

ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ ЗА ОСОБИНИТЕ НА ЛЕКОТ

1. ИМЕ НА ЛЕКОТ

INDOMETACIN BELUPO / ИНДОМЕТАЦИН БЕЛУПО 25 mg тврди капсули
indometacin

2. КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ

Една капсула содржи 25 mg индометацин.

Помошни супстанции со познат ефект:

Една капсула содржи 131,55 mg лактоза монохидрат.

Тврдата желатинска капсула содржи 0,0003 mg боја Sunset yellow FCF (E110).

За целокупниот состав на помошните супстанции видете го поглавјето 6.1. ЛИСТА
НА ЕКСЦИПИЕНСИ

3. ФАРМАЦЕВТСКА ФОРМА

Капсула, тврда.

Индометацин капсулите се во жолта боја.

4. КЛИНИЧКИ ПОДАТОЦИ

4.1 ТЕРАПЕВТСКИ ИНДИКАЦИИ

Индометацинот е нестероиден аналгетик со антивоспалително дејство.

Се применува кај возрасни и кај деца постари од 14 години при лекување на:

- воспалителни ревматски болести, особено оние кои не реагираат на останатите нестероидни антивоспалителни лекови: ревматоиден артритис, серонегативни спондилоартритиси (анкилозантен спондилитис, псоријатски артритис, Рејтеров синдром);
- дегенеративни болести на зглобовите: остеоартритис;
- артропатија поради таложење на кристали: акутен ~~урички~~ артритис (гихт), псевдогихт;
- вонзглобен ревматизам: бурзитис, капсулитис, ~~теносиновитис~~ тендосиновитис, синовитис, хумероскапуларен периартритис;
- болни состојби, на пр. лумбалгија, дисменореа, ~~состојби по хируршки~~ и стоматолошки интервенции.

4.2 ДОЗИРАЊЕ И НАЧИН НА УПОТРЕБА

Дозата на индометацин се одредува индивидуално.

Генерално, лекувањето е потребно да се започне со пониска доза за да се намали појавата на несакани дејства и, доколку е тоа клинички оправдано, дозата може по потреба да се зголеми. Несаканите ефекти можат да се намалат со примена на најмала ефикасна доза во текот на најкратко можно време потребно за контролирање на симптомите.



С/се

Возрасни

Максималната дневна доза на индометацин е 200 mg.

1. Хронични состојби (воспалителни ревматски болести, остеоартритис)

Почетната доза во тек на првата седмица изнесува 2 до 3 ИНДОМЕТАЦИН БЕЛУПО тврди капсули (50-75 mg индометацин) дневно.

Доколку е клинички индицирано, а болниот добро ја поднесува терапијата, дозата може да се зголеми секоја седмица за 25 до 50 mg, додека не се постигне задоволувачки ефект или максимална дневна доза од 150 до 200 mg индометацин. Откако акутната фаза на болеста се стави под контрола, треба да се проба со постепено намалување на дневната доза на индометацин, сè додека болниот не почне да ја прима најниската ефикасна доза или до целосниот прекин на терапијата.

2. Болни со акутен урички артритис (гихт)

Почетна доза се две ИНДОМЕТАЦИН БЕЛУПО тврди капсули (50 mg индометацин) три пати дневно. По подобрувањето потребно е брзо да се намалува дозата на индометацин до целосниот прекин на терапијата. Болката обично престанува 2 до 4 часа по почетокот на терапијата, болната чувствителност и топлината на зглобот по 24 до 36 часа, а отокот на зглобот постепено престанува во тек на 3 до 5 дена.

3. Болни со вонзглобен ревматизам (бурзитис, капсулитис, тендинитис, тендосиновитис, синовитис, хумероскапуларен периартритис)

Почетна доза се 3 до 6 ИНДОМЕТАЦИН БЕЛУПО тврди капсули (75 до 150 mg индометацин) дневно поделени во 3 до 4 поединечни дози. Вообичаеното траење на лекувањето е од 7 до 14 дена.

4. Други болни состојби (дисменореа и др.)

Обично се применува до 75 mg индометацин дневно поделено во 2 до 3 поединечни дози. Лекувањето е симптоматско.

Постари лица

Потребно е да се намали дозата за 25% заради намаленото излучување на лекот.

Исто така, оваа група болни е под зголемен ризик од појава на несакани дејства, па затоа ако нестероидни антивоспалителни лекови се потребни во терапијата, треба да се примени најмалата ефикасна доза во тек на најкратко можно време. Болните треба да се надгледуваат поради можност од крвање во дигестивниот тракт во текот на терапијата (видете го делот 4.4).

Болни со нарушена функција на бубрезите

Кај болни со која било форма на намалена функција на бубрезите, индометацин е потребно да се применува со претпазливост со следствена соодветните параметри заради можно влошување на бубрежната функција (видете го делот 4.4).

