

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Indomet-ratiopharm 50 mg, kõvakapslid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks kõvakapsel sisaldab 50 mg indometatsiini.

INN. *Indometacinum*

Teadaolevat toimet omav abiaine:

Üks kõvakapsel sisaldab 132,26 mg laktoosmonohüdraati.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Kõvakapsel.

Kapsli kest: kapsel on pruuni värvusega ning sellel on märke „Ind 50”.

Kapsli sisu: valged graanulid.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Valu. Reumaatilised haigused.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

Soovitav päevase annuse vahemik on vastavalt haiguse raskusele 50...150 mg indometatsiini.

Täiskasvanutele 50...150 mg indometatsiini 1...3 korda ööpäevas.

Erandjuhtumitel võib maksimaalset ööpäevast annust lühiaegselt suurendada kuni 200 mg indometatsiini, sellist annust ei tohi siiski ületada.

Lapsed

Indomet-ratiopharm 50 mg ei ole sobiv alla 14-aastastele lastele toimeaine liiga suure sisalduse tõttu.

Eakad

Eakatel esineb kõrgeenenud risk tõsiste tagajärgedega kõrvaltoimete tekkeks. Kui ravi MSPVA-ga (mittesteroidse põletikuvastase ainega) peetakse vajalikuks, peab kasutama väikseimat efektiivset annust võimalikult lühikese aja jooksul. Patsienti tuleb regulaarselt jälgida seedetrakti verejooksu suhtes.

Manustamisviis

Indomet-ratiopharm 50 mg kapslid võetakse sisse närimata, rohke vedelikuga ja mitte tühja kõhu peale. Tundliku mao puhul soovitatakse kapslid sisse võtta koos toiduga.

Ravikuuri kestvuse üle otsustab raviarst.

Reumaatiliste haiguste puhul võib Indomet-ratiopharm 50 mg kasutamine olla vajalik pikema aja vältel.

Kõrvaltoimeid saab vähendada, kasutades minimaalset efektiivset annust võimalikult lühikese aja jooksul, mis sümptomite kontrollimiseks vajalik (vt lõik 4.4).

4.3 Vastunäidustused

- ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiaine(te) suhtes;
- ebaselged häired verepildis;
- anamneesis varasema MSPVA-te kasutamisega seotud seedetrakti verejooks või perforatsioon;
- äge või anamneesis korduv seedetrakti haavand/verejooks (kaks või enam kindlat haavandumise või verejooksu juhtu);
- raseduse kolmas trimester ja imetamine (vt lõik 4.4 ja 4.6);
- alla 14-aastased lapsed;
- raske südamepuudulikkus.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Indomet-ratiopharm 50 mg võib vaid pärast hoolikat arstlikku riskide-kasu suhte hindamist kasutada järgmistel juhtudel:

- raseduse 1. ja 2. kolmandikul;
- imetamise perioodil;
- indutseeritava porfüüria puhul.

Eriti hoolikas arstlik järelevalve on nõutav:

- mao-soole-vaevuste puhul või viidetel mao- või soolehaavandile või soolepõletikele (haavandiline koliit, Crohni tõbi) anamneesis;
- kõrgenenud vererõhu ja/või südamepuudulikkuse puhul;
- varasemalt kahjustatud neerude puhul;
- raskete maksafunktsiooni häirete puhul;
- vahetult pärast suuri kirurgilisi vahelesegamisi;
- eakatel patsientidel.

Eakatel on MSPVA-te kasutamisest tingitud kõrvaltoimete (eriti seedetrakti verejooks ja perforatsioon, mis võib lõppeda letaalselt) esinemissagedus kõrgem (vt lõik 4.2).

Kõrvaltoimeid saab vähendada, kasutades minimaalset efektiivset annust võimalikult lühikese aja jooksul (vt lõik 4.2, ja allpool *Seedetrakti riskid* ja *Kardiovaskulaarsed riskid*).

