

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Indometin 50 mg kapseli, kova

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kapseli sisältää indometasiinia 50 mg.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan: laktoosi 323 mg (monohydraattina).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Kapseli, kova.

Valkoinen läpinäkymätön kapseli, sisällä valkoinen tai kellertävä jauhe, kapselikoko nro 1.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

- Nivelreuma, selkärankareuma ja vastaavat reumasairaudet
- traumaattiset, postoperatiiviset tai sidekudossairauksiin liittyvät kipu-, tulehdus- ja turvotusreaktiot
- nivelrikko
- kihti
- kuumeen hoito.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Indometasiinia tulee annostella sairauden vaikeusasteen mukaan. Suositeltu vuorokausiannos aikuisilla on 50–150 mg indometasiinia. Vuorokausiannos voidaan erityistapauksissa lyhytaikaisesti kohottaa 200 mg indometasiinia vuorokaudessa. 200 mg vuorokausiannosta ei tule kuitenkaan ylittää.

Reumasairaudet, nivelrikko sekä muut kipu-, tulehdus- ja turvotusreaktiot:
50 mg 1–3 kertaa vuorokaudessa.

Kihtihoito:

50 mg kolmesti vuorokaudessa viikon ajan tai kunnes oireet häviävät.

Kuume:

50 mg enintään 4 kertaa vuorokaudessa.

Lääkkeen haittavaikutuksia voidaan vähentää käyttämällä pienintä tehokasta annosta ja lyhyimmän mahdollisen ajan oireiden hoitamiseksi (ks. kohta 4.4).

Pediatriset potilaat

Indometasiinin turvallisuutta lapsilla ei ole osoitettu.

Iäkkäät potilaat

Iäkkäät voivat saada muita potilaita herkemmin haittavaikutuksia tulehduskipulääkkeistä. Näistä syistä johtuen iäkkäille potilaille suositellaan edellä kuvattuja pienempiä kerta-annoksia (ks. kohta Munuaisten ja maksan vajaatoiminta sekä kohta 4.4).

Munuaisten ja maksan vajaatoiminta

Indometinia tulee käyttää varoen lievää ja kohtalaista munuaisten vajaatoimintaa sairastaville. Valmistetta ei tule käyttää vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastaville potilaille (s-krea yli 565 mikromol/l tai kreatiniinipuhdistuma alle 30 ml/min).

Indometinia tulee käyttää varoen maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille (ks. kohta 4.4).

Antotapa

Indometin suositellaan otettavaksi ruoan tai mahahappoa neutraloivan lääkkeen kanssa, jotta vähennetään ruoansulatuskanavaan kohdistuvia haittavaikutuksia. Kapselit on nieltävä kokonaisena.

4.3 Vasta-aiheet

- Viimeinen raskauskolmannes
- asetyylisalisyylihapon tai muun ei-steroidisen anti-inflammatorisen aineen aikaisemmin aiheuttama astma tai muut yliherkkyysoireet
- yliherkkyys indometasiinille tai muille tulehduskipulääkkeille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille
- vaikea-asteinen sydämen vajaatoiminta
- aiemmin sairastettu ruoansulatuskanavan verenvuoto tai perforaatio, joka on liittynyt tulehduskipulääkityksen käyttöön
- akuutti maha/pohjukaissuolihaava tai siihen liittyvä verenvuoto tai aiemmin sairastetut uusiutuvat episodit (ainakin kaksi varmistettua erillistä episodtia)
- muut ruoansulatuskanavan verenvuodolle altistavat tilat.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Indometasiinia ei pidä käyttää yhdessä muiden tulehduskipulääkkeiden kanssa mukaan lukien COX-2-spesifiset tulehduskipulääkkeet eli koksibit.

Lääkkeen haittavaikutuksia voidaan vähentää käyttämällä pienintä tehokasta annosta ja lyhyimmän mahdollisen ajan oireiden hoitamiseksi (ks. kohta 4.2 sekä alempana ruoansulatuskanavaan ja verenkiertoelimistöön liittyvät varoitukset).

Artroosissa indometasiinin annostelu tulee tauottaa oireiden mukaan, koska jatkuvan anti-inflammatorisen lääkityksen epäillään pahentavan kulumamuutoksia.

Iäkkäät potilaat:

Tulehduskipulääkkeet aiheuttavat herkemmin haittavaikutuksia iäkkäille potilaille; erityisesti ruoansulatuskanavan verenvuotoja tai perforaatioita, jotka saattavat olla hengenvaarallisia (ks. kohta 4.2).

Vaikutukset sydämeen, verenkiertoelimistöön ja aivoverenkiertoon:

Koska tulehduskipulääkkeiden käyttöön on raportoitu liittyneen nesteen kertymistä elimistöön ja turvotuksia, on seurattava ja neuvottava asianmukaisesti potilaita, jotka sairastavat verenpainetautia ja/tai lievää tai keskivaikeaa sydämen vajaatoimintaa.

Kliinisten tutkimusten ja epidemiologisen tiedon perusteella tulehduskipulääkkeiden käyttöön (erityisesti suuria annoksia käytettäessä) voi liittyä hieman kohonnut valtimotukosten (kuten sydäninfarktin tai aivohalvauksen) riski. Tällaista kohonnutta riskiä ei voida sulkea pois indometasiinia koskevien tietojen perusteella.

Indometasiinia on määrättävä vain tarkoin harkiten potilaille, jotka sairastavat hoitamatonta tai vaikeahoitoista verenpainetautiä, sydämen vajaatoimintaa, diagnosoitua iskeemistä sydänsairautta, ääreisverenkierron ja/tai aivoverenkierron häiriöitä. On myös tarkoin harkittava pitkäkestoisen lääkityksen määräämistä potilaille, joilla on kardiovaskulaarisia riskitekijöitä (kuten verenpainetauti, hyperlipidemia, diabetes, tupakointi).

Seerumin kaliumpitoisuutta tulee seurata etenkin niiltä potilailta, jotka käyttävät ACE:n estäjiä, angiotensiinireseptorin salpaajia tai kaliumia säästäviä diureetteja. Tulehduskipuläkkeet voivat heikentää joidenkin verenpainelääkkeiden tehoa (ks. kohta 4.5).

Munuaisvaikutukset:

Munuaisten tai maksan vajaatoimintaa, verenpainetautiä tai sydämen vajaatoimintaa sairastavien potilaiden ja iäkkäiden potilaiden munuaisten toimintaa ja hemodynaamiikkaa on seurattava hoidon aikana. Indometasiinin käyttöä tulee välttää mikäli mahdollista vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla. Kuivumistila tulehduskipuläkkeen käytön aikana lisää munuaisten akuutin vajaatoiminnan vaaraa, joten potilaan mahdollinen kuivumistila pitää hoitaa ennen hoidon aloittamista.

