ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Metindol 75 mg ilgstošās darbības tabletes

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Viena ilgstošās darbības tablete satur 75 mg indometacīna (*indometacinum*).
Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Ilgstošās darbības tabletes.
Apaļas, abpusēji plakanas, krēmbaltas tabletes ar slīpām malām.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

- Akūts un hronisks reimatoīdais artrīts.
- Ankilozējošs spondilīts.
- Deģeneratīvas locītavu slimības.
- Koksīts.
- Akūts skeleta muskuļu iekaisums.
- Sāpes krustos.
- Periartikulāro audu iekaisums (bursīts, tendinīts, sinovīts, tendosinovīts un kapsulīts).
- Iekaisīgi stāvokļi, sāpes un tūska, kas saistīti ar ortopēdiskām procedūrām.
- Primāra dismenoreja.

4.2. Devas un lietošanas veids

Pieaugušie
Muskuļu, kaulu un locītavu sistēmas slimības: pa 1 ilgstošās darbības tabletei vienreiz vai divreiz dienā, lietošanas biežums atkarīgs no efektivitātes un panesamības.

Dismenoreja: pa 1 ilgstošās darbības tabletei vienreiz dienā, sāk lietot, kad parādās spazmas vai asiņošana, turpina tik ilgi, kamēr saglabājas simptomi.

Pediatriskā populācija: Metindol ilgstošās darbības tabletes nav piemērotas lietošanai bērniem, jo nav pietiekamu datu par drošību lietošanas laikā.

Gados vecāki pacienti: tā kā šajā indometacīna lietotāju vecuma grupā nevēlamās blakusparādības novēro biežāk, jāievēro īpaša piesardzība un jāizvēlas mazākā efektīvā deva. Ārstēšanas laikā pacienti jānovēro, lai izvairītos no asiņošanas kuņģa-zarnu traktā.

Uzmanību: lai samazinātu kuņģa - zarnu trakta kairinājuma risku, zāles vienmēr jālieto kopā ar ēdienu vai pienu. Ārstēšanu ieteicams uzsākt ar mazāko devu, ko nepieciešamības gadījumā palielina. Zāļu nevēlamo blakusiedarbību var mazināt, lietojot mazāko efektīvo devu iespējami īsāku laiku, kāds nepieciešams simptomu kontrolei (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Ja deva ir izlaista, tā jālieto, cik ātri vien iespējams. Tomēr, ja nākamās lietošanas laiks ir ļoti tuvu, aizmirstā deva jāizlaiž. Nedrīkst lietot dubultu devu, lai aizvietotu aizmirsto devu.

Pacientiem ar nieru darbības traucējumiem: lai izvairītos no zāļu uzkrāšanās organismā, ieteicams samazināt indometacīna devu.

Pacientiem ar aknu darbības traucējumiem: devas pielāgošana nav nepieciešama.

4.3. Kontrindikācijas

- Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu un/vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām, acetilsalicilskābi vai kādu citu nesteroīdo pretiekaisuma līdzekli
- Astmas lēkme, nātrene vai iesnas pēc nesteroīdo pretiekaisuma līdzekļu vai acetilsalicilskābes lietošanas pagātnē
- Angioneirotiskā tūska
- Vienlaicīga citu nesteroīdo pretiekaisuma līdzekļu, tostarp arī ciklooksigenāzes 2 selektīvo inhibitoru, lietošana (palielina nevēlamo blakusparādību attīstības risku)
- Smaga aknu, nieru vai sirds mazspēja (skatīt 4.4. apakšpunktu)
- Akūta vai recidivējoša kuņģa vai divpadsmitpirkstu zarnas čūla
- Deguna polipi
- Kuņģa un zarnu trakta asiņošana vai perforacija anamnēzē, kas saistīta ar NPL terapiju.
- Aktīva peptiska čūla/hemorāgija vai minētie traucējumi anamnēzē (divas vai vairākas pierādītas čūlas vai asiņošanas epizodes).
- Grūtniecības trešais trimestris.

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Nevēlamās kuņģa un zarnu trakta blakusparādības var mazināt, lietojot zāles kopā ar ēdienu, pienu vai līdzekļiem, kas neitralizē kuņģa skābi. Ar indometacīnu ārstēti pacienti, rūpīgi jānovēro, lai konstatētu jebkuras pazīmes, kas liecinātu par paaugstinātu jutību pret zālēm.

Īpaša piesardzība jāievēro, ja zāles tiek lietotas gados vecākiem pacientiem, kuriem nevēlamo blakusparādību attīstību novēro biežāk nekā gados jaunākiem (skatīt 4.2. apakšpunktu). Zāles piesardzīgi jālieto pacientiem ar asinsreces traucējumiem, psihiskiem traucējumiem, epilepsiju vai Parkinsonisma slimību, jo tās var izraisīt šo slimību pasliktināšanos.