Indomet-ratiopharm 50 mg kasutamise ajal peab vältima teiste MSPVA-te sh selektiivsete tsüklooksügenaas-2 inhibiitorite kasutamist.

Astmaga patsiendid

Patsiendid, kes kannatavad heinanohu, ninapolüüpide või krooniliste obstruktiivsete hingamisteede haiguste all, kui ka patsiendid, kellel on ülitundlikkus teiste mittesteroidsete antiflogistikumide/analgeetikumide vastu, võivad indometatsiini kasutada vaid kindlate ettevaatusabinõude (valmidus esmaabiks) ja otsese arstliku kontrolli all, sest nende jaoks püsib kõrgenenud risk allergilise reaktsiooni tekkeks. Need võivad ilmned kui astmahood (nn analgeetikumide-intolerants/analgeetikumi-astma), Quincke ödeem või urtikaaria.

Sama kehtib patsientide jaoks, kes reageerivad allergiliselt teistele ainetele, näit. nahareaktsioonidega, sügeluse või nõgestõvega.

Indometatsiin võib mööduvalt pärssida trombotsüütide agregatsiooni. Hüübimishäiretega patsiente peab seetõttu hoolikalt jälgima.

Indometatsiini pikaajalise kasutamise puhul on nõutav reeglipärane maksanäitajate, neerude funktsiooni ja verepildi kontroll.

Kardiovaskulaarsed ja tserebrovaskulaarsed riskid

Hoolikas jälgimine ja nõustamine on vajalikud patsientide puhul, kellel on anamneesis MSPVA-te kasutamiseiga seotud hüpertensioon ja/või kerge kuni mõõdukas südame paispuudulikkus vedeliku retentsiooni ja tursetega.

Kliinilised uuringud ja epidemioloogilised andmed lubavad oletada, et mõnede MSPVA-te kasutamine (eriti suurtes annustes ja pikaajaliselt) võib olla seotud arteriaalse tromboosi juhtude (nt müokardiinfarkt ja insult) vähese kõrge riskiga. Puuduvad piisavad andmed, et seda riski ka indometatsiini puhul välistada.

Mitteravitud hüpertensiooni, südame paispuudulikkuse, südame isheemiatõve, perifeersete arterite haiguse ja/või tserebrovaskulaarse haigusega patsientidel tohib indometatsiini kasutada ainult pärast põhjalikku kaalutlust. Kardiovaskulaarsete haiguste riskifaktoritega (sh hüpertensioon, hüperlipideemia, suhkurtõbi, suitsetamine) patsientidel tohib pikaajalist ravi alustada pärast põhjalikku kaalutlust.

Seedetrakti riskid

Seedetrakti verejooks, haavand ja perforatsioon: Potentsiaalselt letaalselt seedetrakti verejooksu, haavandumist või perforatsiooni on teatatud kõikide MSPVA-te kasutamiseiga ravi mistahes ajahetkel kas hoiatavate sümptomitega või ilma ning tõsiste seedetrakti sümptomite anamneesiga või ilma.

Seedetrakti verejooksu, haavandumise ja perforatsiooni risk on kõrgem MSPVA-te annuse suurendamisega, haavandi anamneesiga patsientidel, eriti kui haavand on komplitseerunud verejooksu või perforatsiooniga (vt lõik 4.3) ning eakatel. Nendel patsientidel peab ravi alustama võimalusel väikseima annusega. Sellistel patsientidel, samuti neil, kes kasutavad väikses annuses atsetüülsalitsüülhapet või teisi seedetrakti kahjustuste riski suurendavaid ravimeid (vt allpool ja lõik 4.5) tuleb kaaluda kombinatsioonravi protektiivsete ainetega (sh misoprostool või prootonpumba inhibiitorid).

Seedetrakti toksilisuse anamneesiga patsiendid, eriti eakad, peavad teatama mistahes ebatavalisest seedetrakti sümptomist (eriti seedetrakti verejooksust), eriti kui need ilmnevad ravi ajal.