Potilaille, joilla on ollut merkittävä kuivumistila, hoito tulee aloittaa varovaisesti. Kuten muutkin tulehduskipuläkkeet, indometasiini on aiheuttanut pitkäaikaisessa hoidossa munuaisten papillanekroosia ja muita patologisia munuaismuutoksia.

Munuaistoksisuutta on havaittu myös potilailla, joilla prostaglandiinit ylläpitävät munuaisverenkiertoa. Tulehduskipuläkkeiden käyttö saattaa aiheuttaa näille potilaille annosriippuvaisesti prostaglandiinin muodostumisen vähenemisen, mikä johtaa munuaisten verenkierron vähenemiseen. Tästä voi seurata munuaisten vajaatoiminnan kehittyminen. Suurin riski on iäkkäillä, diureetteja tai ACE:n estäjiä käyttävillä potilailla sekä potilailla, joilla on heikentynyt munuaisten tai maksan toiminta tai sydämen vajaatoiminta. Hoidon keskeyttämisen jälkeen potilaan tila tyypillisesti palautuu hoitoa edeltäneelle tasolle.

Ruoansulatuskanavan verenvuodot, haavaumat ja perforaatiot:

Kaikkien tulehduskipuläkkeiden käyttäjillä on todettu ruoansulatuskanavan verenvuotoja, haavaumia tai perforaatioita, jotka voivat olla henkeä uhkaavia, riippumatta hoidon kestosta, ennakoivista oireista tai aiemmin ilmenneistä vaikeista ruoansulatuskanavan haittavaikutuksista.

Ruoansulatuskanavan verenvuodon, haavauman tai perforaation riski kasvaa tulehduskipuläkeannoksen kasvaessa ja on suurempi potilailla, joilla on ollut aiemmin ruoansulatuskanavan verenvuoto tai perforaatio (ks. kohta 4.3) sekä iäkkäillä potilailla. Näille potilaille hoito on aloitettava pienimmillä saatavissa olevilla lääkannoksilla. On myös harkittava suojaavien lääkkeiden, kuten misoprostolin tai protonipumpun estäjien määräämistä näille potilaille kuten myös potilaille, jotka käyttävät samanaikaisesti pieniannoksista asetyylisalisyylihappolääkitystä tai muuta lääkitystä, joka voi lisätä ruoansulatuskanavaan kohdistuvia haittoja (ks. alla ja kohta 4.5).

Jos potilaalla on ollut aiemmin ruoansulatuskanavaan kohdistuneita haittavaikutuksia ja varsinkin, jos kyseessä on iäkäs potilas, hänen tulee ilmoittaa kaikista epätavallisista vatsaoireista (erityisesti ruoansulatuskanavan verenvuodosta) etenkin, jos niitä ilmenee jo hoidon alussa. Potilaita on varoitettava muista lääkkeistä, jotka voivat lisätä haavauman tai verenvuodon riskiä, kuten kortikosteroideista, antikoagulanteista (kuten varfariini), selektiivisistä serotoniinin takaisinoton estäjistä ja verihiutaleiden aggregaatiota estävistä lääkeaineista (kuten asetyylisalisyylihappo) (ks. kohta 4.5).

Jos ilmenee ruoansulatuskanavan haavauma tai verenvuoto, potilaan on lopetettava Indometinin käyttö.

Tulehduskipuläkkeitä on annettava varoen potilaille, joilla on jokin ruoansulatuskanavan sairaus, kuten haavainen paksusuolen tulehdus tai Crohnin tauti, sillä sairauden oireet voivat pahentua (ks. kohta 4.8).

Indometasiini heikentää trombosyyttiaktivaatiota ja -aggregaatiota, mutta vaikutus on ohimenevä ja se kestää kerta-annoksen jälkeen alle 24 tuntia. Tämä on syytä huomioida hoidettaessa niitä postoperatiivisia potilaita, joilla on lisääntynyt vuotoriski, antikoagulanttihoitoa saavia potilaita (ks. kohta 4.5), hemofiliapotilaita tai muita potilaita, joilla on hyytymisjärjestelmän toimintaa heikentävä sairaus tai trombosytopenia. Ruoansulatuskanavan verenvuodon vaara lisääntyy myös tällä mekanismilla.

Ihohaittavaikutukset:

Hyvin harvoin on raportoitu vaikeita, joskus hengenvaarallisiakin ihoreaktioita, kuten eksfoliativista dermatiittia, Stevens-Johnsonin oireyhtymää tai toksista epidermaalista nekrolyysia liittyen tulehduskipulääkkeiden käyttöön (ks. kohta 4.8). Potilaat ovat alttiimpia näille haittavaikutuksille hoidon alkuvaiheissa. Suurin osa näistä haittavaikutuksista on ilmennyt ensimmäisen hoitokuukauden aikana. Indometasiinin käyttö on lopetettava heti, jos ilmenee ihottumaa, limakalvomuutoksia tai muita yliherkkyysoireita.

Pitkäkestoista indometasiinihoitoa saavien näkö ja silmästatus on syytä tutkia vuosittain.

Indometasiinin käyttö saattaa heikentää naisen hedelmällisyyttä eikä sitä suositella raskautta yrittäville naisille. Indometasiinihoidon lopettamista tulee harkita naisilla, joilla on vaikeuksia tulla raskaaksi tai jotka ovat lapsettomuustutkimuksissa.

Indometasiinin käyttöä on syytä välttää epilepsiaa ja parkinsonismia sairastavilla potilailla. Keskushermostohaittavaikutuksina kuvatut mielialamuutokset ja psykoosit voivat kirjallisuuden mukaan ilmaantua herkemmin vanhuspotilaille, parkinsonismia tai epilepsiaa sairastaville potilaille sekä depressiosta tai muista mielenterveyshäiriöistä kärsiville potilaille. Indometasiinihoidon aikana näiden potilaiden mielenterveyden tasapainoa tulee seurata. Jos keskushermostohaittavaikutuksia ilmenee, on indometasiinin käyttö keskeytettävä.

Indometasiini voi peittää infektio-oireita, mutta ilmiön kliininen merkitys on epäselvä.

Apuaineet

Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, täydellinen laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei pidä käyttää tätä lääkevalmistetta.

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol (23 mg) natriumia per annos eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Indometasiinia ei pidä käyttää samanaikaisesti muiden tulehduskipulääkkeiden kanssa, koska haittavaikutukset voivat lisääntyä.

Diflunisaali hidastaa indometasiinin glukuronidaatiota ja vähentää indometasiinin puhdistumaa kohottaen huomattavasti indometasiinin pitoisuutta plasmassa ja sen käyttö indometasiinin kanssa altistaa vakavalle suolistoverenvuodolle.

