лица се под зголемен ризик од последиците од несаканите дејства. Доколку користењето на нестероидни антиинфламаторни лекови (НСАИЛ) е неопходно, треба да се користи најмалата можна доза во тек на најкраток можен период. За време на терапијата со НСАИЛ, болниот треба постојано да се надгледува во врска со крвавењата од дигестивниот систем.

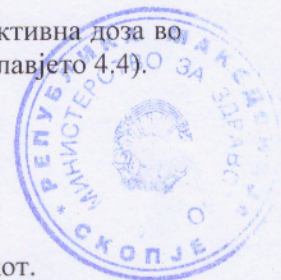
Деца: Сигурноста кај децата не е потврдена.

Несаканите дејства можат да се сведат на минимум со користење на најниската ефективна доза во тек на најкраток временски период потребен за контрола на симптомите (види го поглавјето 4.4).

Начин на примена
За ректална примена.

4.3. КОНТРАИНДИКАЦИИ

- Преосетливост кон индометацин или кон било која од помошните состојки на лекот.
- НСАИЛ се контраиндицирани кај пациенти кои претходно покажале хиперсензитивни реакции (на пример, астма, ринитис, ангиоедем или уртикарија), како одговор на ибупрофен, аспирин или други нестероидни антиинфламаторни лекови.



- Активен пептички улкус или анамнестички податоци за рекурентен пептички улкус / хеморагија (две или повеќе различни епизоди на докажана улцерација или крвање)
- Тешка срцева инсуфициенција, хепатална инсуфициенција и бубрежна инсуфициенција (види го поглавјето 4.4).
- Не смее да се користи кај пациенти со носни полипи.
- Во последното тримесечје од бременоста (види го поглавјето 4.6).
- Сигурноста кај децата не е потврдена.
- Анамнестички податоци за проктитис, хемороиди или ректално крвање.
- Анамнестички податоци за гастроинтестинално крвање или перфорација, поврзани со претходна терапија со НСАИЛ.

4.4. МЕРКИ НА ПРЕТПАЗЛИВОСТ И ПОСЕБНИ ПРЕДУПРЕДУВАЊА

Несаканите дејства можат да се сведат на минимум со користење на најниската ефективна доза во тек на најкраток временски период потребен за контрола на симптомите (види го поглавјето 4.2, како и гастроинтестиналните и кардиоваскуларните ризици подолу наведени).

Потребно е да се избегнува истовремената примена на индометацин со други нестероидни антиинфламаторни лекови, вклучувајќи ги и селективните инхибитори на циклооксигеназата 2 (види го поглавјето 4.5)

Кардиоваскуларно, бубрежно и хепатално оштетување:

Примената на НСАИЛ може да предизвика намалување на формирањето на простагландините зависно од дозата и да ја забрза бубрежната инсуфициенција. Пациентите со најголем ризик од оваа реакција се оние со оштетена бубрежна функција, срцеви оштетување, хепатална дисфункција, оние кои земаат диуретици и постарите лица. Бубрежната функција треба да се следи кај овие пациенти (види и поглавје 4.3).

Кај болни со намален проток на крв низ бубрезите, каде што простагландините на бубрезите имаат главна улога во одржувањето на нивната прокрвавеност, примената на НСАИЛ може да предизвика појава на бубрежна декомпензација. Зголемен ризик за настанување на вакви реакции имаат болните со нарушени функции на бубрезите или на црниот дроб, со шеќерна болест, повозрасни, со намален вонклеточен волумен, конгестивно затајување на срцето, сепса или истовремена употреба на било кој нефротоксичен лек. Кај болни со било која форма на намалување на функцијата на бубрезите, индометацинот треба да се применува со претпазливост со следење на соодветните параметри. Прекинувањето на примената на НСАИЛ лекови обично доведува до враќање на состојбата пред почетокот на терапијата.