Болни со нарушена функција на црниот дроб

Кај болни со нарушена функција на црниот дроб, потребна е посебна претпазливост (видете го делот 4.4).



Педијатриска популација

Сигурноста и делотворноста на примената на индометацин при наведените индикации кај деца помлади од 14 години не е утврдена, па затоа не се препорачува примена на индометацин кај таа возрасна група (видете го делот 4.4).

Начин на примена

Низ уста.

Индометацин капсулите секогаш треба да се земаат со храна или со млеко за да се избегнат дигестивни пречки.

4.3 КОНТРАИНДИКАЦИИ

Индометацин не смее да се применува:

- кај болни кај кои постои преосетливост кон нестероидните антивоспалителни лекови (NSAR), кон индометацин или кон некоја од помошните состојки наведени во делот 6.1;
- кај болни кои имаат во анамнезата ангионевротски едем, акутен напад на астма, уртикарија или ринитис како одговор на терапијата со ацетилсалицилатна киселина или со други нестероидни антивоспалителни лекови (NSAR);
- кај болни кои земаат други NSAR, вклучувајќи ги селективните инхибитори на циклооксигеназата 2 (видете го делот 4.5);
- кај болни со позитивен анамнестички податок за поранешно крвање или перфорација во дигестивниот систем поврзано со терапија со лекови од групата на нестероидни антивоспалителни лекови;
- кај болни со активен пептички чир или крвање, односно со анамнеза на рецидивен пептички чир/крвање (две или повеќе докажани епизоди на улцерација или крвање);
- при тешко затајување на црниот дроб, бубрезите и срцето (видете го делот 4.4);
- кај болни со носна полипоза;
- во последното тримесечје на бременоста (видете го делот 4.6).

4.4 МЕРКИ НА ПРЕТПАЗЛИВОСТ И ПОСЕБНИ ПРЕДУПРЕДУВАЊА

Несаканите дејства можат да се намалат со примена на најмала ефикасна доза, во текот на најкратко можно време (видете го делот 4.2, како и гастроинтестиналните и кардиоваскуларните ризици наведени во продолжение).

Општо

Во случај на појава на алергиски реакции, примената на индометацин мора веднаш да се прекине и потребно е да се преземат соодветни мерки.

Потребно е да се избегнува истовремена примена на ИНДОМЕТАЦИН БЕЛУИО тврди капсули со други нестероидни антивоспалителни лекови, вклучувајќи ги и селективните инхибитори на циклооксигеназата 2.

Потребно е да се информираат болните дека треба да го пријават секое несакано дејство и осетливост кон лекот (особено рано откривање на промени во периферната крв (анемија), во функцијата на црниот дроб (видете го делот 4.8) или во дигестивниот систем (особено за



време на продължено лекување).

Примената на индометацин може да ги прикрие симптомите на инфекција, што може да доведе до одложување на почетокот на лекувањето на инфекциите. Потребна е посебна претпазливост кај болни со инфекција, дури и кога е под контрола. Исто така се советува претпазливост при истовремена примена на индометацин и на живи атенуирани вакцини.

Потребна е претпазливост кај болни со општена функција на бубрежите, срцето и црниот дроб, со зголемен крвен притисок, со затржување на срцето или со состојби кои доведуваат до ретенција на течностите бидејќи NSAID лековите можат да доведат до влошување на функцијата на бубрежите (видете го делот 4.8). Дозата е потребно да се одржува на што пониски вредности со следење на функцијата на бубрежите. NSAID лековите исто така можат да доведат до ретенција на течностите што може дополнително да ги влоши наведените состојби.

При долготрајна примена на индометацин (болни со хронични ревматски болести) потребни се и повремени прегледи на очите, затоа што може да дојде до промени на очите (корнеални депозити, нарушувања на ретината), заради кои треба да се прекине со примената на лекот. Лекувањето треба да се прекине доколку се јават промени на очите.

Потребна е посебна претпазливост кај болни со психички нарушувања, епилепсија и Ларкинсонова болест, затоа што примената на индометацин може да ги засили симптомите на постојната болест.

Индометацин капсулите содржат лактоза. Болни со ретко наследно нарушување на неподнесување на галактозата, со недостаток на лакт-лактаза или со малапсорпија на гликоза и галактоза, не би требало да го земаат овој лек.

Индометацин капсулите содржат азо боја Sunset yellow FCF (E110) која може да предизвика алергиски реакции.

Лостари лица

Кај постарите лица постои зголемена зачестеност на несакани појави, особено крвавења и перфорации во дигестивниот систем, кои можат да имаат смртни последици.