Diureetit, ACE:n estäjät sekä angiotensiini II -antagonistit:

Tulehduskipulääkkeet saattavat vähentää diureettien ja muiden verenpainelääkkeiden verenpainetta laskevaa vaikutusta. ACE:n estäjän tai angiotensiini II -antagonistin yhtäaikainen annostelu syklo-oksigenaasi-inhibiittorien kanssa voi johtaa munuaistoiminnan heikentymiseen potilailla, joilla jo ennestään on munuaisten toimintahäiriö (esim. nestevajauksesta kärsivät ja iäkkäät potilaat). Seurauksena voi olla akuutti munuaisten vajaatoiminta, joka on kuitenkin yleensä palautuva. Tulehduskipulääkkeen ja ACE:n estäjän tai angiotensiini II -antagonistin yhdistelmää tulee käyttää varoen, erityisesti iäkkäillä potilailla. Potilaiden tulee olla riittävästi nesteytettyjä ja munuaistoiminnan seuranta tulee harkita yhdistelmälääkitystä aloitettaessa sekä määrävälein hoidon aikana. Diureetit voivat lisätä tulehduskipulääkkeiden munuaistoksisuutta.

Antikoagulantit:

Tulehduskipulääkkeet voivat voimistaa antikoagulanttien, kuten varfariinin vaikutusta (ks. kohta 4.4).

Verihiutaleiden aggregaatiota estävät lääkkeet ja selektiiviset serotoniinin takaisinoton estäjät (SSRI):

Lisääntynyt ruoansulatuskanavan verenvuodon riski (ks. kohta 4.4).

Probenesidi estää indometasiinin erittymistä virtsaan ja nostaa sen pitoisuutta plasmassa.

Indometasiini voi, erityisesti munuaissairauksien yhteydessä, hidastaa litiumin, metotreksaatin, digoksiinin ja aminoglykosidien eliminaatiota ja vähentää niiden puhdistumaa.

NSAID-lääkkeitä ei tule antaa samanaikaisesti suuriannoksisen metotreksaattihoidon kanssa.

Indometasiinin ja pieniannoksisen metotreksaattihoidon aikana (esim. reuman tai psoriasiksen hoito 7,5–15 mg kerran viikossa) potilaan munuaistoimintaa pitää seurata ja indometasiinia ei pidä käyttää tuona päivänä, jolloin metotreksaatti otetaan.

Kun indometasiinia ja litiumia käytetään yhtä aikaa, potilasta tulee tarkkailla huolellisesti litiummyrkytysoireiden varalta ja seerumin litiumpitoisuuden määrittäminen tulee tehdä useammin.

Alumiinisuolat heikentävät ja bikarbonaattisuolat parantavat indometasiinin imeytymistä.

Tulehduskipulääkkeet voivat lisätä siklosporiinin ja takrolimuusin munuaistoksisuutta.

Joillain potilailla indometasiinin käyttö voi vähentää loop-diureettien, kaliumia säästävien diureettien ja tiatsididiureettien diureettista, natriureettista ja verenpainetta alentavaa vaikutusta. Kaliumia säästäviä diureetteja käyttävillä tulehduskipulääkkeet lisäävät hyperkalemian riskiä. Indometasiinia ja triamtereenia ei tule antaa samanaikaisesti, koska niiden yhteyskäytössä on raportoitu palautuvaa munuaisten vajaatoimintaa.

Kortikosteroidit:

Lisääntynyt ruoansulatuskanavan haavauman tai verenvuodon riski (ks. kohta 4.4).

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Prostaglandiinisynteesin inhibitiolla voi olla haitallisia vaikutuksia raskauteen ja/tai sikiön kehitykseen. Epidemiologisten tutkimusten perusteella on viitettä siitä, että prostaglandiinisynteesi-inhibiittorin käyttö alkuraskauden aikana lisää keskenmenon, sikiön sydämen epämuodostumien sekä gastroskiisin riskiä. Sydän- ja verisuoniepämuodostumien absoluuttinen riski lisääntyi alle 1 %:sta noin 1,5 %:iin. Riskin uskotaan kasvavan lääkkeen annoksen suurenemisen ja käytön pitkittymisen myötä. Eläinkokeissa prostaglandiinisynteesi-inhibiittorin käytön on osoitettu johtavan lisääntyneeseen munasolujen tuhoutumiseen (sekä ennen implantaatiota että sen jälkeen) ja sikiökuolleisuuden kasvuun. Lisäksi eläinkokeiden perusteella erilaisten (mm. sydän- ja verenkiertoelimistön) epämuodostumien ilmaantuvuuden on raportoitu lisääntyvän, kun prostaglandiinisynteesi-inhibiittoria on annettu organogeneesin aikana.

Indometasiinin käyttö 20. raskausviikosta alkaen voi aiheuttaa sikiön munuaisten toimintahäiriöstä johtuvaa oligohydramnionia. Tämä voi tapahtua pian hoidon aloittamisen jälkeen, ja se on yleensä korjaantuvaa, kun hoito lopetetaan. Lisäksi on ilmoitettu valtimotiehyen kuroumaa raskauden toisella kolmanneksella tapahtuneen hoidon jälkeen. Suurin osa tapauksista korjaantui, kun hoito lopetettiin. Indometasiinia ei täten pidä käyttää raskauden ensimmäisen ja toisen kolmanneksen aikana ellei se ole ehdottoman välttämätöntä. Jos raskautta yrittävä tai ensimmäisellä/toisella raskauskolmanneksella oleva nainen käyttää indometasiinia, tulee käyttää mahdollisimman pientä annosta ja mahdollisimman lyhytkestoisesti. Oligohydramnionin ja valtimotiehyen kurouman varalta on harkittava syntymää edeltävää seurantaa, kun indometasiinille on altistuttu useiden päivien ajan raskausviikosta 20 alkaen. Indometasiinin käyttö on lopetettava, mikäli oligohydramnion tai valtimotiehyen kurouma todetaan.

Prostaglandiinisynteesi-inhibiittorin käyttö viimeisen raskauskolmanneksen aikana altistaa sikiön:

- sydän ja hengityselimistöön kohdistuvalle toksisuudelle (ennenaikainen valtimotiehyen kurouma/sulkeutuminen ja keuhkovaltimopaineen nousu)
- munuaisten toimintahäiriölle, joka voi johtaa munuaisten vajaatoimintaan ja lapsiveden määrän vähenemiseen (ks. yllä olevat tiedot).