Кардиоваскуларни и цереброваскуларни дејства

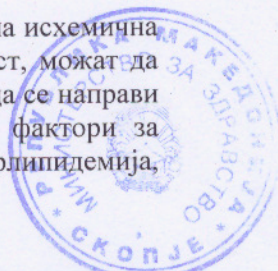
Соодветен мониторинг и совети се потребни за болни кај кои постојат анамнестички податоци за хипертензија и/или благо до умерено затајување на срцето, бидејќи при примената на нестероидни антиинфламаторни лекови е забележано задржување на течноста и настанување на едеми.

Резултатите од клиничките и епидемиолошките испитувања укажуваат дека примената на поедини НСАИЛ лекови (особено високи дози и со долго време на примена) може да биде поврзана со благо зголемен ризик за настанување на артериска тромбоза (на пример инфаркт на миокардот или инсулт). Не постојат доволно податоци кои би ја исклучиле поврзаноста на тој ризик со индометацинот.

Пациенти со неконтролирана хипертензија, конгестивно затајување на срцето, утврдена исхемична болест на срцето, болест на периферните артерии и/или со цереброваскуларна болест, можат да употребуваат индометацин само после внимателна проценка. Слична проценка треба да се направи пред воведувањето на долготрајна терапија кај болни кај кои постојат ризични фактори за настанување на кардиоваскуларни болести (на пр., зголемен крвен притисок, хиперлипидемија, дијабетес мелитус, пушење).

Постари лица:

Кај постарите лица има зголемена зачестеност на несакани реакции на НСАИЛ, особено



Handwritten signature

гастроинтестинално крвање и перфорација која може да биде со смртни последици (види го поглавјето 4.2).

Респираторни нарушувања:

Претпазливост е потребна ако се применува кај пациенти кои имаат бронхијална астма или анамнестички податоци за бронхијална астма, бидејќи е пријавено дека НСАИЛ ја забрзуваат појавата на бронхоспазам кај такви пациенти.

Гастроинтестинално крвање, улцерација и перфорација:

Гастроинтестинални крваења, улцерации или перфорации, кои можат да имаат смртни последици, пријавени се со сите НСАИЛ во било кое време во текот на лекувањето, со или без предупредувачки симптоми или претходни анамнестички податоци за сериозни гастроинтестинални настани.

Ако гастроинтестинално крвање или улцерација се јави кај пациенти кои примаат индометацин, лекувањето треба да се прекине.

Ризикот од гастроинтестинално крвање, улцерација или перфорација е поголем со зголемување дозите на НСАИЛ, кај пациенти со историја на улкус, особено ако комплициран со крвање или перфорација (види го поглавјето 4.3), како и кај постарите лица. Овие пациенти треба да го започнат лекувањето на најниската достапна доза. Комбинирана терапија со заштитни средства (на пр., мисопростол или инхибитори на протонската пумпа) треба да се земе во предвид за овие пациенти, а исто така и за пациентите кои имаат потреба од истовремена мала доза на аспирин или на други лекови кои најверојатно ќе го зголемат гастроинтестиналниот ризик (види подолу и поглавје 4.5).

Пациенти со анамнестички податоци за гастроинтестинална токсичност, особено постарите, треба да го пријавуваат секој невообичаен абдоминален симптом (особено гастроинтестинално крвање), посебно во почетните фази на лекувањето.

Претпазливост е потребна кај пациенти кои истовремено примаат лекови кои можат да го зголемат ризикот од појава на улцерација или крвање, како што се оралните кортикостероиди, антикоагулансите, како на пр., варфарин, селективните инхибитори на повторното преземање на серотонинот или антитромбоцитите, како што е аспирирот (види го поглавјето 4.5).

НСАИЛ треба да се даваат со претпазливост кај пациенти со анамнестички податоци за гастроинтестинални заболувања (улцеративен колитис, Кронова болест), затоа што може да дојде до нивно влошување (види го поглавјето 4.8).

СЛЕ и мешани заболувања на сврзното ткиво:

Кај пациенти со системски лупус еритематозус (СЛЕ) и мешани заболувања на сврзното ткиво може да постои зголемен ризик од асептичен менингитис (види го поглавјето 4.8).