Piesardzība jāievēro šīs zāles lietojot pacientiem ar nieru, sirds vai aknu darbības traucējumiem, hipertensiju, sirds mazspēju vai predispozīciju uz šķidruma aizturi organismā, jo indometacīns, tāpat kā citi pretiekaisuma līdzekļi, var izraisīt nieru darbības pasliktināšanos un šķidruma aizturi organismā (skatīt 4.8. apakšpunktu). Šādiem pacientiem būtu jālieto iespējami mazākā zāļu deva un jākontrolē nieru darbība. Pacientiem ar pavājinātu asins plūsmu nierēs, kad prostaglandīniem ir liela nozīme, lai saglabātu nieru perfūziju, nesteroīdo pretiekaisuma līdzekļu (NPL) lietošana var iztraisīt nieru funkciju dekompensāciju (parasti pēc NPL pārtraukšanas nieru darbība atgriežas iepriekšējā stāvoklī). Vislielākais šādas reakcijas attīstības risks ir pacientiem ar nieru vai aknu darbības traucējumiem, cukura diabētu, vecāka gadagājuma, ar ekstracelulārā tilpuma deficītu, sastrēguma sirds mazspēju, sepsi vai vienlaicīgas jebkuru nefrotoksisku zāļu lietošanas laikā. Zāles jālieto piesardzīgi un jākontrolē nieru darbība visiem pacientiem ar pavājinātu nieru darbību.

Jāievēro piesardzība lietojot Metindol pacientiem ar bronhiālo astmu vēsturē, jo nesteroīdie pretiekaisuma līdzekļi šādiem pacientiem var izraisīt bronhu spazmas.

Kuņģa un zarnu trakta asiņošana, čūla un perforācija: ziņojumi par kuņģa un zarnu trakta asiņošanu, čūlu vai perforāciju (arī ar letālu iznākumu) ir saņemti saistībā ar visiem

nesteroīdiem pretiekaisuma līdzekļiem jebkurā ārstēšanas laikā. Ziņojumi liecina, ka minētās nevēlamās blakusparādības var rasties neatkarīgi no nesteroīdo pretiekaisuma līdzekļu lietošanas ilguma. Par nevēlamu blakusparādību rašanos var vēstīt brīdinājuma simptomi, bet tādi var arī nebūt, kā arī nevēlamās blakusparādības var rasties pacientiem, kuriem anamnēzē kuņģa-zarnu trakta traucējumi nav bijuši. Ja pacientam, tiek diagnosticēta kuņģa un zarnu trakta asiņošana vai čūla, zāļu lietošana nekavējoties jāpārtrauc. Pacientiem (īpaši vecāka gadagājuma), kuriem anamnēzē diagnosticēti kuņģa un zarnu trakta traucējumi, jāiesaka ziņot par ikvienu neparastu abdominālu simptomu (īpaši kuņģa un zarnu trakta asiņošanu), it īpaši ārstēšanās sākumā.
Piesardzība jāievēro zāles lietojot pacientiem ar iepriekš esošiem sigmoīdiem bojājumiem (kā piemēram, ar divertikulu, karcinomu), čūlainu kolītu vai Krona slimību (vai šo stāvokļu attīstības laikā), jo indometacīns var izraisīt šo stāvokļu pasliktināšanos.

Pacientiem, kuri ilgstoši lieto indometacīnu, radzenē var veidoties nogulsnējumi un attīstīties tīklenes bojājumi. Līdz ar to šādiem pacientiem jāveic periodiskas oftalmoloģiskās pārbaudes. Pacientiem ar reimatoīdo artrītu izmaiņas acīs var būt saistītas ar pamatslimību vai arī ar indometacīna lietošana, tādēļ periodiski oftalmoloģiskie izmeklējumi šai pacientu grupai ir īpaši nozīmīgi. Ja oftalmoloģiskajos izmeklējumos noteiktās izmaiņas acīs saistītas ar indometacīna lietošanu, zāļu lietošana jāpārtrauc.

Piesardzība jāievēro pacientiem vienlaicīgi lietojot Metindol kopā ar citām zālēm, kas var nelabvēlīgi ietekmēt kuņģa- zarnu traktu vai palielināt asiņošanas attīstības risku, kā piemēram: kortikosteroīdiem, antikoagulantiem (varfarīnu) vai antiagregantiem (acetilsalicilskābe).
Regulāri ieteicams pārbaudīt ar Metinol ārstētu pacientu vispārējo stāvokli, lai nodrošinātu iespējami agrīnu nevēlamas ietekmes atklāšanu uz asins ainu (anēmija), aknu darbību vai kuņģa- zarnu trakta darbību ilgstošas lietošanas laikā.