Prostaglandiinisynteesi-inhibiittorin käyttö raskauden loppuvaiheessa altistaa äidin ja vastasyntyneen:

- verihutaleiden aggregaation estoon ja mahdollisesti vuotoajan pitenemiseen, mikä voi liittyä pieniinkin annoksiin
- kohdun supistusten heikentymiseen, mikä voi johtaa viivästyneeseen tai pitkittyneeseen synnytykseen.

Tämän vuoksi indometasiini on vasta-aiheinen raskauden viimeisen kolmanneksen aikana (ks. kohdat 4.3 ja 5.3).

Imetys

Indometasiinia erittyy maitoon hyvin vähän, eikä sen ole syytä olettaa vaikuttavan farmakologisesti.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden-käyttökykyyn

Indometasiini ei yleensä vaikuta psykomotoriikkaan. Keskushermostohaittavaikutukset voivat kuitenkin heikentää ajokykyä ja kykyä suoriutua tarkkuutta vaativista tehtävistä.

4.8 Haittavaikutukset

Indometasiini aiheuttaa haittavaikutuksia annoksen suuruuden mukaan joka toiselle lääkkeen käyttäjälle. Noin viidennes hoitajaksoista täytyy keskeyttää haittojen vuoksi. Haittavaikutuksia voi osittain ehkäistä käyttämällä hidasvapautteista valmistetta.

Indometasiini voi aiheuttaa epilepsian, parkinsonismin ja psyykkisten sairauksien hoitotasapainon heikkenemistä.

Indometasiini aiheuttaa vähäistä veden ja natriumin retentiota. Turvotustaipumuksen lisäys voi olla merkittävä sydämen toiminnanvajausta sairastavilla. Indometasiini voi pahentaa munuaisten vajaatoimintaa, muttei yleensä merkittävästi heikennä terveiden munuaistoimintaa.

Indometasiini voi aiheuttaa salisyalaattilyherkille astmakohtauksen. Varsinainen ristiallergia salisyalaattien kanssa on harvinaista.

Haittavaikutusten yleisyysluokat on määritelty seuraavasti:

Yleiset (> 1/100), Melko harvinaiset (> 1/1 000 ja < 1/100), Harvinaiset (\geq 1/10 000, < 1/1 000) Hyvin harvinaiset (<1/10 000), Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin).

	Yleiset	Melko harvinaiset	Harvinaiset	Hyvin harvinaiset	Tuntematon
Veri ja imukudos			Leukopenia, trombositopenia, agranulosytoosi, aplastinen ja hemolyyttinen anemia, ruoansulatuskanavan verenvuodon aiheuttama anemia		
Immuunijärjestelmä			Anafylaksia		

Aineenvaihdunta ja ravitsemus		Veden ja natriumin retentio	Hyperglykemia, hyperkalemia		
Psyykkiset häiriöt	Masennus		Ahdistuneisuus, mielialan madaltuminen, psykoottiset oireet		
Hermosto	Huimaus, päänsärky (erityisesti otsan alueella), korvien soiminen	Parestesiat, perifeerinen neuropatia	Unettomuus, kouristukset, kooma		Parkinsonismin paheneminen
Silmät	Näön hämärtyminen, kaksoiskuvat, sarveiskalvon samentumat, verkkokalvovauriot				
Kuulo ja tasapainoelin		Kuulon aleneminen			
Verisuonisto*)			Verenpaineen nousu		
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina			Astmakohtaukset		
Ruoansulatuselimistö **)	Pahoinvointi, oksentelu, ripuli, ylävatsakivut	Gastro-duodeniitti, ruoansulatuskanavan haavaumat, perforaatiot ja verenvuodot	Suutulehdus		
Maksa ja sappi		Ikterus	Hepatiitti		
Iho ja ihonalainen kudus ***)		Ihottuma, kutina, urtikaria		Toksinen epidermaalinen nekrolyysi, Stevens-Johnsonin oireyhtymä	
Munuaiset ja virtsatiet		Hematuria, munuaisten toiminnan heikentyminen			Munuaistoksisuus (esim. tubulaarinen tai papillaarinen nekroosi), akuutti interstitiaalinen nefriitti, proteinuria, glomerulonefriitti
Sukupuolielimet ja rinnat		Emätinverenvuoto			

Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Väsymys				
---	---------	--	--	--	--

***) Sydän ja verisuonisto:**

Tulehduskipulääkkeiden käyttöön on raportoitu liittyneen turvotusta, verenpaineen kohoamista ja sydämen vajaatoimintaa.

Kliinisten tutkimusten ja epidemiologisen tiedon perusteella tulehduskipulääkkeiden käyttöön (erityisesti suuria annoksia käytettäessä ja pitkäaikaishoidossa) voi liittyä hieman kohonnut valtimotukosten (kuten sydäninfarktin tai aivohalvauksen) riski (ks. kohta 4.4).

*****) Ruoansulatuskanava:**

Yleisimmin havaitut haittavaikutukset liittyvät ruoansulatuskanavaan. Haavaumia (ulkuksia), perforaatioita tai ruoansulatuskanavan verenvuotoja voi esiintyä. Nämä voivat joskus hengenvaarallisia – etenkin iäkkäille potilaille (ks. kohta 4.4). Pahoinvointia, oksentelua, ripulia, ilmavaivoja, ummetusta, närästystä, vatsakipua, veriulosteita, verioksennuksia, haavaista suutulehdusta ja koliitin tai Crohnin taudin pahenemista (ks. kohta 4.4) on raportoitu lääkkeen käytön jälkeen. Harvemmin on todettu gastriittia.

******) Iho ja ihonalainen kudos:**

Rakkuloivat ihoreaktiot kuten Stevens-Johnsonin oireyhtymä ja toksinen epidermaalinen nekrolyysi (hyvin harvinaisia).

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea
Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri
PL 55
FI-00034 Fimea

4.9 Yliannostus

Indometasiinin vakava yliannostus on harvinaista. Hengenvaarallinen annos ei ole tiedossa, 500–1 500 mg on aiheuttanut aikuiselle yllä mainittujen haittojen voimistumista, ripulia, oksentelua, kiihtymystiloja, ihon punakkuutta ja edeemaa. Hoito on oireenmukainen. Lääkehiili ja mahdollisesti maha- ja suolenhuuhtelu estävät imeytymistä. Enterohepaattisen kierron katkaisemiseksi on syytä antaa lääkehiiltä toistuvasti. Antasidit ja haponerityksen salpaajat pienentävät ulkuksen ja suolistoperforaation riskiä. Hemodialyysi ja hemoperfuusio ovat tehottomia.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: tulehduskipu- ja reumalääkkeet, etikkahappojohdokset ja vastaavat aineet, ATC-koodi: M01AB01.