Крвавења, улцерации и перфорации во дигестивниот систем

Крвавења, улцерации и перфорации во дигестивниот систем (од кои некои може да имаат смртни последици), можни се било кога во текот на примена на нестероидните антивоспалителни лекови, со или без предходна примена на нестероидните поранешните анамнестички податоци, а доколку се за сите лекови од групата NSAID. Кај болни кај кои постојат анамнестички податоци за дигестивни перфорации (видете го делот 4.3) и кај дигестивни перфорации во дигестивниот систем се зголемува со зголемувањето на дозата на нестероидните антивоспалителни лекови. Таквите болни би требало да ја започнат терапијата со најниска можна доза. При појава на крвавење од дигестивниот систем или на улцерации кај болни кои земаат индометацин, веднаш треба да се прекине лекувањето.

Проблемите со дигестивниот систем можат да се намалат со примена на индометацин со храна, млеко или антациди.

Кај претходно наведените болни, како и кај болни на кои им е неопходна терапија со апетитсалицилна киселина во ниска доза или со други лекови кои можат да го зголемат ризикот од несакани дејства во дигестивниот систем (видете во продолжение и делот 4.5), потребно е да се разгледа комбинирана терапија со заштитни лекови (на пример, со инхибитори на протонската пумпа).

Болни кај кои постојат податоци од анамнезата кои би упатувале на токсично дејство на лековите врз дигестивниот систем (особено кај постари лица), потребно е да се предупредат дека треба да го информираат лекарот за секој невообичаен абдоминален симптом (особено крвавење од дигестивниот систем), посебно на почетокот на лекувањето.

Потребна е претпазливост кај болни кај кои истовремено се применуваат други лекови кои можат да го зголемат ризикот од настанување на чир или крвавења, како што се опишаните кортикостероиди, антикоагулансите (на пример, варфарин), селективните инхибитори на повторното преземање на серотонинот или антипротромботиците (на пример, апетитсалицилна киселина) (видете го делот 4.5).

Потребна е претпазливост кај болни кај кои постојат податоци од анамнезата за болести на дигестивниот систем (дивертикули или карцином на сигмоидниот дел на колонот, улцерозен колитис, Кронова болест), затоа што е можна егзацербација на болеста (видете го делот 4.8).

Кардиоваскуларни и цереброваскуларни ефекти

Потребна е претпазливост кај болни кај кои постојат податоци од анамнезата за хипертензија и/или глаго до умерено затајување на срцето, затоа што при примена на нестероидните антивоспалителни лекови е забележано зајакнување на течностите и настанување на едем.

Резултатите од клиничките и епидемиолошките испитувања укажуваат дека примена на некои NSA лекови (особено на високи дози и при долго време на примена) може да биде поврзана со глаго зголемување на ризик од појава на артериска тромбоза (на пр. инфаркт на миокардот или инзулт). Недоволни се податоците кои ја исклучуваат поврзаноста на тој ризик со индометацин.

Болните со нергулиран зголемен крвен притисок, со контрестивно затајување на срцето, со исхемична болест на срцето, со болест на периферните артерии и/или со цереброваскуларна болест, можат да земаат предвид индометацин под внимателна проценка. Потребно е да се проценат користа од примена на индометацин пред воведување на долготрајна терапија кај болни кај кои постојат ризични фактори за појава на кардиоваскуларни болести (зголемен крвен притисок, хиперлипидемија, шеќерна болест, пушење).

Кожни реакции

Сериозни кожни реакции, некои од нив и со смртни последици, вклучувајќи

ексфолијативен дерматитис, Стивенс-Џонсонов синдром и токсична епидермална некролиза, забележани се многу ретко при примена на нестероидни антивоспалителни лекови (видете го делот 4.8). Најголем е ризикот од појавата на овие симптоми на почетокот на терапијата и тоа, најчесто, во текот на првиот месец од примената на NSAR. Доколку во текот на примената на ИНДОМЕТАЦИН БЕЛУПО тврдите капсули дојде до појава на исипување на кожата, мукозни лезии или други знаци на преосетливост, примената на лекот веднаш треба да се прекине.

Влијание врз хемостазата

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

Потребна е посебна претпазливост кај болни кои се оперирани бидејќи имаат продолжено време на крвање (но во рамките на нормалните вредности) во споредба со здравата популација.

Примена кај болни со нарушена функција на црниот дроб

Потребна е посебна претпазливост кај болни со нарушена функција на црниот дроб. Доколку вредностите на црнодробните тестови се постојано зголемени и ако постојат клинички знаци на нарушување на црнодробната функција или се појават системски несакани дејства (на пр. еозинофилија, јадеж), примената на индометацин мора да се прекине (видете го делот 4.5).

Примена кај болни со нарушена функција на бубрезите

Потребна е посебна претпазливост кај болни со нарушена функција на бубрезите. Кај тие болни треба да се следи бубрежната функција пред и за време на терапијата (креатинин, клиренс на креатининот), а во случај на несакани дејства треба да се намали дозата на индометацин.