Jāņem vērā, ka indometacīns (tāpat kā citi nesteroīdie pretiekaisuma līdzekļi) var maskēt infekcijas simptomus un pazīmes. Iesaka ievērot piesardzību, ja indometacīnu lieto pacients, kuram vienlaikus ir kāda infekcijas slimība. Piesardzība jāievēro arī tad, ja pacientiem indometacīna lietošanas laikā tiek ievadītas dzīvas vakcīnas.

Lietošanas laikā jāievēro piesardzība un jāpatur prātā, ka ir paaugstināts asiņošanas attīstības risks (it īpaši pacientiem, kuriem šis risks palielināts arī citu iemeslu dēļ), jo indometacīns nomāc trombocītu agregāciju. Trombocītu agregācijas nomākums parasti izzūd 24 stundu laikā pēc indometacīna lietošanas pārtraukšanas.

Piesardzība jāievēro pēc-operācijas pacientiem, jo šādiem pacientiem ir pagarināts asiņošanas laiks (lai gan tas var būt arī normas robežās).

Pacientiem ar koagulācijas traucējumiem zāles jālieto piesardzīgi, jo tās var pastiprināt šos traucējumus.

Indometacīna lietošana varētu ietekmēt auglību sievietēm un tā lietošana nav ieteicama sievietēm, kuras plāno grūtniecību. Sievietēm, kurām ir grūtības ar grūtniecības iestāšanos vai kuras tiek izmeklētas neauglības noteikšanai, būtu jāapsver indometacīna lietošanas pārtraukšana.

Zāļu nevēlamo blakusiedarbību var mazināt, lietojot mazāko efektīvo devu, kas nepieciešama simptomu kontrolei, iespējami īsāku laiku (skatīt 4.2. apakšpunktu).
Gados vecākiem pacientiem nesteroīdo pretiekaisuma līdzekļu lietošana biežāk izraisa nevēlamas blakusparādības, īpaši kuņģa un zarnu trakta asiņošanu un perforāciju, kas var radīt letālu iznākumu (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Indometacīns var izraisīt ulcerāciju jebkurā kuņģa un zarnu trakta daļā (zarnu čūlas var komplicēties ar kuņga-zarnu trakta asiņošanu, perforāciju un retos gadījumos - kuņģa-zarnu trakta lūmena stenozi vai obstrukciju). Retos gadījumos čūlainā kolīta vai Krona slimības pacientiem, kas lieto indometacīnu, var pastiprināties sāpes vēderā.

Kuņģa un zarnu trakta asiņošanas, čūlas vai perforācijas risks ir lielāks, lietojot lielāku nesteroīdo pretiekaisuma līdzekļu devu. Lielāks minēto nevēlamo blakusparādību risks ir arī tiem pacientiem, kuriem anamnēzē bijusi čūla, īpaši ar komplikācijām - asiņošanu vai perforāciju (skatīt 4.3. apakšpunktā), kā arī gados vecākiem pacientiem. Šiem pacientiem terapija jāsāk ar iespējami mazāku nesteroīdo pretiekaisuma līdzekļa devu. Šajos, kā arī gadījumos, kad tiek lietots aspirīns mazās devās vai citas zāles ar paaugstinātu kuņģa-zarnu trakta nevēlamo blakusparādību risku, rūpīgi jāapsver nepieciešamība nesteroīdos pretiekaisuma līdzekļus kombinēt ar gastroprotektoriem, piemēram, mizoprostolu vai protonu sūkņa inhibitoriem (skatīt turpmāk un 4.5. apakšpunktā).

Pacientiem, kas lieto indometacīnu, var novērot paaugstinātas jutības reakcijas, kā nieze, nātrene, mezglainā eritēma, vaskulīts, ādas izsitumi un matu izkrišana. Retos gadījumos novērots akūts respiratorisks distress (elpas trūkums, astma).

Pacientiem ar aknu darbības traucējumiem (novēroti reti dzeltes gadījumi), nieru darbības traucējumiem (paaugstinās indometacīna uzkrāšanās risks organismā) un gados veciem cilvēkiem (paaugstināts nevēlamo blakusparādību risks) zāles jālieto uzmanīgi.

Tā kā indometacīns eliminējas galvenokārt caur nierēm, lai izvairītos no zāļu uzkrāšanās organismā, pacientiem ar nieru darbības traucējumiem jālieto zemāka deva.

Sirds-asinsvadu sistēmas un galvas smadzeņu asinsrites traucējumi
Jāievēro piesardzība un atbilstoša uzraudzība, lietojot indometacīnu pacientiem, kuriem diagnosticēta hipertensija un/vai viegla vai vidēji smaga sastrēguma sirds mazspēja, šķīdruma aizture un tūska, jo ārstēšana ar nesteroīdajiem pretiekaisuma līdzekļiem ir saistīta ar šķidruma aizturi organismā un tūsku.