Indometasiini on tehokkaimpia tulehduskipulääkkeitä. Se estää epäselektiivisesti syklo-oksigenaasientsyymejä, jolloin prostanooidien eli tulehduksen välittäjäaineiden synteesi estyy. Se myös vähentää valkosolujen hakeutumista tulehduspaikalle. Indometasiini lievittää tehokkaasti tulehdusreaktiota, kipua ja kuumetta. Se ei alenna normaalia ruumiinlämpöä. Sillä on myös

lyhytkestoinen verihytaleiden paakkuuntumista ehkäisevä vaikutus.

5.2 Farmakokinetiikka

Indometasiini imeytyy nopeasti ja lähes täydellisesti ruoansulatuskanavasta. Sillä ei juurikaan ole alkureitin aineenvaihduntaa. Huippupitoisuus seerumissa saavutetaan 0,5–2 tunnissa suun kautta annostelusta. Ruoka hidastaa imeytymistä, muttei vaikuta hyötyosuuteen. Indometasiinista on plasmassa vapaana 10 %, ja sen jakautumistilavuus on 0,3 l/kg.

Indometasiini inaktivoituu maksassa ja erittyy virtsaan osittain aktiivisesti pääasiassa aineenvaihduntatuotteinaan. Sen eliminaatiovaiheen puoliintumisaika on noin 2,5 tuntia. Indometasiinilla on huomattava enterohepaattinen kierto. Vastasyntyneet ja vanhukset eliminoivat indometasiinia tavanomaista hitaammin.

Indometasiini läpäisee istukan. Se erittyy vain hyvin vähän maitoon.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Indometasiinin tavallisin eläinkokeissa ilmennyt haitta on ruoansulatuskanavan haavaumat. Indometasiini ei eläinkokeissa ole osoittautunut karsinogeeniseksi, suuret annokset ovat olleet hiirelle teratogeenisiä. Sen LD₅₀ rotalle *i.p.* on 13 mg/kg.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Kapselin sisältö:

natriumlauryylisulfaatti
magnesiumstearaatti
dinatriumvetyfosfaatti, vedetön
talkki
laktoosimonohydraatti

Kapselin kuori:

titaanidioksidi (E171)
liivate

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

3 vuotta.

6.4 Säilytys

Säilytä alle 25 °C alkuperäispakkauksessa.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

HDPE-tölkki ja HDPE-suljin; 30 ja 100 kapselia.
Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Orion Corporation
Orionintie 1
02200 Espoo

8. MYYNTILUVAN NUMERO

6216

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 19.5.1971
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 25.8.2009

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

26.9.2022

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Indometin 50 mg kapsel, hård

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En kapsel innehåller 50 mg indometacin.

Hjälpämne med känd effekt: laktos 323 mg (i form av monohydrat).

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Kapsel, hård.

Vit ogenomskinlig kapsel, innehåller vitt eller gulskiftande pulver, kapselstorlek nr 1.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

- Ledgångsreumatism, ankyloserande spondylit och motsvarande reumatiska sjukdomar
- smärt-, inflammations- och svullnadsreaktioner i samband med traumatiska och postoperativa tillstånd eller vid bindvävssjukdomar
- artros
- gikt
- behandling av feber.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Indometacin ska doseras enligt sjukdomens svårighetsgrad. Rekommenderad dygnsdos hos vuxna är 50–150 mg indometacin. Dygnsdosen kan i specialfall kortvarigt höjas till 200 mg indometacin per dygn. En dygnsdos på 200 mg ska ändå inte överskridas.

Reumatiska sjukdomar, artros samt andra smärt-, inflammations- och svullnadsreaktioner:
50 mg 1–3 gånger per dygn.

Giktanfall:

50 mg tre gånger per dygn under 1 veckas tid eller tills symtomen försvinner.

Feber:

50 mg högst 4 gånger per dygn.

Läkemedlets biverkningar kan minskas genom att använda den lägsta effektiva dosen under kortast möjliga tid som krävs för att kontrollera symtomen (se avsnitt 4.4).

Pediatrisk population

Säkerhet för indometacin för barn har ännu inte fastställts.

Äldre patienter

Äldre kan vara mera benägna att få biverkningar av NSAID-läkemedel än andra patienter. På grund av detta rekommenderas mindre engångsdoser än de som beskrivs ovan för äldre patienter (se avsnitt Njur- och leversvikt samt avsnitt 4.4).

Njur- och leversvikt

Indometin ska användas med försiktighet hos patienter med mild och måttlig njursvikt. Preparatet ska inte användas hos patienter med svår njursvikt (s-krea över 565 mikromol/l eller kreatininclearance under 30 ml/min).

Indometin ska användas med försiktighet hos patienter med leversvikt (se avsnitt 4.4).

Administreringssätt

Det rekommenderas att Indometin intas tillsammans med mat eller med läkemedel som neutraliserar magsyran för att minska biverkningar i matsmältningskanalen. Kapslarna ska sväljas hela.

4.3 Kontraindikationer

- Sista graviditetstrimestern
- astma eller överkänslighetsreaktion efter tidigare intag av acetylsalicylsyra eller andra icke-steroida antiinflammatoriska medel
- överkänslighet mot indometacin eller andra NSAID-läkemedel eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1
- svår hjärtsvikt
- tidigare förekomst av blödning eller perforation i matsmältningskanalen med anknytning till användningen av NSAID-läkemedel
- akut sår i magen/tolvfingertarmen eller blödningar eller tidigare förekomst av återkommande episoder hos patienten (minst två bekräftade enskilda episoder)
- andra tillstånd som predisponerar för blödningar i matsmältningskanalen.

4.4 Varningar och försiktighet

Indometacin ska inte användas tillsammans med andra NSAID-läkemedel, inkluderande COX-2-selektiva NSAID-läkemedel d.v.s. coxiber.

Läkemedlets biverkningar kan minskas genom att använda den lägsta effektiva dosen under den kortaste möjliga behandlingstiden för att behandla symtomen (se avsnitt 4.2 och varningarna nedan gällande matsmältningskanalen och blodcirkulationsorganen).

Vid artros ska pauser hållas i administreringen av indometacin enligt symtomen, eftersom en kontinuerlig antiinflammatorisk behandling misstänks förvärra ledförslitningen.

Äldre patienter:

NSAID-läkemedel är mer benägna att orsaka biverkningar hos äldre patienter, speciellt blödningar och perforationer i matsmältningskanalen, som kan vara livshotande (se avsnitt 4.2).

Inverkan på hjärtat, blodcirkulationsorganen och blodflöde i hjärnan:

Lämplig övervakning och informering krävs för patienter som har högt blodtryck och/eller mild eller medelsvår hjärtsvikt, eftersom användningen av NSAID-läkemedel har i rapporteringar förknippats med ansamling av vätska i kroppen och svullnader.