Дерматолошки:

Сериозни кожни реакции, некои од нив и со смртни последици, вклучително и ексфолијативен дерматитис, Стивенс-Джонсонов синдром и токсична епидермална некролиза, забележани се многу ретко во врска со примената на НСАИЛ (види го поглавјето 4.8). Најголем ризик од појава на овие симптоми е на почетокот на терапијата и тоа најчесто во рамките на првиот месец од лекувањето. Доколку за време на примената на Индометацин супозиториите дојде до појава на кожно исипување, мукозни лезии или други знаци на преосетливост, примената на лекот треба веднаш да се прекине.

Оштетена плодност кај жените:

Примената на индометацин може да ја намали плодноста кај жените, па не се препорачува неговата примена кај жени кои се обидуваат да забременат. Кај жените кои имаат тешкотии со забременувањето или кај кои се врши испитување на неплодноста, треба да се разгледа прекирот на примената на индометацин.



[Handwritten signature]

При примената на индометацин може да дојде до инхибиција на агрегацијата на тромбоцитите, па е потребна претпазливост при примената кај болни со нарушувања на коагулацијата. Овој ефект може особено да дојде до израз кај болни со хемостатски нарушувања. Инхибицијата на агрегацијата на тромбоцити обично исчезнува во рок од 24 часа од прекинувањето на примената на индометацинот.

Потребна е претпазливост кај пациенти кои се оперирани, бидејќи времето на крвавење е продолжено (но во рамките на нормалните вредности) кај нормалните возрасни лица.

При долготрајно лекување, потребни се и повремени прегледи на очите бидејќи може да дојде до корнеални депозити и нарушувања на ретината. Кај пациентите со ревматоиден артритис, може да дојде до очни промени што може да биде поврзано со основната болест или со лекувањето. Затоа, во случај на хронично ревматско заболување се препорачуваат периодични офталмолошки прегледи. Лекувањето треба да се прекине ако се забележат очни промени.

Пациентите треба периодично да се контролираат со цел да се овозможи рано откривање на промени во периферниот крвоток (анемија), функцијата на црниот дроб (види и поглавје 4.8 *Несакани дејства*) или дигестивниот систем, особено за време на продолжено лекување.

Индометацин треба со претпазливост да се употребува кај болни со нарушување на крвавењето, психички нарушувања, епилепсија или Паркинсонова болест, бидејќи неговата примената може да ги влоши овие состојби.

Пациентите треба внимателно да се контролираат за да се открие било каква невообичаена појава на осетливост кон лекот.

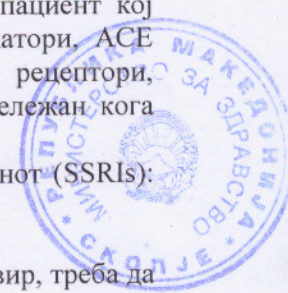
Индометацинот може да ги прикрие симптомите на инфекција, па веднаш треба да се започне со антибиотска терапија ако се појави инфекција за време на лекувањето со индометацин. Треба да се користи со претпазливост кај пациенти со постојна, но контролирана инфекција. Се советува претпазливост при истовремена примена на живи вакцини.

Забележани се зголемени нивоа на калиум во плазмата, вклучувајќи хиперкалиемија, дури и кај пациенти без бубрежни оштетувања. Кај болни со нормална бубрежна функција, овие ефекти се припишуваат на состојбата на хипорениемија-хипоалдостеронизам.

4.5. ИНТЕРАКЦИИ СО ДРУГИ ЛЕКОВИ ИЛИ ДРУГИ ФОРМИ НА ИНТЕРАКЦИЈА

Други аналгетици, вклучувајќи ги и селективните инхибитори на циклооксигеназата 2: Избегнувајте истовремена употреба на два или повеќе НСАИЛ (вклучувајќи аспирин), затоа што тоа може да го зголеми ризикот од несакани дејства (види го поглавјето 4.4).