Kā liecina klīniskie pētījumi un epidemioloģiskie dati, dažu NPL lietošana (īpaši lielas devas un ilgstoši) var būt saistīta ar nedaudz palielinātu arteriālās trombozes (piemēram, miokarda infarkta vai insulta) attīstības risku. Nav pietiekamu datu, lai izslēgtu šādu indometacīna izraisītā riska iespējamību.
Pacientiem ar nekontrolētu hipertensiju, sastrēguma sirds mazspēju, sirds išēmisko slimību, perifēro artēriju bojājumiem un/ vai cerebrovaskulāru slimību indometacīna lietošanu var uzsākt pēc rūpīgas izvērtēšanas. Līdzīga izvērtēšana būtu jāveic pirms ilgtermiņa ārstēšanas uzsākšanas pacientiem ar sirds un asinsvadu slimību attīstības riska faktoriem (piemēram, hipertensija, hiperlipidēmija, cukura diabēts, smēķēšana).

Pacientiem ar sistēmisko sarkano vilkēdi un jauktu saistaudu slimību var būt palielināts aseptiska meningīta attīstības risks (skatīt 4.8. apakšpunktu).
Ieteicams izvairīties no divu vai vairāku nesteroīdo pretiekaisuma līdzekļu, arī ciklooksigenāzes – 2 selektīvo inhibitoru vienlaicīgas lietošanas.

Lai agrīni atklātu iespējamas nevēlamās zāļu blakusparādības (kā anēmija, nieru un aknu darbības traucējumi), pacientiem, kuri lieto indometacīnu, jākontrolē asinsaina, nieru un aknu darbība.

Ļoti retos gadījumos saņemti ziņojumi par nopietnām ādas reakcijām (dažas no tām bija letālas), ieskaitot eksfoliatīvu dermatītu, Stīvensa-Džonsona sindromu un toksisku epidermālu nekrolīzi, kas saistītas ar nesteroīdo pretiekaisuma līdzekļu lietošanu (skatīti 4.8. apakšpunktu). Lielāks nevēlamu blakusparādību risks ir terapijas sākumā: vairumā gadījumu

ārstēšanas pirmajā mēnesī. Metindol lietošana jāpārtrauc, tiklīdz rodas izsitumi, gļotādas bojājumi vai jebkuras citas paaugstinātas jutības pazīmes.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Nesteroīdie pretiekaisuma līdzekļi – jāizvairās no vienlaicīgas divu vai vairāku NPL lietošanas paaugstināta nelabvēlīgo blakusparādību attīstības riska dēļ.
Acetilsalicilskābe un acetilsalicilskābes atvasinājumi – nav ieteicams to lietot vienlaikus ar indometacīnu, jo šāda kombinācija nepalielina terapeitisko efektu, bet paaugstina nevēlamo kuņģa un zarnu trakta blakusparādību risku. Vēl vairāk, acetilsalcilskābe var samazināt indometacīna līmeni asinīs.
Antibakteriālie līdzekļi – NPL var palielināt krampju attīstības risku pacientiem, kuri vienlaicīgi lieto 4-hinolonus. Pacientiem, kuri ārstēti ar ciprofloksacīnu, var attīstīties ādas reakcijas un neirotoksicitāte.
Pretvīrusu līdzekļi – vienlaicīga zalcitabīna un indometacīna lietošana var izmainīt šo zāļu farmakodinamiku. Vienlaicīga zidovudīna un indometacīna lietošana paaugstina hematoloģiskās toksicitātes attīstības risku. Indometacīna toksicitātes attīstības risks palielinās vienlaicīgas lietošanas laikā ar ritonavīru.
Citotoksiskie līdzekļi – piesardzība jāievēro vienlaicīgi lietojot ciklofosfamīdu ar indometacīnu, jo iespējama akūta ūdens intoksikācijas attīstīšanās. Indometacīns var samazināt metotreksāta tubulāro sekrēciju, paaugstinot tā toksicitāti. Tāpēc, lietojot vienlaikus indometacīnu un metotreksātu, jāievēro piesardzība.
Antidepresanti (selektīvie serotonīna atpakaļsaistīšanas inhibitori) – paaugstināts asiņošanu risks vienlaicīgas lietošanas laikā ar indometacīnu.
Pretdiabēta līdzekļi – NPL var pastiprināt sulfonilurīnvielas atvasinājumu iedarbību. Atsevišķos gadījumos vienlaicīga indometacīna lietošana kopā ar metformīnu var izraisīt metabolo acidozi.
Pretepilepsijas līdzekļi – iespējams NPL var pastiprināt fenitoīna iedarbību.
Antipsihotiskie līdzekļi – vienlaicīga indometacīna un haloperidola lietošana var palielināt miegainību.
Antikoagulanti – NPL var pastiprināt antikoagulantu, piemēram, varfarīna iedarbību (skatīt 4.4. apakšpunktā).
Antitrombocītu līdzekļi – ar klopidogrelu ārstētiem pacientiem paaugstināts asiņošanu risks. Indometacīns var kavēt trombocītu agregāciju (iedarbība pazūd 24 stundu laikā pēc lietošanas pārtraukšanas) un pagarināt asiņošanas laiku (šī iedarbība var būt vairāk izteikta pacientiem ar jau esošiem asinsreces traucējumiem).
Probenecīds - samazina indometacīna ekskrēciju, līdz ar to paaugstinot tā koncentrāciju plazmā. Pacientiem, kuri lieto probenecīdu, indometacīna devu jāpalielina pakāpeniski un ievērojot piesardzību.
Antihipertensīvie līdzekļi – indometacīns (daļēji inhibējot prostaglandīnu sintēzi) var ievērojami samazināt bēta blokatoru antihipertensīvo iedarbību. Pacientiem, kuri saņem AKE inhibitorus var attīstīties hiperkaliēmija. Jāievēro piesardzība, ja indometacīns tiek nozīmēts pacientiem, kuri vienlaicīgi lieto alfa- adrenerģiskos blokatorus, bēta- adrenoreceptoru blokatorus, AKE inhibitorus, angiotensīna 2-receptoru antagonistus, hidralazīnu vai nifedipīnu. Pēc indometacīna pievienošanas hipertensijas pacienta ārstēšanas shēmai, atkārtoti jāizvērtē antihipertensīvo līdzekļu efektivitāte.
Diurētiskie līdzekļi – NPL var samazināt visu veidu diurētisko līdzekļu iedarbību. Indometacīns var samazināt tiazīda diurētisko un antihipertensīvo iedarbību un bloķēt furosemīda iedarbību, izraisot renīna aktivitātes palielināšanos plazmā. Diurētiskie līdzekļi palielina nefrotoksicitātes attīstības risku NPL lietošanas laikā.
Sirds glikozīdi – NPL var palielināt sirds glikozīdu koncentrāciju asins serumā, samazināt glomerulārās filtrācijas ātrumu un veicināt sirds mazspēju.
Ciklosporīns – NPL var palielināt ciklosporīna izraisīto toksicitāti (iespējams samazinot renālā prostaciklīna sintēzi). Pacientiem, kuri jau lieto ciklosporīnu, NPL būtu jālieto piesardzīgi, kontrolējot nieru darbību.