Кај болни со ослабен проток на крв низ бубрезите, каде што простагландините на бубрезите имаат главна улога во одржувањето на нивната прокрвавеност, примената на NSAR може да ја забрза појавата на инсуфициенција на бубрезите. Зголемен ризик за настанување на вакви реакции имаат болните со нарушени функции на бубрезите или на црниот дроб, со шеќерна болест, повозрасните, болни со намален вонклеточен волумен, со конгестивно затајување на срцето, со сепса или со истовремена употреба на нефротоксични лекови. Кај болни со која било форма на намалена функција на бубрезите, индометацин е потребно да се применува со претпазливост со следење на соодветните параметри. Прекинувањето на примената на NSAR лековите обично доведува до враќање на состојбата пред почетокот на терапијата.

Кај болни кои долготрајно користат индометацин, се препорачува редовна контрола на бубрежните и црнодробните функции, на крвната слика и коагулациските параметри, тест на окултно крвање и честа контрола на општа состојба на болниот.

Примена кај болни со респираторни нарушувања

Потребна е посебна претпазливост при примена на индометацин кај болни со алергиски ринитис или бронхијална астма. Опишани се случаи на акутни астматички напади кај тие болни.



Асептичен менингитис
Кај болни со системски еритемски лупис (SLE) и мешани болести на сврзното ткиво може да дојде до појава на асептичен менингитис (видете го делот 4.8).

Влијание врз плодноста
Примената на индометацин може да ја намали плодноста кај жените па не се препорачува неговата примена кај жени кои се обидуваат да забременат.

Лејшманиска популација

Не се препорачува примена на индометацин кај деца помлади од 14 години. Меѓутоа, ако според олуцката на лекарот, поради неефикасноста на други нестероидни антивоспалителни лекови, примената на индометацинот е неопходна, а можната корист го надминува можниот ризик, истата мора да се спроведе под строг надзор на лекар со повремена контрола на функциите на црниот дроб.

4.5 ИНТЕРАКЦИИ СО ДРУГИ ЛЕКОВИ И ДРУГИ ФОРМИ НА ИНТЕРАКЦИИ

Истовремената примена на индометацин и на некои лекови може да доведе до следниве несакани интеракции:

- аналгетици (вклучувајќи ја ацетилсалицилната киселина) - истовремената примена на два или повеќе NSAIDs може да го зголеми ризикот од појава на гастронинтестинални несакани дејства. Не се препорачува примена на индометацин со ацетилсалицилната киселина или со други салицилати. Истовремената примена на ацетилсалицилна киселина може да ја намали концентрацијата на индометацин во крвта.

- алкохол – ја зголемува опасноста од крвавее од дигестивниот систем.
- ангаиди – ја намалуваат апсорпцијата на индометацинот.
- антихипертензивни, вклучувајќи ги и диуретиците - индометацинот го намалува нивното дејство. Со истовремена примена со ACE инхибиторите можна е појава на хипокалиемија. NSAIDs ја намалуваат ефикасноста на сите видови на диуретици. Индометацинот може да го намали диуретското и антихипертензивното дејство на тиазидите и фуросемидот врз зголемувањето на концентрацијата на ренинот во плазмата. Диуретиците можат да ја зголемат нефротоксичноста на NSAIDs.

- антикоагуланси - нестероидните антивоспалителни лекови можат да го зголемат ефектот на антикоагулансите (на пример, варфарин) (видете го делот 4.4).
- антитромботици – го зголемуваат ризикот од крвавее (на пример, клопидогрел). Индометацинот може да ја инхибира агрегацијата на тромбоцитите. Тој ефект престанува во рок од 24 часа по прекинувањето на употреба на индометацинот. Времето на крвавее може да биде продолжено и по едно излезно кај болни со нарушувања на хемостазата.

- циклоспорин - зголемена нефротоксичност на циклоспоринот. Потребна е претпазливост при примената на NSAIDs кај болни кои ја користуваат циклоспорин и редовна контрола на функцијата на бубрежите.
- срцеви гликозиди - NSAIDs можат да го влошат затајувањето на срцето, па ја намалат брзината на гломеруларната филтрација и да ја зголемат концентрацијата на срцевите гликозиди во плазмата.
- антиепилептици (фенитонин) - индометацинот ја зголемува концентрацијата на

фенилтион во плазмата.

- кортикостероиди - при истовремена примена зголемува ризикот од појава на улцерации и крвавење од дигестивниот систем (видете го делот 4.4). Кај болни кои истовремено употребуваат кортикостероиди, би требало да се намали нивната доза, но постепено и под строг надзор.

- дезмопресин - се зголемува неговият ефект.

- дифлунизал - потребно е да се избегнува истовремена употреба. То зголемува нивото на индометацин во плазмата за една третина и истовремено го намалува реналниот клиренс. Опишани се смртни случаи поради гастроинтестинални крвавења.