Klinisk forskning och epidemiologiska data tyder på att användningen av NSAID-läkemedel (speciellt i höga doser) kan vara förknippad med en något ökad risk för arteriella trombotiska händelser (såsom hjärtinfarkt eller stroke). Denna ökade risk kan inte uteslutas för indometacin på basis av information gällande substansen.

Indometacin ska ordineras endast efter noggrant övervägande till patienter med obehandlad eller svårbehandlad blodtryckssjukdom, hjärtsvikt, diagnostiserad ischemisk hjärtsjukdom eller störningar i den perifera och/eller cerebrovasculära cirkulationen. Långtidsbehandling av patienter med riskfaktorer för kardiovaskulära sjukdomar (t.ex. hypertoni, hyperlipidemi, diabetes mellitus eller rökning) kräver även noggrant övervägande.

Koncentrationen av kalium i serum ska övervakas speciellt hos patienter som använder ACE-hämmare, angiotensinreceptorblockerare eller kaliumsparande diuretika. NSAID-läkemedel kan försvaga effekten av vissa blodtryckssänkande medel (se avsnitt 4.5).

Inverkan på njurarna:

Njurarnas funktion och hemodynamik måste övervakas under behandlingen hos patienter som lider av nedsatt njur- eller leverfunktion, högt blodtryck eller hjärtsvikt och hos äldre patienter. Användningen av indometacin ska undvikas, om möjligt, hos patienter med svår njursvikt. Uttorkning under användningen av NSAID-läkemedel ökar risken för akut njursvikt. Därför måste patientens eventuella uttorkning behandlas innan behandlingen inleds.

Hos patienter som lidit av en betydande uttorkning ska behandlingen inledas försiktigt. I likhet med andra NSAID-läkemedel har en långtidsbehandling med indometacin orsakat njurpapillnekros och andra patologiska förändringar i njurarna.

Njurtoxicitet har även iakttagits hos patienter vars prostaglandiner upprätthåller blodcirkulationen i njurarna. Användningen av NSAID-läkemedel kan orsaka en dosberoende minskning i prostaglandinbildningen hos dessa patienter, vilket leder till en minskad blodcirkulation i njurarna. Detta kan leda till utvecklingen av njursvikt. Risken är störst hos äldre patienter, patienter som använder diuretika eller ACE-hämmare samt patienter som lider av försvagad njur- eller leverfunktion eller hjärtsvikt. Efter avbruten behandling återgår patientens tillstånd vanligtvis till samma nivå som före behandlingen.

Blödningar, sår och perforationer i matsmältningskanalen:

Blödningar, sår och perforationer i matsmältningskanalen har iakttagits hos användare av alla NSAID-läkemedel. Dessa kan vara livshotande oberoende av behandlingens längd, förvarnande symtom eller tidigare förekomst av svåra biverkningar i matsmältningskanalen.

Risken för blödning, sår eller perforationer i matsmältningskanalen ökar i samband med en ökad dos av NSAID-läkemedel. Risken är större hos patienter som tidigare upplevt blödning eller perforation i matsmältningskanalen (se avsnitt 4.3) och hos äldre patienter. Hos dessa patienter ska behandlingen inledas med lägsta tillgängliga läkemedelsdos. Det ska även övervägas att förskriva skyddande läkemedel såsom misoprostol eller protonpumpshämmare till dessa patienter, såväl till patienter som samtidigt använder låga doser av acetylsalicylsyra eller andra läkemedel som kan öka risken för skador i matsmältningskanalen (se nedan och avsnitt 4.5).

Om patienten tidigare har upplevt biverkningar i matsmältningskanalen, och speciellt om det handlar om en äldre patient, måste patienten meddela om alla ovanliga magproblem (speciellt blödningar i matsmältningskanalen). Detta gäller speciellt om biverkningarna förekommer redan i början av behandlingen. Patienter måste varnas om andra läkemedel som kan öka risken för sår och blödningar, såsom kortikosteroider, antikoagulanter (såsom warfarin), selektiva serotoninåterupptagshämmare och trombocytagerationshämmare (såsom acetylsalicylsyra) (se avsnitt 4.5).

Om det uppstår sår eller blödningar i matsmältningskanalen ska patienten avbryta behandlingen med Indometin.

NSAID-läkemedel ska förskrivas med försiktighet till patienter med sjukdomar i matsmältningskanalen såsom ulcerös kolit eller Chrons sjukdom, eftersom sjukdomens symtom kan förvärras (se avsnitt 4.8).

Indometacin försvagar trombocytaktivering och -aggregation, men effekten är övergående och dess varaktighet är under 24 timmar efter en enkeldos. Detta bör beaktas i behandlingen av postoperativa patienter med ökad risk för blödningar, patienter som får antikoagulantibehandling (se avsnitt 4.5), hemofilpatienter eller andra patienter med sjukdomar som försvagar blodkoagulationen eller trombocytopeni. Risken för blödningar i matsmältningskanalen ökar också med denna mekanism.

Hudbiverkningar:

Svåra och ibland livshotande hudreaktioner såsom exfoliativ dermatit, Steven-Johnsons syndrom eller toxisk epidermal nekrolys har rapporterats mycket sällan i samband med användningen av NSAID-läkemedel (se avsnitt 4.8). Patienter är mera mottagliga för dessa biverkningar i början av behandlingen och största delen av dessa biverkningar har uppstått under den första månaden av behandling. Användningen av Indometin ska avbrytas direkt om utslag, förändringar i slemhinnorna eller andra överkänslighetsreaktioner uppkommer.

Hos patienter med långtidsbehandling med indometacin finns det skäl att kontrollera syn och ögonstatus årligen.

Användningen av indometacin kan försvaga fertiliteten hos kvinnor och rekommenderas därför inte till kvinnor som försöker bli gravida. Man ska överväga att avbryta en indometacinbehandling hos kvinnor med svårigheter att bli gravida eller kvinnor som deltar i infertilitetsundersökningar.

Det finns skäl att undvika användningen av indometacin hos patienter med epilepsi eller parkinsonism. Biverkningar som påverkar det centrala nervsystemet såsom förändringar i sinnesstämningen eller psykosor kan enligt litteraturen lättare förekomma hos äldre patienter, patienter med parkinsonism eller epilepsi och hos patienter med depression eller andra psykiska störningar. Under behandlingen med indometacin ska dessa patienters psykiska balans följas. Användningen av indometacin ska avbrytas om biverkningar som påverkar det centrala nervsystemet uppkommer.

Indometacin kan maskera symtom på infektion, men fenomenets kliniska betydelse är oklar.

Hjälpämnen

Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption.