Kortikosteroīdi - palielina kuņģa un zarnu trakta čūlas vai asiņošanas risku. Vienlaicīga lietošana kopā ar indometacīnu, ļauj samazināt to devas. Devu samazināšana jāveic piesardzīgi, ārsta uzraudzībā.
Litija sāļi – indometacīns kā prostaglandīnu sintēzes inhibitors var paaugstināt litija līmeni plazmā un samazināt litija renālo klīrensu pacientiem ar līdzsvara litija koncentrāciju plazmā. Ja nepieciešama vienlaicīga šo abu līdzekļu lietošana, litija koncentrācija plazmā būtu jākontrolē biežāk.
Triamterēns – vienlaicīga lietošana kopā ar indometacīnu var izraisīt atgriezeniskas nieru mazspējas attīstību, līdz ar to jāizvairās no vienlaicīgas šo līdzekļu lietošanas.
Diflunisāls - lietojot vienlaikus ar indometacīnu, var būtiski paaugstināties (apmēram par trešdaļu) zāļu līmenis plazmā, izraisot kuņģa un zarnu trakta asiņošanu (dažreiz letālu), tāpēc jāizvairās no šo zāļu lietošanas vienlaikus.
Takrolīms – lietojot vienlaicīgi kopā ar indometacīnu, paaugstinās nefrotoksicitātes attīstības risks.
Tiludronskābe – indometacīns var palielināt bifosfonātu biopieejamību.
Benzodiazepīni – diazepāmu lietojot vienlaicīgi ar indometacīnu palielinās reiboņu attīstības risks.
Desmopresīns – indometacīns palielina desmopresīna iedarbību, vienlaicīgas lietošanas laikā.
Mifepristons – 8-12 dienas pēc mifepristona lietošanas jāizvairās lietot NPL.
Muskuļu relaksanti – indometacīns var samazināt baklofena izdalīšanos tādējādi palielinot tā toksicitātes attīstības risku.
Muromonabs-CD3 – vienlaicīgas lietošanas laikā ar indometacīnu, palielināts psihozes un encefalopātijas attīstības risks.
Vazodilatatori – palielināts asiņošanu attīstības risks, vienlaicīgas lietošanas gadījumā kopā ar NPL.