- литиум - при истовремена употреба може да дојде до зголемување на концентрацијата на литиум во серумот кај лицата кои имаат постигнато состојба на динамична рамнотежа со оглед на нивото на литиум во плазмата. Затоа на почетокот на комбинираниот терапија треба почесто да се следи нивото на литиум во серумот за да не дојде до нитоксикација.

- метотрекат, циклофосфамид - индометацинот ја намалува тубуларната секретација на метотрекатот и ја зголемува неговата токсичност. Акутна нитоксикација со вода е опишана при истовремена примена на циклофосфамид. Наведените лекови би требало да се применуваат со претпазливост.

- мифепристон - се препорачува да се избегнува употреба на NSAR 8-12 дена по примената на мифепристон.

- мускулни релаксанти - зголемува ризик од токсичност на баклофен поради намалено излучување за време на истовремена примена со индометацин.

- антидијабетици - зголемува ефект на сулфонилуреа; некои случаи на метаболна ацидоза со метформин.

- муромонаб-CD3 - значаен пораст на појава на психоза и енцефалопатија кај болни кои ги употребуваат двата лека.

- пробенецид - при истовремена примена доаѓа до зголемување на концентрацијата на индометацин во плазмата. Во околноста кога е потребно за се зголеми дозата на индометацин, тоа мора да се спроведе внимателно и постепено.

- пенициламин - индометацинот може да ја зголеми биодисположивоста на пенициламинот.

- триамтерен - можно е реверзибилно затајување на бубрежите при нивна истовремена примена.

- антипсихотици (халоперидол) - истовремената примена може да предизвика сонливост.

- антивирусни лекови - опишани се промени во фармакокинетиката за време на истовремена примена на залпитабон и индометацин. Исто така, зголемува ризикот од појава на хематолошки реакции при истовремена примена со зидовудин.

- истовремената примена на ритонавир ја зголемува токсичноста на индометацинот.

- бензодиазепини (диазепам) - појава на вртоглавица.

- антибиотици - може да зголемува ризик од конвулсии при истовремена примена на индометацин и кинолон. Опишани се и други реакции на пресетливост и невротоксичност при истовремена примена со нитрофлуоксалин.

- такролимус - зголемува ризик од појава на некроза на киничниот зглоб

- тиглидронска киселина - индометацинот ја зголемува биодисположивоста на бифосфонатот.

- вазодилатори - зголемува ризик од појава на хипотензија



- антидепресиви – зголемен ризик од крвање при истовремена примена со селективни инхибитори на повторното таложение на серотонинот.

Лабораториски тестови

Можат да се појават гранично зголемени вредности кај еден или повеќе тестови на црниот дроб, додека за време на клиничките испитувања се забележани значително зголемени вредности на ALT (SGPT) или AST (SGOT) кај барем 1% болни кои примале терапија со NSAR. Доколку перзистираат променетите тестови на црниот дроб или се влошуваат, доколку клиничките симптоми потврдуваат дека се развива болест на црниот дроб или дојде до појава на системски манифестации како што се исипување или еозинофилија, примената на индометацинот мора да се прекине (видете го делот 4.4).

Опишани се случаи на лажно негативни резултати на дексаметазонскиот супресиски тест (DST) кај болни кои употребувале индометацин. Затоа, кај овие болни резултатите од тестовите треба да се земат со претпазливост.

4.6 УПОТРЕБА ЗА ВРЕМЕ НА БРЕМЕНОСТ И ДОЕЊЕ

Бременост

Не се препорачува примена на индометацин кај бремени жени, бидејќи инхибицијата на синтезата на простагландините може штетно да влијае врз бременоста и/или ембрио/феталниот развој. Податоците од епидемиолошките студии покажуваат зголемен ризик од спонтани абортуси, кардијални малформации и гастрошиза по примена на инхибитори на синтезата на простагландините во раната бременост. Апсолутниот ризик од кардиоваскуларни малформации е од помалку од 1% зголемен на приближно 1,5%. Се верува дека ризикот се зголемува со дозата и со траењето на лекувањето. Кај животните, резултатите од примената на инхибиторите на синтезата на простагландините покажаа зголемено губење на плодот и пред и по неговата имплантација во сидот на матката, како и ембрио/фетална смртност. Освен тоа, зголемената инциденција на разни малформации, вклучувајќи ги кардиоваскуларните, забележана е кај животните кои добивале инхибитори на простагландините за време на органогенезата.