- Антикоагуланси: НСАИЛ можат да го засилат дејството на антикоагулансите, како што е варфаринот (види го поглавјето 4.4).
- Антидијабетици: Ефектот на сулфониуреите може да се зголеми со НСАИЛ.
- Антихипертензивни: Намален антихипертензивен ефект. Индометацинот може акутно да го намали антихипертензивниот ефект на бета-блокаторите, делумно поради индометациновата инхибиција на синтезата на простагландините. Кај пациентите кои примаат двојна терапија треба да се преиспита антихипертензивниот ефект на нивната терапија. Затоа, потребна е претпазливост кога се разгледува додавањето на индометацин во режимот на пациент кој користи некој од следните антихипертензивни лекови: алфа-адренергични блокатори, АСЕ инхибитори, бета-адренергични блокатори, антагонисти на ангиотензин-2 рецептори, хидралазин или нифедипин. Зголемен ризик од хиперкалиемија е исто така забележан кога НСАИЛ се земаат заедно со АСЕ инхибитори.
- Антитромбоцити и селективни инхибитори на повторното таложење на серотонинот (SSRIs): Зголемен ризик од гастроинтестинално крварење (види го поглавјето 4.4).
- Антипсихотици: Зголемена сонливост со индометацин и халоперидол.
- Антивирусни лекови: Ризик од токсичност на индометацин при примена со ритонавир, треба да



Handwritten signature or initials in blue ink.

се избегнува истовремена употреба

- Срцеви гликозиди: НСАИЛ можат да го влошат затајувањето на срцето, да ја намалат брзината на гломеруларната филтрација и да ја зголемат концентрацијата на срцевите гликозиди во плазмата.
- Циклоспорин: Зголемен ризик од нефротоксичност. Примената на НСАИЛ истовремено со циклоспорин е поврзана со зголемување на токсичноста индуцирана со циклоспорин, веројатно поради намалена синтеза на бубрежниот простаглицин. Потребна е претпазливост при примената на НСАИЛ кај пациенти кои употребуваат циклоспорин и редовна контрола на функцијата на бубрезите.
- Кортикостероиди: Зголемен ризик од гастроинтестинална улцерација или крвање (види го поглавјето 4.4). Кај пациенти кои истовремено употребуваат кортикостероиди, би требало да се намали нивната доза, но постепено и под строг надзор.
- Дезмопресин: Индометацинот го зголемува неговиот ефект.
- Дифлунизал: Потребно е да се избегнува истовремена употреба. Го зголемува нивото на индометацин во плазмата за една третина и истовремено го намалува реналниот клиренс. Опишани се смртни случаи поради гастроинтестинални крвавења.
- Диуретици: Намалено диуретско дејство. Индометацинот може да го намали диуретското и антихипертензивното дејство на тиазидите и фуросемидите кај некои пациенти. Индометацинот може да го инхибира ефектот на фуросемидот врз зголемувањето на концентрацијата на ренинот во плазмата. Диуретиците можат да ја зголемат нефротоксичноста на НСАИЛ.
- Литиум: Намалена елиминација на литиумот. Индометацинот е инхибитор на синтезата на простаглицинот, па затоа може да дојде до следните интеракции со лекови; индометацинот може да ги зголеми нивоата на литиум во плазмата и да го намали клиренсот на литиумот кај лица со стабилни концентрации на литиумот во плазмата. На почетокот на таква комбинирана терапија треба почесто да се следи концентрацијата на литиумот во плазмата.
- Метотрексат: Намалена елиминација на метотрексатот.
- Мифепристон: НСАИЛ не смеат да се користат 8-12 дена по примената на мифепристон, бидејќи НСАИЛ можат да го намалат дејството на мифепристон.
- Мускулни релаксанти: Зголемен ризик од токсичност на баклофенот поради намалена стапка на излучување.
- Пентоксифилин: Можен зголемен ризик од крвање кога се зема со НСАИЛ.
- Пробенецид: При истовремена примена со индометацин може да дојде до зголемени нивоа на пробенецидот во плазмата. Кога зголемувањето на дозата на индометацин се извршува во овие околности, тоа мора да се спроведе внимателно и постепено.
- Кинолонски антибиотици: Животинските податоци укажуваат дека НСАИЛ можат да го зголемат ризикот од конвулзии поврзани со кинолонски антибиотици. Пациентите кои земаат НСАИЛ и кинолони може да имаат зголемен ризик од развој на конвулзии.
- Салицилати: Употребата на индометацин со аспирин или други салицилати не е препорачлива, бидејќи не доаѓа до подобрување на терапевтскиот ефект, додека појавата на гастроинтестинални несакани ефекти се зголемува. Освен тоа, истовремената примена на аспирин може да ја намали концентрацијата на индометацин во крвта.
- Такролимус: Можен зголемен ризик од нефротоксичност кога НСАИЛ се даваат со такролимус.
- Тилудронска киселина: Индометацинот ја зголемува биорасположивоста на бифосфонатите.
- Триамтерен: Индометацинот и триамтеренот не треба да се применуваат заедно, бидејќи е можно предизвикување на реверзибилно затајување на бубрезите.
- Зидовудин: Зголемен ризик од хематолошка токсичност кога НСАИЛ се даваат со зидовудин. Постои доказ за зголемен ризик од хематрози и хематом кај ХИВ (+) хемофиличари кои добиваат истовремена терапија со зидовудин и ибупрофен.
- Лабораториски тестови: Опишани се случаи на лажно негативни резултати на дексаметазонски супресиски тест (ДСТ) кај пациенти кои употребувале индометацин. Затоа, кај овие пациенти резултатите од тестовите треба да се земат со претпазливост.