Ettevaatus on vajalik patsientide puhul, kes kasutavad samaaegselt seedetrakti haavandi ja verejooksu riski suurendavaid ravimeid, nagu suukaudsed kortikosteroidid, antikoagulandid (nt varfariin), selektiivsed serotoniini tagasihaarde inhibiitorid või trombotsüütide agregatsiooni inhibiitorid nagu atsetüülsalitsüülhape (vt lõik 4.5).

Kui indometatsiini ravi ajal tekib seedetrakti verejooks või haavand, tuleb ravi kohe katkestada.

MSPVA-id tuleb ettevaatusega kasutada seedetrakti haiguse anamneesiga (haavandiline koliit, Crohni tõbi) patsientidel, kuna MSPVA-d võivad põhjustada nende haiguste ägenemist (vt lõik 4.8).

Nahareaktsioonid

MSPVA-te kasutamisel on väga harva tekkinud tõsised nahakahjustused, millest mõned võivad lõppeda surmaga, sealhulgas eksfoliatiivne dermatiit, Stevens-Johnsoni sündroom ja toksiline epidermaalne nekrolüüs (vt lõik 4.8). Suurim risk nahareaktsioonide tekkeks on varases ravijärgus: enamusel juhtudest tekib reaktsioon ravi esimesel kuul. Indomet-ratiopharm 50 manustamine tuleb katkestada kohe, kui ilmneb nahalööve, limaskesta kahjustused või mõni muu ülitundlikkuse sümptom.

Valuvaigistite pikaajalisel kasutamisel (üle 3 kuu) üle päeva või tihedamini võib tekkida või halveneda peavalu. Valuvaigistite liigtarvitamisest tingitud peavalu (MOH, *medication-overuse headache*) ei tohi ravida annuse suurendamisega. Antud juhtudel peab arstiga konsulteerimise käigus valuvaigisti kasutamise lõpetama. Üldiselt võib valuvaigistite harjumuspärane kasutamine, eriti kombinatsioonis teiste valuvaigistavate ainetega, viia pikaajalisele neerude kahjustusele, riskiga neerupuudulikkuse tekkeks (analgeetikumidest põhjustatud nefropaatia).

Abiained

Laktoos

Harvaesineva päriliku galaktoositalumatusesega, täieliku laktaasipuudulikkusega või glükoos-galaktoosi malabsorptsiooniga patsiendid ei tohi seda ravimit kasutada.

Naatrium

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi annuses, see tähendab on põhimõtteliselt “naatriumivaba”.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Samaaegne indometatsiini ja digoksiini-, fenütoiini- või liitiumipreparaatide kasutamine võib seerumis suurendada nii digoksiini-, fenütoiini kui ka liitiumi taset.

MSPVA-d võivad nõrgendada diureetikumide ja teiste antihüpertensiivsete ravimite toimet. Angiotensiin II retseptori antagonistide kombineerimisel MSPVA-tega või neerufunktsioonihäirega patsientidel (nt dehüdreeritud patsiendid või eakad patsiendid) võib olla suurem tõenäosus neerupuudulikkuse, mis on üldjuhul pöörduv, tekkeks. Seega tuleb eriti eakatele seda kombinatsiooni manustada ettevaatusega. Patsiendid peavad olema adekvaatselt hüdreeritud ja tuleb kaaluda regulaarset neerufunktsiooni jälgimist samaaegse ravi alustamisel ja perioodiliselt ravi ajal.

Indometatsiini ja kaaliumisäästvate diureetikumide samaaegne manustamine võib viia hüperkaleemiale, seetõttu on nõutav kaaliumi väärtuste kontroll.

Indometatsiini ja teiste mittesteroidsete antiflogistikumide või glükokortikoidide samaaegne annustamine suurendab riski kõrvaltoimete (verejooksu või haavandi) tekkeks mao-seedetraktis.