Од 20-та недела од бременоста па натаму, употребата на индометацин може да предизвика олигохидрамнион поради нарушување на функцијата на бубрезите кај фетусот. Тоа може да се случи кратко време по започнувањето на лекувањето и обично е реверзибилно по прекилот на лекувањето. Исто така, постојат извештаи за констрикција на дуктус артериозус по лекувањето во второто тримесечје, од кои повеќето се повлекле по прекилот на лекувањето. Затоа индометацинот не смеа да се користи во текот првото и второто тримесечје од бременоста, освен ако е тоа неопходно. Доколку индометацинот се користи кај жени кои планираат забременување или во текот на првото и второто тримесечје од бременоста, мора да се користи на ниска доза во тек на најкратко можно време.

Аntenатално следење на олигохидрамнион и констрикција на дуктус артериозус потребно е да се земе во предвид по изложување на индометацин во текот на неколку дена, почнувајќи од 20-та недела од бременоста па понатаму. Доколку се открие олигохидрамнион или констрикција на дуктус артериозус, потребно е да се прекине лекувањето со индометацин.

За време на третото тримесечје од бременоста, сите инхибитори на синтеза на простатандините можат да ги презизвикаат следните последици:

- кардиопулмонална токсичност (со прерана конструкција/засторање на луктус артериозус и со белопробна хипертензија)
- дисфункција на бубрежите, што може да доведе до затајување на бубрежите со олигохидрамнион (види погоре).

Затоа примената на индометацин е контраиндицирана во текот на последното тримесечје на бременоста (види поглавје 4.3 и 5.3).

Кај мајката и новороденчето на крајот на бременоста:

- продолжено време на крварење, антиагрегатиско дејство кое може да настане дури и при многу ниски дози;
- инхибиција на контрактилите на утерусот што може да резултира со отложено или продолжено породување.

Не се препорачува примена на NSAID во тек на првите два тримесечја од бременоста или за време на раѓањето, освен ако можната корист за мајката е поголема од можниот ризик за фетусот.

Доње

Индометацинот се излачува во мајчиното млеко во многу ниски концентрации. Не се препорачува примена на индометацин капсули кај дојлки.

Плодност

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 проблеми со зачнувањето или кои се подложени на тестови за утврдување на неплодност, треба да се земе во предвид прекин на терапијата со индометацин.

4.7 ВЛИЈАНИЕ ВРЗ СПОСОБНОСТА ЗА ВОЗЕЊЕ ИЛИ РАКУВАЊЕ СО МАШИНИ

Болните треба да се предупредат да не управуваат со возила и со машини доколку им се појави вртоглавица, сонливост, замор или постои вид.

4.8 НЕСАКАНИ ДЕЈСТВА

Несаканите дејства од индометацинот зависат од дозата па лекувањето треба да се спроведува со најмалата ефикасна доза.

Нарушувања на крвта и на лимфниот систем

- депресија на коската срж, леукопенија, активирање на хронични инфекции, тромбоцитопенија со пурпура, неутропенија, апластична или хемолитичка анемија, агранулоцитоза;

- дисеминирано интраваскуларно крварење.

Кај мал број на болни забележана е секундарна анемија со манифестно локално крварење



од дигестивниот систем.

Срцеви нарушувања

- тахикардија, аритмија, палпитации и срцево затајување.

Нарушувања на ушите и лабиринтот

- тинитус, нарушувања на слухот (ретко глупост);
- вртоглавица.

Нарушувања на очите

- заматлен вид, оптички невритис, диплопија, орбитална и периорбитална болка.
- Кај болни со ревматониден артритис (кои подолго време употребувале индометацин) опишани се случаи со појава на наслати во рожницата и промени на мрежницата или макулата.

Нарушувања на дигестивниот систем

- мачнина, анорексија, повраќање, гастритис, непријатност во епигастриумот или болки во стомакот, опстипација или пролив, стоматитис, надуеност;
- улцерации од било кој дел на дигестивниот систем (дури со последична стеноза и опструзија);
- крвавење (дури и без манифестни улцерации или од дивертикулит);
- перфорации од постојните лезии на сигмоидниот колон (како дивертикулум или карцином);
- зголемена болка во стомакот или вложување на состојбата кај болниот со улцерозен колитис или Кророва болест (или почеток на развој на тие болести);
- регионален илеитис, пептичен улкус;
- перфорација или крвавење од дигестивниот систем, понекогаш со смртни последици, особено кај постари лица (видете го делот 4.4).
- Во случај на појава на крвавење од гастроинтестиналниот систем, терапијата со индометацин треба да се прекине.

Општи нарушувања и реакции на местото на примената

- главна болка, замор, слабост;
- едеми.

Нарушувања на црниот дроб и на жолчката

- холестаза, зголемени вредности на тестовите на црнодробната функција (видете го делот 4.5);
- хепатитис и жолтица (понекогаш со смртни последици).