4.6. УПОТРЕБА ЗА ВРЕМЕ НА БРЕМЕНОСТ И ДОЕЊЕ

Бременост:

Конгенитални абнормалности биле пријавени во врска со примената на НСАИЛ кај куѓето, но има мала зачестеност и не следеа било каква специфичност. Со оглед на познатите дејства на НСАИЛ врз кардиоваскуларниот систем на фетусот (ризик од затворање на *ductus arteriosus*), употребата во



Handwritten signature

последното тримесечје од бременоста е контраиндицирана. Може да дојде до одложување на почетокот на породувањето и продолжено траење на породувањето со зголемена склоност на крвање и кај мајката и кај детето (види го поглавјето 4.3). НСАИЛ не треба да се користат во текот на првите две тримесечја од бременоста или за време на породувањето, освен кога потенцијалната корист за пациентката го надминува потенцијалниот ризик за фетусот.

Доење:

Според ограничените истражувања кои се моментално достапни, НСАИЛ можат да се појават во мајчиното млеко во многу ниски концентрации. Не се препорачува примена на НСАИЛ за време на доењето.

Видете го поглавјето 4.4 Посебни предупредувања и мерки на претпазливост при употребата, во врска со плодноста кај жените.

4.7. ВЛИЈАНИЕ ВРЗ СПОСОБНОСТА ЗА ВОЗЕЊЕ ИЛИ РАКУВАЊЕ СО МАШИНИ

Несакани дејства како што се вртоглавица, сонливост, замор или послаб вид, можни се после земањето на НСАИЛ. Во такви случаи пациентите не смеат да управуваат со возила и со машини.

4.8. НЕСАКАНИ ДЕЈСТВА

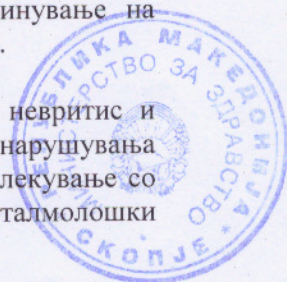
• *Нарушувања на крвта и лимфниот систем:* Крвни дискразии (како тромбоцитопенија, неутропенија, леукопенија, агранулоцитоза, апластична анемија и хемолитичка анемија), депресија на коскената срцевина, петехии, екхимози, пурпура и дисеминирана интраваскуларна коагулација можат да се случат ретко. Бидејќи кај некои пациенти е забележана секундарна анемија со манифестно до окултно крвање од дигестивниот систем, се препорачуваат соодветни крвни тестови. Во ретки случаи е пријавена епистакса.