Indometatsiini manustamine 24 tunni jooksul enne või pärast metotreksaadi võtmist võib viia metotreksaadi kõrgeenenud kontsentratsioonile ja tema toksilise toime suurenemisele.

MSPVA-d võivad suurendada antikoagulantide (näiteks varfariin) toimet (vt lõik 4.4). Soovitav on samaaegse ravi puhul ettevaatuse mõttes kontrollida verehüübivusnäitajaid.

Trombotsüütide agregatsiooni inhibiitorid ja selektiivsed serotoniini tagasihaarde inhibiitorid võivad suurendada seedetrakti verejooksu riski (vt lõik 4.4).

Kombinatsioon probenetsiidiga aeglustab indometatsiini eliminatsiooni.

Kombinatsioon penitsilliinidega aeglustab viimaste eliminatsiooni.

Furosemiidiga kiireneb indometatsiini eritumine.

Indometatsiini ei tohi kasutada samaaegselt triamtereeniga, sest esineb oht ägeda neerupuudulikkuse tekkeks.

Indometatsiini ei tohi kasutada samaaegselt ka koos diflunisaaliga, sest muidu võib arvestada indometatsiini plasmapeegli märkimisväärse tõusuga (on kirjeldatud letaalseid gastrointestinaalseid hemorraagiaid).

Mittesteroidsed antiflogistikumid (nagu indometatsiin) võivad suurendada tsüklosporiini toksilist mõju neerudele.

Üksikul juhudel on indometatsiini manustamise järgselt kirjeldatud mõju veresuhkru tasemele, mis nõudis diabeedivastaste ravimite annuse sobitamist. Seetõttu on samaaegse ravi puhul soovitatav ettevaatuse mõttes veresuhkru väärtuste kontroll.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Prostaglandiinide sünteesi pärssimine võib negatiivselt mõjutada rasedust ja/või embrüo/loote arengut. Epidemioloogiliste uuringute andmed näitavad, et prostaglandiinide sünteesi inhibiitorite kasutamine raseduse alguses suurendab raseduse katkemise ja südame väärarendite tekkeohtu. Südame-veresoonkonna väärarendite absoluutne risk suurenes tasemelt alla 1% ligikaudu tasemele 1,5%. Arvatavasti on nimetatud risk sõltuvuses annusest ja ravi kestusest. Loomadel on prostaglandiinide sünteesi inhibiitorite manustamise tulemuseks implantatsioonieelse ja -järgse lootekao ning embrüo-loote suremuse tõus. Lisaks on prostaglandiini sünteesi inhibiitorite manustamisel loomadele tiinuse organogeneesi perioodil täheldatud erinevate väärarendite (sh kardiovaskulaarsete) tekkesageduse tõusu. Raseduse esimesel ja teisel trimestril ei ole indometatsiini

manustamine lubatud, välja arvatud juhtudel, kui selline vajadus on selgelt põhjendatud. Indometatsiini manustamisel raseduse soovivale naisele või raseduse esimesel ja teisel trimestril peab ravimi annus olema võimalikult väike ja ravi kestus võimalikult lühike.

Raseduse kolmandal trimestril võivad kõik prostaglandiini sünteesi inhibiitorid põhjustada lootele:

- kardiopulmonaalset toksilisust (arterioosjuha enneaegne sulgumine ja pulmonaalhüpertensioon);
 - neerufunktsiooni häiret, mis võib progresseeruda neerupuudulikkuseks koos oligohüdratsiooniga;
- emale ja vastsündinule raseduse lõpus:
- veritsusaja võimalikku pikenedamist, agregatsioonivastast toimet, mis võib avalduda juba väga väikeste annuste korral;
 - emakakontraktsioonide vähenemist, mille tulemuseks on sünnitustegevuse hilinemine või ajaline pikenedamine.

Seetõttu on indometatsiini raseduse kolmandal trimestril vastunäidustatud.