Zāļu ietekme uz laboratorijas testu rezultātiem:
Indometacīns var ietekmēt laboratorisko testu rezultātu šādā veidā:

- var paaugstināt viena vai vairāku aknu enzīmu, kā sārmainās fosfatāzes, laktāta dehidrogenāzes, aminotransferāzes (klīniskajos pētījumos novērots būtiski palielināts AlAT un AsAT mazāk kā 1% pacientu, kuri saņem NPL) aktivitāti asins serumā – ja šādas novirzes no normas saglabājas vai pastiprinās to intensitāte, kā arī tad, ja vienlaikus parādās sistēmiskas iedarbības simptomi (kā eozinofīlija un izsitumi) vai simptomi, kas liecina par aknu darbības traucējumiem, terapija jāpārtrauc,
- izraisa viltus negatīvus deksametazona supresijas testa rezultātus (uzmanīgi un piesardzīgi jāinterpretē šī testa rezultāti pacientam, kurš saņem indometacīnu).
- var paaugstināt kālija līmeni plazmā,
- var paaugstināt glikozes līmeni urīnā.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Drošība, lietojot grūtniecības laikā: **C kategorija.**
Nav pietiekamu datu par indometacīna lietošanu grūtniecības laikā. Pētījumi ar dzīvniekiem pierāda tā reproduktīvo toksicitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu). Potenciālais risks cilvēkam nav zināms.
Pētījumos ar žurkām un pelēm konstatēja, ka indometacīna lietošana devā 4 mg/kg dienā grūsnām mātītēm izraisīja ķermeņa svara samazināšanos jaundzimušajiem un aizkavētu augļa osifikāciju. Citā pētījumā, grūsnām peļu mātītēm ievadot indometacīnu devā 5 – 15 mg/kg dienā, konstatēja, ka zāles pastiprina augļa malformācijas un fetālas rezorbcijas rādītājus. Tāpēc šīs zāles nav ieteicams lietot grūtniecības laikā. Pirmo divu grūtniecības trimestru laikā zāles drīkst lietot tikai tajos gadījumos, kad, pēc ārsta domām, gaidāmais ieguvums mātei attaisno iespējamo risku auglim. Pēdējā grūtniecības trimestrī šīs zāles lietot nedrīkst (skatīt 4.3. apakšpunktu).
Zāles nedrīkst lietot zīdīšanas laikā, jo tās var nokļūt krūts pienā un kaitīgi iedarboties uz

jaundzimušo.

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Metindol būtiski ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Ārstēšanās laikā ar indometacīnu, pacientiem var rasties reibonis, miegainība, nogurums un redzes traucējumi, līdz ar to jāizvairās vadīt transportlīdzekļus un apkalpot iekārtas un veikt darbības, kurām nepieciešamas pilnvērtīgas psihofizikālās spējas.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Nevēlamo blakusparādību biežums nav zināms (nevar tikt noteikts pēc pieejamiem datiem):

Kuņģa un zarnu trakta traucējumi: slikta dūša, anoreksija, vemšana, gastrīts, sāpes pakrūtē, vēdera sāpes, aizcietējums, caureja, meteorisms, stomatīts, čūlas jebkurā kuņģa- zarnu trakta daļā (kas var pat izraisīt stenozi vai kuņģa- zarnu trakta nosprostojumu), asiņošana no S veida zarnas (pat bez konstatētas čūlas vai divertikula) vai jau esošo S veida zarnas bojājumu perforācija (kā piemēram, divertikuls vai vēzis), izteiktas vēdera sāpes vai slimības paasināšanās pacientiem ar čūlaino kolītu vai Krona slimību (vai šīs slimības attīstība) un lokālu ileītu, kuņģa un/ vai divpadsmitpirkstu zarnas čūlas, kuņģa- zarnu trakta perforācija vai asiņošana (dažkārt letāla), jo īpaši gados vecākiem cilvēkiem. Ja tiek konstatēta asiņošana kuņģa- zarnu traktā, Metindol lietošana jāpārtrauc.
Kuņģa- zarnu trakta traucējumus var novērst lietojot indometacīnu kopā ar pārtiku, pienu vai antacīdiem līdzekļiem.
Aknu un/ vai žults izvades sistēmas traucējumi: holestāze, dzelte un hepatīts (dažkārt ar letālu iznākumu).
Nervu sistēmas traucējumi: galvassāpes, reibonis, apreibums (galvassāpes var novērst, uzsākot ārstēšanu ar mazāko devu un tad pakāpeniski to palielinot) - šie simptomi parasti izzūd turpinot terapiju vai samazinot devu, bet, ja galvassāpes saglabājas, neraugoties uz devas samazināšanu, tad zāļu lietošana būtu jāpārtrauc; aseptisks meningīts (īpaši pacientiem ar autoimūnu slimību, piemēram, sistēmisko sarkano vilkēdi vai jauktu saistaudu slimību) ar tādiem simptomiem kā stīvs
kakls, galvassāpes, slikta dūša, vemšana, drudzis vai dezorientācija (skatīt 4.4. apakšpunktu); vertigo, dizartrija, ģībonis, koma, smadzeņu tūska, nervozitāte, apjukums, miegainība, krampji, parestēzija, perifēra neiropātija, neapzinātas kustības,
Epilepsijas paasināšanās, parkinsonisms (šie efekti visbiežāk izzūd ārstēšanas laikā, taču dažkārt ir nepieciešams pārtraukt ārstēšanu).
Psihiskie traucējumi: apjukums, bezmiegs, depersonalizācija, halucinācijas, depresija, trauksme, uzbudinājums, citi psihiski traucējumi (šīs blakusparādības visbiežāk ir pārejošas un izzūd ārstēšanās laikā, tomēr dažreiz ir nepieciešams pārtraukt ārstēšanu).
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā: nogurums, vājums, sāpes krūtīs, pārmērīga svīšana, tūskas.
Sirds funkcijas traucējumi: tahikardija, aritmija, sirdsklauves, sirds mazspēja.
Asinsvadu sistēmas traucējumi: hipertensija, hipotensija, pietvīkums, angīts.
Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi: hematūrija, proteīnūrija, intersticiāls nefrīts, nefrotiskais sindroms un nieru mazspēja, nieru darbības pasliktināšanās pacientiem ar nieru, sirds un / vai aknu darbības traucējumiem.
Ādas un zemādas audu bojājumi: nieze, nātrene, angioneirotiskā tūska, fotosensitivitāte, mezglainā eritēma, izsitumi, eksfoliatīvs dermatīts, Stīvensa-Džonsona sindroms, *erythema multiforme*,toksiska epidermas nekrolīze, matu izkrišana, psoriāzes paasinājums.
Ausu un labirinta bojājumi: troksnis ausīs, dzirdes traucējumi, kurlums.
Acu bojājumi: redzes miglošanās, redzes nerva iekaisums, redzes dubultošanās, orbitālās un periorbitāla sāpes. Dažiem reimatoīdā artrīta pacientiem pēc ilgstošas indometacīna terapijas konstatēti izgulsnējumi radzenē un tīklenes vai makulas bojājumi (tomēr, līdzīgas pazīmes ir novērotas arī pacientiem, kas nelietoja iepriekš minētās zāles - skatīt 4.4. apakšpunktu).