• *Преосетливост:* Хиперсензитивни реакции се пријавени после лекување со НСАИЛ. Тие можат да вклучуваат: (а) неспецифични алергиски реакции и анафилакса; (б) реакција на респираторниот систем која се состои од астма, влошување на астма, бронхоспазам или диспнеа, ринитис или (в) избрани кожни заболувања, вклучувајќи исипување од различни видови, пруритус, уртикарија, пурпура, ангиоедем и поретко ексфолијативни и булозни дерматози (вклучувајќи епидермална некролиза и еритема мултиформе).

• *Нарушувања на метаболизмот и прехраната:* Ретко се пријавени хипергликемија, гликозурија и хиперкалиемија.

• *Нарушувања на нервниот систем:* Пречки на видот, оптички невритис, тинитус, главоболка, вртоглавица и зашеметеност се вообичаени несакани ефекти. Во случај на појава на главоболка се препорачува да се започне со лекување со ниски дози кои постепено се зголемуваат. Овие симптоми обично исчезнуваат при продолжување со терапијата или со намалување на дозата, но ако главоболката продолжува и покрај намалување на дозата, примената на индометацин треба да се прекине. Другите дејства врз ЦНС вклучуваат извештаи за асептичен менингитис (особено кај пациенти со постојни автоимуни болести, како системски лупус еритематозус или мешани болести на сврзното ткиво), со симптоми како што се вкочанет врат, главоболка, гадење, повраќање, треска или дезориентација (види го поглавјето 4.4), депресија, вртоглавица, замор, слабост, дизартрија, синкопа, кома, церебрален едем, нервоза, збунетост, вознемиреност и други психијатриски нарушувања, деперсонализација, халуцинации, сонливост, конвулзии и влошување на епилепсија и паркинсонизам, периферна невропатија, парестезија, неволни движења и несоница. Овие дејства често се минливи и се намалуваат или исчезнуваат при намалување или прекинување на лекувањето. Сепак, сериозноста на овие дејства може да условува прекин на терапијата.

• *Нарушување во видот:* Ретко се забележува замаглен вид, диплопија, оптички невритис и орбитална и периорбитална болка. Корнеални депозити и ретинални или макуларни нарушувања биле пријавени кај некои пациенти со ревматоиден артритис кои имаат долготрајно лекување со индометацин. Кај пациенти кои се на долготрајна терапија се препорачуваат офталмолошки прегледи.



Handwritten signature in blue ink.

- *Нарушувања на увото и лавиринтот*: Забележани се тинитус и нарушувања на слухот (ретко глувост).
- *Срцеви нарушувања*: Пријавени се хипотензија, тахикардија, болка во градите, аритмија, палпитации.
- *Кардиоваскуларни и цереброваскуларни нарушувања*:

Едеми, хипертензија и срцево затајување биле пријавени во врска со лекувањето со НСАИЛ.

- *Васкуларни нарушувања*: Ретко е пријавено црвенило.
- *Респираторни, торакални и медијастинални нарушувања*: Пулмонална еозинофилија. Може да се појави бронхоспазам кај пациенти со анамнеза на бронхијална астма или други алергиски болести.
- *Гастроинтестинални нарушувања*: Најчесто забележани несакани дејства се гастроинтестиналните. Во ретки случаи пријавени се анорексија, непријатност во епигастриумот, улцерации од било кој дел на дигестивниот систем (дури и со последична стеноза и опструкција), крвавење (дури и без манифестна улцерација или од дивертикулумот), перфорација на постојни сигмоидни лезии (како дивертикулум или карцином), зголемена абдоминална болка или егзацербација на болеста кај пациенти со улцеративен колитис или Кронова болест (или почеток на развој на тие болести), интестинални стриктури и регионален илеитис. Може да се случи пептички улкус, перфорација или гастроинтестинално крвавење, понекогаш со смртни последици, особено кај постарите лица (види го поглавјето 4.4). Ако дојде до крвавење од гастроинтестиналниот систем, лекувањето со индометацин треба да се прекине. Гастроинтестиналните нарушувања кои се јавуваат можат да се намалат со давање на индометацин со храна, млеко или антациди. По примената забележани се гадење, повраќање, дијареа, надуеност, запек, диспепсија, абдоминална болка, мелена, хематемеза, улцеративен стоматитис, егзацербација на колитис и Кроновата болест (види го поглавјето 4.4). Поретко е забележан гастритис. Панкреатитис е пријавен многу ретко.