Imetamine

Indometatsiini ja tema laguproduktid imenduvad väheses koguses rinnapiima. Kuna kahjulikud tagajärjed imikule ei ole senini teada, ei ole lühiajalise kasutamise puhul imetamise katkestamine reeglina nõutav. Kui on määratud pikemaajaline kasutamine nt suurenevate annustega, peab siiski aegsasti imetamise katkestama.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Kuna indometatsiini kasutamise puhul võivad esineda tsentraalse närvisüsteemi kõrvaltoimed nagu väsimus ja pearinglus, võib üksikjuhtudel olla häiritud autojuhtimise ja masinate käsitsemise võime. See kehtib suures osas koostoimel alkoholiga ja teiste tsentraalselt toimivate ravimitega.

4.8 Kõrvaltoimed

Kõige sagedamini esinevad seedetrakti kõrvaltoimed. Tekkida võivad peptilised haavandid, perforatsioon või seedetrakti verejooks, mis võivad lõppeda surmaga, eriti vanemas eas patsientidel (vt lõik 4.4). Pärast manustamist on teatatud iiveldusest, oksendamisest, kõhulahtisusest, flatulentsist, kõhukinnisusest, düspepsiast, kõhuvalu, veriroest, verioksest, haavandilisest stomatiidist, koliidi ja Chrohn'i tõve ägenemisest (vt lõik 4.4). Harvem võib tekkida gastriit.

Kui patsendil esineb tõsine kõhuvalu, veriokse, veriroe või verine kõhulahtisus, peab patsienti juhendama ravimi kasutamise lõpetada ja koheselt arsti poole pöörduda.

Väga harva võivad tekkida bulloossed reaktsioonid nagu Stevensi-Johnsoni sündroom ja toksiline epidermaalne nekrolüüs.

MSPVA raviga seoses on teatatud tursetest, hüpertensioonist ja südamepuudulikkusest.

Kliinilised uuringud ja epidemioloogilised andmed lubavad oletada, et teatud MSPVA-de kasutamine, eriti pikaajaliselt ja suurtes annustes, võib olla seotud arteriaalse tromboosi juhtude (nt müokardiinfarkt või insult) kõrge riskiga (vt lõik 4.4).

Pikaajalise ravi jooksul indometatsiini kasutamisel on harva täheldatud reetina pigmentdegeneratsioone ja kornea ähmastumist. Ähmane nägemine võib selle juures olla iseloomustav sümptom ja nõuab põhjalikku oftalmoloogilist uuringut. Kuna need muutused võivad olla ka asümptomaatilised, on pikaajalise ravi puhul patsientidele soovitatavad reeglipärased oftalmoloogilised uuringud. Vastavate muutuste ilmnemisel on soovitatav ravim ära jätta. Enamasti on need muutused siis mööduvad.

Võimalikud on rasked ülitundlikkusreaktsioonid. Need võivad avalduda näo-, keele ja kõri sisemise tursena koos hingamisteede kitsenemisega, õhupuudusena kuni astmahooni, tahhükardiana, vererõhu langusena kuni ohtliku šokini. Nendest ilmingutest mõne esinemisel, mis võivad esile tulla juba esmakordsel kasutamisel, on nõutav kohene arstiabi.

Seoses võimalik kõrvaltoimetega peab reeglipäraselt kontrollima maksa- ja neerunäitajaid ning verepilti.

Üksikjuhtudel on kirjeldatud MSPVA süsteemse kasutamisega ajalises seoses infektsioonidest tingitud põletike halvenemist. See on võib-olla seoses MSPVA toimemehhanismiga.

Kui indometatsiini kasutamise ajal infektsiooni sümptomid uuesti ilmnevad või halvenevad, tuleb patsiendile soovitada kohe arsti poole pöörduda, et kindlaks teha, kas on vajalik infektsioonivastase/antibakteriaalse ravi alustamine.