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per dos, d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Indometacin ska inte användas samtidigt med andra NSAID-läkemedel, eftersom biverkningarna kan öka.

Diflunisal fördröjer glukuronideringen av indometacin och minskar clearance av indometacin vilket höjer koncentrationen av indometacin i plasma betydligt. Samtidig användning av diflunisal och indometacin predisponerar för allvarliga tarmlödningar.

Diuretika, ACE-hämmare och angiotensin II-antagonister:

NSAID-läkemedel kan minska på den blodtryckssänkande effekten av diuretika och andra blodtryckssänkande medel. Samtidig administrering av ACE-hämmare eller angiotensin II-antagonister med cyklooxygenashämmare kan leda till försvagad njurfunktion hos patienter som redan tidigare haft störningar i njurfunktionen (t.ex. patienter som lider av uttorkning och äldre patienter). En följd av detta kan vara akut njursvikt, som vanligtvis ändå är reversibel. En kombination av NSAID-läkemedel och ACE-hämmare eller angiotensin II-antagonister ska användas med försiktighet, speciellt hos äldre patienter. Patienterna ska vara tillräckligt hydrerade och övervakning av njurarnas funktion ska övervägas vid inledandet av kombinationsbehandlingen och regelbundet under behandlingen. Diuretika kan öka njurtoxiciteten av NSAID-läkemedel.

Antikoagulantia:

NSAID-läkemedel kan förstärka effekten hos antikoagulantia, såsom warfarin (se avsnitt 4.4).

Hämmare av trombocytaggregation och selektiva serotoninåterupptagshämmare (SSRI-läkemedel):

Förhöjd risk för blödningar i matsmältningskanalen (se avsnitt 4.4).

Probenecid förhindrar utsöndringen av indometacin i urinen och höjer koncentrationen av indometacin i plasma.

Indometacin kan, speciellt i samband med njursjukdomar, fördröja elimineringen och minska clearance av litium, metotrexat, digoxin och aminoglykosider.

NSAID-läkemedel ska inte ges samtidigt med en metotrexatbehandling med stora doser. Under en behandling med indometacin och en metotrexatbehandling med låga doser (t.ex. vid behandling av reumatism eller psoriasis, 7,5–15 mg en gång per vecka) ska patientens njurfunktion följas och indometacin ska inte användas under den dagen då metotrexat administreras.

När indometacin används samtidigt med litium ska patienten kontrolleras noggrant för symtom på en litiumförgiftning och koncentrationen av litium i serum ska bestämmas oftare.

Aluminiumsalter försvagar och bikarbonatsalter förbättrar absorptionen av indometacin.

NSAID-läkemedel kan öka njurtoxiciteten hos ciklosporin och takrolimus.

Hos vissa patienter kan användningen av indometacin minska den diuretiska, natriuretiska och blodtryckssänkande effekten hos loop-diuretika, kaliumsparande diuretika och tiaziddiuretika. NSAID-läkemedel ökar risken för hyperkalemi hos patienter som använder kaliumsparande diuretika. Indometacin och triamteren ska inte ges samtidigt, eftersom reversibel njursvikt har rapporterats vid samtidig användning.

Kortikosteroider:

Förhöjd risk för sår och blödningar i matsmältningskanalen (se avsnitt 4.4).

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Hämning av prostaglandinsyntes kan ha skadliga effekter på graviditet och/eller fostrets utveckling. Epidemiologiska studier tyder på att användning av prostaglandinsynteshämmare i början av graviditeten ökar risken för missfall samt hjärtmissbildning och gastroschis hos fostret. Den absoluta risken för kardiovaskulär missbildning ökade från under 1 % till ca 1,5 %. Risken tros öka med högre dos och behandlingens längd. I djurförsök har det påvisats att användningen av prostaglandinsynteshämmare leder till ökad förstörelse av äggceller (både före och efter implantation) och ökad fosterdödlighet. I djurförsök har dessutom ökad förekomst av (bl.a. kardiovaskulära) missbildningar rapporterats när prostaglandinsynteshämmare har använts under organogenesen.

Från och med graviditetsvecka 20 kan användning av indometacin orsaka oligohydramnios till följd av nedsatt njurfunktion hos fostret. Det kan inträffa en kort tid efter behandlingsstart och är vanligtvis reversibelt efter att behandlingen avbryts. Dessutom har konstriktion av *ductus arteriosus* efter behandling under den andra graviditetstrimestern rapporterats. Största delen av dessa fall var reversibla efter avslutad behandling. Indometacin ska därför inte användas under den första och andra graviditetstrimestern om det inte är absolut nödvändigt. Om en kvinna som försöker bli gravid eller en kvinna i den första/andra graviditetstrimestern använder indometacin, ska dosen vara så låg och behandlingstiden så kort som möjligt. Överväg fosterövervakning för oligohydramnios och konstriktion av *ductus arteriosus* vid exponering för indometacin under flera dagar från och med graviditetsvecka 20. Indometacin ska utsättas, om oligohydramnios eller konstriktion av *ductus arteriosus* upptäcks.

Användning av prostaglandinsynteshämmare under den sista graviditetstrimestern utsätter fostret för:

- kardiopulmonell toxicitet (för tidig konstriktion/slutning av *ductus arteriosus* och pulmonell hypertension)
- störd njurfunktion, som kan leda till njursvikt och en minskad mängd fostervatten (se ovan).

Användning av prostaglandinsynteshämmare i slutet av graviditeten utsätter modern och den nyfödda för:

- hämning av trombocytaggregation och möjligtvis förlängd blödningstid, som också kan förekomma vid låga doser
- svagare livmodersammandragningar, vilket kan leda till försenad eller förlängd förlossning.

Av dessa orsaker är indometacin kontraindicerat under den sista graviditetstrimestern (se avsnitt 4.3 och 5.3).

Amning

Indometacin utsöndras endast i mycket små mängder i bröstmjolk, och det finns inte skäl att tro att den har någon farmakologisk effekt.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Indometacin har vanligtvis ingen effekt på psykomotoriken. Biverkningar som påverkar det centrala nervsystemet kan ändå försvaga förmågan att framföra fordon och prestationsförmågan i uppgifter som kräver precision.

4.8 Biverkningar

Indometacin orsakar biverkningar, på ett dosberoende sätt, till varannan läkemedelsanvändare. Ungefär var femte behandling måste avbrytas p.g.a. biverkningar. Biverkningarna kan delvis förhindras genom att använda ett preparat med fördröjd frisättning.

Indometacin kan orsaka en försvagad behandlingsbalans vid epilepsi, parkinsonism och psykiska störningar.