- *Нарушувања на црниот дроб и на жолчката*: Холестаза, зголемени вредности на еден или повеќе тестови на црнодробната функција и значително покачување на ALT (SGPT) или AST (SGOT) се јавуваат кај помалку од 1% од пациентите кои примале терапија со НСАИЛ во контролирани клинички испитувања. Ако абнормалните црнодробни тестови перзистираат или се влошат, ако се развијат клинички знаци и симптоми на заболување на црниот дроб или ако се појават системски манифестации како што се исипување или еозинофилија, примената на индометацин треба да се прекине. Абнормална функција на црниот дроб, хепатитис и жолтица.]

- *Нарушување на кожата и на поткожното ткиво*: Пруритус, уртикарија, ангионевротски едем, ангитис, *erythema nodosum*, исипување, фотосензитивност, ексфолијативен дерматитис, булозни реакции, вклучувајќи Стивенс-Джонсонов синдром и токсична епидермална некролиза (многу ретко). Фотосензитивност, еритема мултиформе, губење на косата, потење и егзацербација на псоријазата.

- *Нарушувања на мускулниот и скелетниот систем, сврзното ткиво и коските*: Мускулна слабост и забрзана дегенерација на 'рскавицата.

- *Бубрежни и уринарни нарушувања*: Пријавени се хематурија, нефротоксичност во различни форми, вклучувајќи интерстицијален нефритис, нефротски синдром и бубрежно оштетување, ренална инсуфициенција и протеинурија. Кај пациенти со бубрежна, срцево или црнодробно оштетување потребна е претпазливост, бидејќи употребата на нестероидни антиинфламаторни лекови може да резултира со влошување на бубрежната функција. Дозата треба да се одржува на најниско можно ниво и бубрежната функција треба да се следи.

- *Нарушувања на репродуктивниот систем и на дојките*: Крвавење од вагината, промени на дојките (зголемување, зголемена осетливост, гинекомастија).

Клиничките испитувања и епидемиолошките податоци укажуваат на тоа дека употребата на некои



[Handwritten signature]

НСАИЛ (особено при високи дози и во долготраен период) може да биде поврзана со зголемен ризик од артериски тромботични настани (на пример миокарден инфаркт или мозочен удар) (види го поглавјето 4.4).

4.9. ПРЕДОЗИРАЊЕ

а) Симптоми

Симптомите вклучуваат главоболка, гадење, повраќање, епигастрична болка, гастроинтестинални крварења, ретко дијареа, дезориентација, екситација, кома, сонливост, вртоглавица, тинитус, несвестица, повремено конвулзии, абдоминална болка, анорексија, немир и вознемиреност. Во случај на опсежно труење можно е затајување на бубрезите и оштетување на црниот дроб.

б) Терапевтска мерка

Пациентите треба да се лекуваат симптоматски како е потребно.

Се препорачува примена на активен јаглен во рамките на еден час од ингестијата на потенцијално токсична количина. Алтернативно, кај возрасните потребно е да се изврши гастрична лаважа во рок од еден час од ингестијата на дози потенцијално опасни по живот.

Потребно е да се обезбеди добро излучување на урината.

Функцијата на бубрезите и црниот дроб треба внимателно да се следи.

Пациентите треба да се надгледуваат најмалку четири часа по ингестијата на потенцијално токсични дози.

Зачестени и продолжени конвулзии треба да се лекуваат со интравенски дијазепам.

Другите мерки можат да бидат индицирани од клиничката состојба на пациентот.

5. ФАРМАКОЛОШКИ ПОДАТОЦИ

5.1. ФАРМАКОДИНАМИЈА

Фармакотерапевтска група: нестероиден антивоспалителни и антиревматски лек - дериват на оцетна киселина.

АТС класификација: M01AB01

Индометацинот е нестероидно антиинфламаторно средство со аналгетски и антипиретски својства.

Аналгетските својства се припишуваат на централното и периферното дејство, што се разликува од неговата антиинфламаторна активност.