Imūnās sistēmas traucējumi: nespecifiskas alerģiskas reakcijas un anafilakse, palielināta elpošanas trakta reaktivitāte, kā piemēram astma, astmas paasināšanās, bronhu spazmas un elpas trūkums, ādas reakcijas, tostarp dažādu veidu izsitumi, nieze, nātrene, purpura, angioneirotiskā tūska, eksfoliatīvas un bulozas dermatozes (ieskaitot *erythema multiforme* un epidermāla nekrolīze).
Izmeklējumi: paaugstināts urīnvielas līmenis asinīs, glikozūrija, aknu enzīmu līmeņa paaugstināšanās.
Vielmaiņas un uztures traucējumi: hiperglikēmija, hiperkaliēmija.
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības: plaušu eozinofīlija, asiņošana no deguna, bronhu spazmas pacientiem, kuriem anamnēzē ir bronhiālā astma vai citas alerģiskas slimības.
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi: trombocitopēnija, leikopēnija, neitropēnija, aplastiskā un hemolītiskā anēmija, agranulocitoze, kaulu smadzeņu nomākums, diseminēta intravazālā koagulācija un ar to saistītas petēhijas, ekhimozes un purpura. Dažiem pacientiem var attīstīties sekundāra anēmija pēc kuņģa-zarnu trakta asiņošanas (atklātas vai slēptas).
Reproduktīvās sistēmas traucējumi un krūts slimības: asiņošana no dzimumorgānu sistēmas, izmaiņas krūtīs (palielināšanās, jutīgums, ginekomastija).
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi: muskuļu vājums un paātrināta skrimšļu deģenerācija.

Ja parādās blakusparādības, būtu jāapsver devas samazināšana vai zāļu lietošanas pārtraukšana un , nepieciešamības gadījumā, atbilstošas terapijas ieviešana.

Bieži, lai izvairītos no kuņģa-zarnu trakta traucējumiem, zāles lieto kopā ar pārtiku vai pienu (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Ir ziņots par hipertensiju un sirds mazspēju ziņots saistībā ar NPL lietošanu.
Klīniskie pētījumi un epidemioloģiskie dati liecina, ka dažu NPL lietošana (īpaši lielās devās un ilgstoši) var būt saistīta ar nedaudz palielinātu arteriālas trombotisku gadījumu attīstību (piemēram, miokarda infarkta vai insulta) (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām
Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvumu/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādām iespējamām nevēlamām blakusparādībām Zāļu valsts aģentūrai, Jersikas ielā 15, Rīgā, LV 1003. Tīmekļa vietne: www.zva.gov.lv