Kõrvaltoimete esinemissagedust märgitakse järgmiselt:

väga sage (>1/10)

sage (>1/100, <1/10)

aeg-ajalt (>1/1000, <1/100)

harv (>1/10000, <1/1000)

väga harv (<1/10000), sealhulgas üksikjuhud

	Sage	Aeg-ajalt	Harv	Väga harv
	>1/100 kuni <1/10	>1/1000 kuni <1/100	>1/10000 kuni <1/1000	<1/10000, sealhulgas üksikjuhud
Vere ja lümfisüsteemi häired		Leukopeenia, trombotsütopeenia, sekundaarne aneemia verejooksu tõttu	Aplastiline aneemia, hemolüütiline aneemia agranulotsütoos	
Metabolismi ja toitumishäired			Hüperglütseemia, glükosuuria, hüperkaleemia	
Psühhiaatrilised häired	Depressioon		Ärevus, insomnia, vaimsed häired, segasusseisund, depersonalisatsioon	
Närvisüsteemi häired	Peavalu, peapööritus, kurnatus	Minestamine, unisus, perifeerne neuropaatia	Düsartria, krambid, epilepsia ja Parkinsoni tõve süvenemine, paresteesia, kooma	
Silma kahjustused			Ähmane nägemine, diploopia, kornea deposiidid, võrkkesta häired	
Kõrva ja labürindi kahjustused	Tinnitus	Kuulmishäired	Kurtus	
Südame häired		Palpitatsioonid, südamepuudulikkus, arütmia	Tahhükardia, valu rinnus	
Vaskulaarsed häired		Dissemineeritud intravaskulaarne koagulatsioon, ödeem	Hüpertensioon, hüpotensioon, punetus	
Hingamisteede, rindkere ja mediastiinumi häired			Astma	
Seedetrakti häired	Iiveldus, oksendamine, kõhulahtisus,	Flatulents; haavandid mistahes seedetrakti osas,	Haavandilisest koliidist, regionaalsest	

	kõhuvalu, kõhukinnisus	mille hulka kuulub perforatsioon ja veritsus, sh haavandumine koos stenoosi ja obstruktsiooniga, võib olla fataalne; seedetrakti verejooks ilma ilmse haavandita; sigmakäärsoole kahjustuse perforatsioon (divertiikul, kartsinoom); anoreksia	ileiidist tingitud kõhuvalu ägenemine, haavandiline stomatiit, gastriit	
Maksa ja sapiteede häired		Ikterus	Hepatiit	
Naha ja nahaaluskoe kahjustused		Sügelus, urtikaaria, petehhiad, ekhümoos, juuste väljalangemine, nodoosne erüteem, lööve, higistamine	Eksfoliatiivne dermatiit, multiformne erüteem, angioödeem	Stevensi-Johnsoni sündroom, toksiline epidermaalne nekrolüüs
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused			Lihasnõrkus, tahtmatud lihaskrambid	
Neerude ja kuseteede häired		Vedelikupeetus, hematuuria, neerufunktsiooni häire, neerupuudulikkus	Proteinuuria, interstitsiaalne nefriit, nefrootiline sündroom	
Reproduktiivsüsteemi ja rinnanäärmete häired			Vaginaalne veritsus	

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada www.ravimiamet.ee kaudu.

4.9 Üleannustamine

Üleannustamise sümptomid

Üleannustamise sümptomitena võivad esineda tsentraalnärvisüsteemi häired, nagu peavalud, pearinglus, uimasus, teadvuse kaotus ja krambid. Edasiselt võivad tekkida kõhuvalud, iiveldus ja oksendamine.

Edaspidi on võimalik nii gastrointestinaalsete verejooksude kui ka maksa- ja neerude funktsioonihäirete teke.

Ravivõtted üleannustamise puhul

Spetsiifilist antidooti ei ole.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: mittesteroidsed põletiku- ja reumavastased ained;
ATC-kood: M01AB05.