5.2. ФАРМАКОКИНЕТИКА

Апсорпција

Индометацинот брзо и скоро потполно се апсорбира од дигестивниот систем после ректална примена. Максимална концентрација на индометацинот после ректална примена се постигнува по 1/2 - 2 часа и изнесува 2 µg/ml. За да се постигне потполна апсорпција потребно е да се задржи супозиторијата во ректумот најмалку еден час. Целокупната биорасположивост на ректално применетиот индометацин е 80%.

Распределба

За белковините на плазмата се врзува повеќе од 90% индометацин. Индометацинот се распределува во централниот нервен систем, синовијалната течност и плацентата. Мали концентрации се излучуваат во мајчиното млеко.

Биотрансформација

После апсорпцијата индометацинот брзо се метаболизира во црниот дроб, главно со деметилација и деацетилација, во инактивни метаболити. Ја поминува глукуронидацијата и ентерохепатичната



[Handwritten signature]

циркулација. Времето на полуелиминацијата изнесува меѓу 3 и 11 часа.

Излучување

Преку урината се излучува околу 60% индометацин, а врз излучувањето влијае рН на урината. Во мали количини се излучува во мајчиното млеко. Индометацинот не се акумулира во телото.

5.3. ПРЕТКЛИНИЧКИ ПОДАТОЦИ ЗА СИГУРНОСТА

Според податоците за LD₅₀ вредности при орална примена, индометацин е меѓу групата на високо токсични материји.

При испитувањата на токсичноста по повеќекратна примена на по неколку пати поголеми дози од предвидените со терапијата, се покажало дека токсичноста на индометацинот е ограничена на дигестивниот систем (желудник, тенко црево).

Индометацинот во испитувањата на влијанието врз фертилитетот и потомството кај експерименталните животни во големи дози покажал токсичен ефект врз родителската генерација како и врз плодноста и фетусот. Бидејќи поминува низ плаценталната бариера, индометацинот предизвикува во големи дози фетални малформации кај експерименталните животни.

Кај батериите на *in vitro* и *in vivo* тестови индометацинот не покажува мутаген ефект, а при испитувањата на канцерогеност врз глувците и стаорците, за кои дозите се од 1 до 1,5 mg/kg давани за време на животот, не покажал канцерогени својства.

6. ФАРМАЦЕВТСКИ ПОДАТОЦИ

6.1. ЛИСТА НА ЕКСЦИПИЕНСИ

Бутилхидроксианизол
Бутилхидрокситолуен
Едетатна киселина
Макрогол 3350
Макрогол 6000
Глицерол
Вода, прочистена

6.2. ИНКОМПАТИБИЛНОСТ

Не се познати.

6.3. РОК НА ТРАЕЊЕ

2 години.

6.4. НАЧИН НА ЧУВАЊЕ

Да се чува на температура до 25°C.

6.5. ПАКУВАЊЕ (ПРИРОДА И СОДРЖИНА НА ПАКУВАЊЕТО)

Al/PE фолија, 2 фолии со 5 супозитори во кутија.


6.6. УПАТСТВО ЗА УПОТРЕБА / РАКУВАЊЕ

-/-

7. НОСИТЕЛ НА ОДОБРЕНИЕТО ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕКОТ ВО ПРОМЕТ

БЕЛУПО ДООЕЛ Скопје,
ул. III МУБ б.б., 1000 Скопје, Р. Македонија
застапник на производителот Белупо, лекови и козметика а.д.,
Улица Даница 5, 48 000 Копривница, Хрватска


8. БРОЈ НА ОДОБРЕНИЕТО ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕКОТ ВО ПРОМЕТ

ИНДОМЕТАЦИН  100 mg супозитории:



Handwritten signature

9. ДАТУМ НА ПОСЛЕДНОТО ОБНОВЕНО ОДОБРЕНИЕ ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕКОТ
ВО ПРОМЕТ

ИНДОМЕТАЦИН  100 mg супозитории:

10. ДАТУМ НА ПОСЛЕДНАТА РЕВИЗИЈА НА ТЕКСТОТ



[Handwritten signature]