4.9. Pārdozēšana

Pēc pārmērīgas zāļu devas ieņemšanas var novērot sliktu dūšu, vemšanu, sāpes vēderā, kuņģa- zarnu trakta asiņošana, retāk caureja, reibonis, galvassāpes, dezorientācija, uzbudinājums, koma, miegainība, troksnis ausīs, ģībonis un reizēm krampji.
Pārdozēšanas terapija sastāv no dzīvībai svarīgu funkciju nodrošināšanas un simptomātiskas terapijas. Ja pēc zāļu ieņemšanas pagājusi mazāk kā stunda, var ieņemt aktivēto ogli. Pieaugušajiem jāapsver kuņģa skalošana kā alternatīva. Jānodrošina atbilstoša urīna izdalīšanās. Jāveic nieru un aknu darbības kontroli. Pacients jānovēro vismaz 4 stundas pēc potenciāli bīstamā indometacīna daudzuma ieņemšanas. Ja novēro biežas un/ vai ilgstošas krampju lēkmes, jālieto diazepāms.

Jāizraisa vemšana, jāskalo kuņģis un jāuzsāk simptomātiska terapija. Ja nepieciešams, pacients jāhospitalizē. Dažas dienas pacients rūpīgi jāuzrauga, jo var parādīties kuņģa un zaru trakta čūlas un asiņošana. Lietderīgi nozīmēt zāles, kas neitralizē kuņģa skābi.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: nesteroīdie pretiekaisuma un pretreimatisma līdzekļi, ATĶ kods: M01AB01.
Indometacīns pieder nesteroīdo pretiekaisuma līdzekļu grupai. Bez spēcīgās pretiekaisuma iedarbības tam piemīt arī analgētiska un mazāk izteikta antipirētiska iedarbība. Tā darbības mehānisms nav līdz galam skaidrs. Uzskata, ka darbības mehānisma pamatā ir ciklooksigenāzes aktivitātes inhibīcija, kā rezultātā tiek kavēta tromboksāna un prostaglandīnu sintēzes cikliskā peroksīda veidošanās beigu stadija. Šis mehānisms ir iesaistīts iekaisuma procesa attīstībā, sāpju sajūtu un termoregulācijas procesos. Sāpes un ķermeņa temperatūra, tāpat kā tūskas intensitāte un audu jutīgums, samazinās apgriezti proporcionāli tam, kā samazinās iekaisuma reakcija.

Pacientiem ar reimatoīdo artrītu indometacīns samazina procesā iesaistīto locītavu skaitu, rīta stīvumu, palielina locītavu kustīgumu un distanci, ko pacients var noiet bez sāpēm.

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Lietojot perorāli, indometacīns ātri uzsūcas no kuņģa un zarnu trakta. Zāļu biopieejamība ir 100%. Ar plazmas proteīniem saistās vairāk par 90% zāļu vielas. Neliels absorbētā indometacīna daudzums nokļūst smadzenēs, krūts pienā un locītavu šķidrumā. Neliels zāļu daudzums šķērso placentāro barjeru.

Indometacīns metabolizējas aknās. Galvenie metabolīti, demetilācijas un debenzilēšanas produkti, asins plazmā saglabājas nekonjugētā formā. Apmēram 60% neizmainītā un metabolītu veidā izdalās ar urīnu. Izkārnījumos izdalās apmēram 33% ieņemtās devas (tikai 1,5% nemetabolizēta indometacīna veidā).

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Kancerogēnēze
Pētījumos ar žurkām un pelēm indometacīnu lietoja devās līdz 1,5 mg/kg dienā 62 – 88 nedēļas un, attiecīgi, 73 – 100 nedēļas. Kancerogēnisku iedarbību nekonstatēja.

Mutagēnēze
Vairākos testos (ieskaitot Eimsa testu) zālēm nav konstatēta mutagēniska aktivitāte.

Ietekme uz grūtniecību
Indometacīns šķērso placentu.
Pētījumos ar žurkām un pelēm indometacīns devā 4 mg/kg dienā grūsnām mātītēm izraisīja samazinātu jaundzimušā svaru un aizkavēja augļa osifikāciju. Citā pētījumā grūsnas peles saņēma indometacīnu devā 5 – 15 mg/kg dienā; zāles palielināja augļa malformācijas un rezorbcijas rādītājus.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Kartupeļu ciete, mikrokristāliskā celuloze, *Eudragit RSPO,* talks, magnija stearāts.

6.2. Nesaderība

Indometacīns ir nestabils sārmainā vidē. To nedrīkst ordinēt vienlaikus ar neitralizējošiem

līdzekļiem un šķīdumiem ar augstu pH.

6.3. Uzglabāšanas laiks

5 gadi

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt temperatūrā līdz 25ºC. Uzglabāt oriģinālā iepakojumā.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Iepakojumā 25 vai 50 tabletes.
PVC/ Alumīnija folijas blisteri, 25 tabletes blisterī, 1 vai 2 blisteri kartona kastē.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

Nav īpašu prasību.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

Viatris Healthcare Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
DUBLIN
Īrija

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

96-0372

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS /PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

26.09.1996. / 27.11.2008.

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

03/2023