Indometacin orsakar lindrig vatten- och natriumretention. En ökad svullnadsbenägenhet kan vara betydande hos patienter med hjärtsvikt. Indometacin kan förvärra njursvikt, men minskar vanligtvis inte njurfunktionen avsevärt hos friska.

Indometacin kan orsaka ett astmaanfall hos patienter med överkänslighet mot salicylat. Någon egentlig korsallergi med salicylater är sällsynt.

Frekvensen för biverkningarna har definierats enligt följande:

Vanliga (> 1/100), Mindre vanliga (> 1/1 000 ja < 1/100), Sällsynta (\geq 1/10 000, < 1/1 000) Mycket sällsynta (< 1/10 000), Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta	Ingen känd frekvens
Blodet och lymfsystemet			Leukopeni, trombocytopeni, agranulocytos, aplastisk och hemolytisk anemi, anemi på grund av blödningar i matsmältningskanalen		
Immunsystem-sjukdomar			Anafylaxi		

Metabolism och nutrition		Vatten- och natriumretention	Hyperglykemi, hyperkalemi		
Psykiatriska sjukdomar	Depression		Ångest, sänkt sinnestämning, psykotiska symtom		
Centrala och perifera nervsystemet	Yrsel, huvudvärk (speciellt vid pannan), tinnitus	Parestesier, perifer neuropati	Sömlöshet, konvulsioner, koma		Förvärrad parkinsonism
Ögon	Dimsyn, dubbelseende, hornhinnegrumling, skador på näthinnan				
Sjukdomar i öron och balansorgan		Nedsatt hörsel			
Vaskulära sjukdomar*)			Förhöjt blodtryck		
Respiratoriska, torakala och mediastinala sjukdomar			Astmaanfall		
Magtarmkanalen **)	Illamående, kräkningar, diarré, smärta i övre buken	Gastro-duodenit, sår, perforationer och blödningar i matsmältningskanalen	Muninflammation		
Lever och gallvägar		Gulsot	Hepatit		
Sjukdomar i hud och subkutan vävnad ***)		Utslag, klåda, urtikaria		Toxisk epidermal nekrolys, Stevens-Johnsons syndrom	
Njur- och urinvägs-sjukdomar		Hematuri, nedsatt njurfunktion			Njurtoxicitet (t.ex. tubulär eller papillär nekros), akut interstitiell nefrit, proteinuri, glomerulonefrit
Sjukdomar i fortplantningssystem och bröst		Vaginalblödning			

Allmänna sjukdomar och tillstånd på administreringsställe	Trötthet				
---	----------	--	--	--	--

***) Hjärtat och blodkärl:**

Svullnad, förhöjt blodtryck och hjärtsvikt har rapporterats i samband med användningen av NSAID-läkemedel.

Klinisk forskning och epidemiologiska data tyder på att användningen av NSAID-läkemedel (speciellt i höga doser och vid långtidsbehandling) kan vara förknippad med en något ökad risk för arteriella trombotiska händelser (såsom hjärtinfarkt eller stroke) (se avsnitt 4.4).

*****) Magtarmkanalen:**

De mest vanliga biverkningarna har att göra med magtarmkanalen. Sår (ulcus), perforationer och blödningar i matsmältningssystemet kan förekomma. Dessa kan ibland vara livshotande, speciellt för äldre patienter (se avsnitt 4.4). Illamående, kräkningar, diarré, gasbesvär, förstoppning, halsbränna, buksmärta, blodig avföring, blodiga kräkningar, ulcerös stomatit och försämring av kolit eller Chrons sjukdom (se avsnitt 4.4) har rapporterats efter användningen av läkemedlet. Gastrit har sällan iakttagits.

******) Hud och subkutan vävnad:**

Blåsutslag såsom Stevens-Johnsons syndrom och toxisk epidermal nekrolys (mycket sällsynta).

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till:

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea
Biverkningsregistret
PB 55
FI-00034 Fimea

4.9 Överdoser

Allvarlig överdosering med indometacin är sällsynt. Den dödliga dosen är inte känd, 500–1 500 mg har hos vuxna orsakat en förstärkning av tidigare nämnda biverkningar, diarré, kräkningar, agitation, hudrodnad och ödem. Behandlingen är symtomatisk. Medicinskt kol och eventuellt mag- och tarmsköljning förhindrar absorptionen. För att bryta ett enterohepatiskt kretslopp finns det skäl att ge medicinskt kol upprepade gånger. Antacider och läkemedel som hämmar utsöndringen av magsyra minskar risken för ulcus och perforationer i tarmen. Hemodialys och hemoperfusion är ineffektiva.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: antiinflammatoriska och antireumatiska medel, ättiksyra-derivat och närbesläktade substanser, ATC-kod: M01AB01.

Indometacin är ett av de mest effektiva NSAID-läkemedlen. Den hämmar oselektivt cyklooxygenaszymer, vilket förhindrar syntesen av prostanoider som fungerar som transmittörämne vid inflammation. Den minskar också mängden vita blodkroppar som söker sig till det inflammerade området. Indometacin lindrar effektivt inflammationsreaktioner, smärta och feber. Den sänker inte den

normala kroppstemperaturen. Indometacin har också en kortvarig hämmande effekt på trombocytaggregationen.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Indometacin absorberas snabbt och nästan fullständigt från matsmältningskanalen. Den genomgår nästan ingen förstapassagemetabolism. Maxkoncentration i serum nås inom 0,5–2 timmar efter oral dosering. Mat fördröjer absorptionen men påverkar inte biotillgängligheten. Indometacin förekommer fritt i plasma 10 % och distributionsvolymen är 0,3 l/kg.

Indometacin inaktiveras i lever och utsöndras i urinen delvis aktivt men i huvudsak som metaboliter. Halveringstiden för eliminering är ca 2,5 timmar. Indometacin har ett betydande enterohepatiskt kretslopp. Nyfödda och äldre eliminerar indometacin långsammare än normalt.

Indometacin passerar moderkakan och utsöndras endast mycket lite i bröstmjolk.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

I djurstudier med indometacin har den vanligaste biverkningen varit sår i matsmältningskanalen. I djurstudier har indometacin inte påvisat karcinogenicitet, medan stora doser har varit teratogena hos möss. Hos råttor är LD₅₀ *i.p.* 13 mg/kg.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Kapselinnehåll:

natriumlaurilsulfat
magnesiumstearat
vattenfri dinatriumvätefosfat
talk
laktosmonohydrat

Kapselhölje:

titandioxid (E171)
gelatin

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25 °C i originalförpackningen.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

HDPE-burk och HDPE-förslutning, 30 och 100 kapslar.
Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Orion Corporation
Orionvägen 1
FI-02200 Esbo
Finland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

6216

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 19.5.1971
Datum för den senaste förnyelsen: 25.8.2009

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

26.9.2022