Нарушувања на имунолошкиот систем

- реакции на пресетливост кои можат да опфаќаат:
 - а) неспецифични алергиски реакции и анафилактика;
 - б) реакции на респираторниот систем како појава на астма, вложување на астмата, бронхоспазам или диспнеа;
 - в) кожни реакции во форма на разни видови на исцрпување, пруритус, уртикарија, пурпура, ангиоедеми и многу ретко ексфолијативни и буллезни дерматози (видете *Нарушувања на кожата и поткожното ткиво*).



Инфекции и инфестации

- асептичен менингитис (особено кај болни со постојни аутоимуни болести како системски лупус еритематозус или мешани болести на сврзното ткиво) со симптом на вкочанет врат, главоболка, мачнина, повраќање, зголемена телесна температура или дезориентираност (видете го делот 4.4).

Испитување

- зголемена концентрација на уреа во крвта.

Нарушување на метаболизмот и на исхраната

- хипергликемија, хиперкалиемија.

Нарушување на мускулно-скелетниот систем и на сврзното ткиво

- слабост во мускулите, забрзана дегенерација на рскавичката.

Нарушување на нервниот систем

- главоболка (при долготрајна примена може да дојде до жестоки болки во подрачјето на челото) и замеметеност.

Во случај на појава на главоболка се препорачува да се започне со лекување со ниски дози кои постепено би се зголемувале. Овие симптоми обично исчезнуваат при продолжување со терапијата или со намалување на дозата. Главоболките кои не престануваат ни после намалување на дозата бараат прекинување на примената на индометацин.

- дизарија, синкопа, кома, сонливост;

- церебрален едем, периферна невропатија, конвулзии;

- влошување на епилепсијата, парестезии, неволни движења Паркинсонова болест.

Овие појави обично исчезнуваат со намалувањето на дозата. Во случај на појава на тешки несакани дејства на централниот нервен систем потребно е веднаш да се прекине примената на индометацинот.

Личички нарушувања

- депресија, невроза, конфузија, анксиозност, деперсонализација, халуцинации, несоница.

Нарушување на бубрезите и на уринарниот систем

- хематурија, гликозурија, нефротски синдром, протениурија, интерстициски нефритис, инсуфициенција или затрјување на бубрезите.

Нарушување на репродуктивниот систем и на дојките

- вагинално крварење, промени на дојките (зголемување, зголемена осетливост, гинекомастија).

Респираторни, торакални и медијастинални нарушувања

- белодробна еозинофилија, бронхоспазам кај болни со инфилтрат на бронхијална астма или со други алергиски болести;

- епистакса.



Нарушувања на кожата и на поткожното ткиво

- јадеж, уртикарија, *erythema nodosum*, исипување, ексфолијативен дерматитис, фотоосетливост, опаѓање на косата, ангионевротски едем, Стивенс-Джонсонов синдром, *erythema multiforme*, токсична епидермална некролиза, потење и влошување на псоријазата;
- петехии, екхимози.

Васкуларни нарушувања

- хипотензија, хипертензија;
- црвенило на кожата, анцитис.

Клиничките и епидемиолошките испитувања укажуваат дека примената на NSAR (посебно во високи дози и низ подолго време) може да биде поврзана со зголемен ризик од појава на артериска тромбоза (на пример, инфаркт на миокардот или мозочен удар) (видете го делот 4.4).

Пријавување на сомневања за несакани дејства

По добивање на одобрението за лекот, важно е пријавувањето на сомневањата за неговите несакани дејства. Со тоа се овозможува континуирано следење на соодносот на користа и ризикот од лекот. Од здравствените работници се бара да го пријават секое сомневање за несакани реакции на лекот.

Несаканите реакции од лековите може да ги пријавите во Националниот центар за фармаковигиланца при Агенцијата за лекови и медицински средства (ул.Св.Кирил и Методиј бр.54 кат 1) или по електронски пат преку веб страната на Агенцијата <http://malmed.gov.mk/>.

4.9 ПРЕДОЗИРАЊЕ

Симптоми на предозирање

Мачнина, повраќање, јака главоболка, вртоглавица, ментална конфузија, летаргија, болка во епигастриумот, гастроинтестинално крвавење, пролив, дезориентираност, екситација, кома, сонливост, шум во ушите, конвулзии. Во случај на потенцијално троење можно е затајување на бубрезите и оштетување на црниот дроб.

Лекување на предозирањето

Лекувањето е симптоматско, со вообичаени мерки за одржување на нормалните функции на организмот. Се препорачува примена на активен јаглен во рамките на еден час од ингестијата на потенцијално токсична количина. Ако болниот проголта поголема количина на капсули, потребно е што побрзо да се предизвика повраќање. Доколку болниот не може да повраќа, потребно е да се промие желудникот, после што треба да се примени активен јаглен. Потребно е да се обезбеди соодветна диуреза. Потребно е под строг надзор да се контролира функцијата на бубрезите и на црниот дроб. Зависно од состојбата на болниот, може да биде потребен непрекинат надзор и контрола на болниот во текот на неколку дена бидејќи како несакани дејства од индометацинот можат да се појават улцерации на дигестивниот систем и крвавења. Зачестени и продолжени конвулзии треба да се лекуваат со интравенозна примена на диазепам.