Indometatsiin on mittesteroidne antiflogistikum-analgeetikum, mis tavapärastes loomeksperimentaalsetes põletikumudelites kindlaks tehtuna toimib üle prostaglandiinide sünteesi pärssimise. Inimestel vähendab indometatsiin põletikust tingitud valusid, turseid ja palavikku. Peale selle pärsib indometatsiin ADP-indutseeritud trombotsüütide agregatsiooni.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Suukaudse manustamise puhul järgneb kiire ja täielik resorptsioon. Indometatsiini maksimaalne plasmakontsentratsioon saavutatakse 30...120 minuti pärast, mis korreleerub hästi analgeesia toime kuluga. Jaotumine sünoviaalvedelikku järgneb ajaliselt aeglasemalt plasmataseme kuluga võrreldes. Indometatsiini sidumine valkudega on 90...93 %, madalam kui enamusel teistel mittesteroidsetel antireumaatikumidel. Plasmaeliminatsiooni poolväärtusaeg on keskmiselt 2 tundi, millele järgneb siiski selgelt pikem terminaalne faas 4...11 h. Indometatsiini püsikontsentratsioon plasmas on soovitatava annustamise puhul keskmiselt 1,4 korda nii kõrge, kui pärast esimest annust. Indometatsiini biotransformatsioon toimub kas enterohepaatilisel indometatsiini retsükliiseerivate glükuroniidestrite või ilma toimeta O-demetüleeritud või N-deatsetüleeritud metaboliitide tekkega, mis eritatakse nii uriini kui roojaga. Umbes 60% suukaudsest annusest eritub muutumatul kujul või metaboliseerunult uriiniga (26% indometatsiinina ja tema glükuroniidina), või 33% roojaga (1,5% indometatsiinina).

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Äge toksilisus

Ägeda toksilisuse tõestamine loomkatsetes ei andnud erilist tulemust

Subkrooniline/krooniline toksilisus

Indometatsiini subkrooniline ja krooniline toksilisus väljendus loomkatsetes nii mao-seedetrakti kahjustuste ja haavanditena, suurenenud kalduvusega veritsusele, kui ka maksa- ja neerukahjustustena.

Mutageensus

In vitro ja *in vivo* mutageensuse uuringutes ei täheldatud indometatsiini mutageenset toimet.

Kartsinogeensus

Pikaajastes uuringutes rottidel ja hiirtel ei täheldatud indometatsiini toimet kasvaja tekkeks.

Reproduktsioonitoksilisus

Indometatsiini embrüotoksilist toimet uuriti 3 loomaliigil (rotid, hiired, küülikud): loote surm ja kasvu pidurdumine esinesid emale toksiliste annuste puhul. Väärarenguid ei täheldatud. Indometatsiini toime pikenesid tiinusaeg ja sünnitusprotsessi kestvus. Kahjulikku mõju fertiilsusele kindlaks ei tehtud.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Laktoosmonohüdraat
Maisitärklis

Talk
Kopovidoon
Naatriumkroskarmelloos
Magneesiumstearaat
Veevaba kolloidne ränidioksiid
Želatiin

Värvained:

titaandioksiid (E171)
punane raudoksiid (E172)
kollane raudoksiid (E172)
must raudoksiid (E172)

Trükivärv:

šellak
must raudoksiid (E172)
propüleenglükool
kaaliumhüdrosiid
kontsentreeritud ammoniaagilahus
n-butüülalkohol
puhastatud vesi
tööstuslik denatureeritud alkohol
isopropüülalkohol

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikusaeg

5 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Kõvakapsel on pakitud PVC-Alumiinium blistrisse, mis sisaldab 20, 50 või 100 kõvakapslit.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimi hävitamiseks

Erinõuded puuduvad.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

ratiopharm GmbH,
Graf-Arco-Str.3,
89079 Ulm,
Saksamaa

8. MÜÜGILOA NUMBER

040393

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

06.02.2004/31.03.2014

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Jaanuar 2021