5. ФАРМАКОЛОШКИ ПОДАТОЦИ

5.1 ФАРМАКОДИНАМИЈА

Фармакотерапевтска група: препарати со нестероидно и антиревматско дејство; деривати на оцетната киселина и сродни соединенија.

АТК ознака: M01AB01

Индометацинот е нестероиден лек кој дејствува антивоспалително, аналгетски и антипиретски.

Аналгетското дејство има ефект врз централниот и периферниот нервен систем што се разликува од неговото антивоспалително дејство.

5.2 ФАРМАКОКИНЕТИКА

Апсорпција

Индометацинот брзо и скоро потполно се апсорбира од дигестивниот систем по оралната примена. Максимална концентрација во плазмата индометацинот ја постигнува помеѓу 30 минути и 2 часа по примената. Максималните концентрации во плазмата по примената на 25 mg и 50 mg индометацин изнесуваат 1 и 2 µg/ml.

Дистрибуција

За белковините на плазмата се врзуваат 92-99% индометацин. Индометацинот се распределува во цереброспиналниот ликвор, синовијалната течност и плацентата. Мали концентрации се излучуваат во мајчиното млеко.

Биотрансформација

По апсорпцијата, индометацинот брзо се метаболизира во црниот дроб, главно со деметилација и деацетилација, во инактивни метаболити. Ја поминува глюкуронидацијата и ентерохепатичната циркулација. Времето на полуелиминација изнесува помеѓу 3 и 11 часа.

Елиминација

Преку урината се излучува околу 60% индометацин, а со фецесот 33%. Индометацинот може да влијае врз pH на урината. Индометацинот не се акумулира во телото.

5.3 ПРЕТКЛИНИЧКИ ПОДАТОЦИ ЗА СИГУРНОСТА

Според податоците за LD₅₀ вредностите при орална примена, индометацин спаѓа во групата на високо токсични материи.

При испитувањата на токсичноста по повеќекратна примена на неколку пати поголеми дози од предвидените во 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 репродуктивната генерација, како и врз плодноста и фетусот. Бидејќи поминува низ плацентата од мајката, индометацинот предизвикува во големи дози фетални малформации кај експерименталните животни.

Кај батериите на *in vitro* и *in vivo* тестови индометацинот не покажал мутаген ефект, а при испитувањата на канцерогеност кај глупци и стаорци, на кои дози од до 1,5 mg/kg им се



давани за време на животот, не покажал канцерогени својства.

6. ФАРМАЦЕВТСКИ ПОДАТОЦИ

6.1 ЛИСТА НА ЕКСЦИПИЕНСИ

Лактоза монохидрат
Повидон
Лецитин
Полисорбат 80
Силициум-диоксид, колоиден, безводен
Магнезиум стеарат
Боја Quinoline yellow (E104)
Боја Sunset yellow FCF (E110)
Титаниум диоксид (E171)
Желатин

6.2 ИНКОМПАТИБИЛНОСТ

Не се познати.

6.3 РОК НА УПОТРЕБА

5 години.

6.4 НАЧИН НА ЧУВАЊЕ

Да се чува на температура под 25°C.

6.5 ПАКУВАЊЕ (ПРИРОДА И СОДРЖИНА НА ПАКУВАЊЕТО)

PVC/Al блистер со 15 капсули, 2 блистери во кутија.

6.6 УПАТСТВО ЗА УПОТРЕБА / РАКУВАЊЕ И ПОСОБНИ МЕРКИ ЗА

ОТСТРАНУВАЊЕ НА ЛЕКОТ

Нема посебни барања.

7. НОСИТЕЛОТ НА ОДОБРЕНИЕТО ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕКОТ ВО ПРОМЕТ

БЕЛУПО ДООЕЛ Скопје
ул. 3-Македонска бригада бр.68, 1000 Скопје, Р.С.Македонија
застапник на производителот Belupo lijekovi i kozmetika d.d.
ул. Даница 5, 48 000 Копривница, Хрватска

8. БРОЈ НА ОДОБРЕНИЕТО ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕКОТ ВО ПРОМЕТ

ИНДОМЕТАЦИН БЕЛУПО 25 mg тврди капсули: 11-2752/5



9. **ДАТУМ НА ОДОБРЕНИЕТО ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕКОТ ВО ПРОМЕТ**

ИНДОМЕТАЦИН БЕЛУПО 25 mg тврди капсули 10.05.2016

10. **ДАТУМ НА ПОСЛЕДНА РЕВИЗИЈА НА ТЕКСТОТ**

Јули, 2023 година.

