

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Indocid retard 75 mg Kapseln

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Eine Retardkapsel enthält 75 mg Indometacin, davon 25 mg zur sofortigen Resorption und 50 mg in verzögerter Form.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: 93,5 mg Saccharose pro Kapsel.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Retardkapseln

Der Oberteil der Kapsel ist hellgelb und der Unterteil ist durchsichtig.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Indocid ist angezeigt zur Behandlung aktivierter Stadien von Erkrankungen wie

- rheumatoider Arthritis, Spondylitis ankylosans (Morbus Bechterew),
- Arthrosen
- Gicht (Ausnahme: akuter Gichtanfall siehe Abschnitt 4.2)
- rheumatische Erkrankungen der Weichteile wie Bursitis, Tendinitis, Synovitis, Tendovaginitis, Periarthritis der Schulter
- schmerzhaften Schwellungen oder Entzündungen nach Verletzungen
- Schmerzen und Symptome der Dysmenorrhoe

Indocid wird angewendet bei Erwachsenen.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Das Auftreten unerwünschter Wirkungen kann durch die Anwendung der niedrigst wirksamen Dosis über den kürzesten Zeitraum, der für die Erreichung der Beschwerdefreiheit notwendig ist, minimiert werden.

Erwachsene

Bei chronischen rheumatischen Erkrankungen lässt sich mit niedrigen Dosen zu Therapiebeginn, die bei Bedarf allmählich gesteigert werden können, sowie durch Beibehaltung der Medikation über einen genügend langen Zeitraum ein maximaler Behandlungseffekt mit einem Minimum an unerwünschten Nebenwirkungen erzielen.

Die Dosierung richtet sich nach der Schwere der Erkrankung und dem Zustand des Patienten. Die empfohlene Tagesdosis für Indocid retard beträgt 150 mg, aufgeteilt auf zwei Einzeldosen. Bei Patienten mit anhaltendem

Nachtschmerz und/oder morgendlicher Steifigkeit kann eine einzelne Dosis vor dem Schlafengehen Erleichterung bringen.

Aufgrund der verzögerten Freisetzung sind Indocid retard 75 mg Kapseln zur Behandlung des akuten Gichtanfalls nicht geeignet. In diesem Fall steht eine schnellfreisetzende Formulierung des Wirkstoffs Indometacin zur Verfügung.

Bei der primären Dysmenorrhoe beträgt die empfohlene Tagesdosis 75 mg, die beginnend mit dem Einsetzen der Krämpfe oder Blutung eingenommen wird. Die Therapie soll solange fortgeführt werden, wie die Beschwerden gewöhnlich anhalten.

Die primäre Dysmenorrhoe kann alternativ auch mit der schnellfreisetzenden Formulierung desselben Wirkstoffs behandelt werden, wobei die Tagesdosis von 75 mg als Gesamtdosis oder aufgeteilt auf mehrere Einzeldosen verabreicht wird.

Eine Indocid-Tagesdosis von 200 mg sollte nicht überschritten werden.

Dosierung bei Nieren- und Leberfunktionsstörungen sowie älteren Patienten

Diese Patienten sind sorgfältig zu überwachen und es kann eine niedrigere Dosis erforderlich sein (siehe Abschnitt 4.4).

Kinder und Jugendliche

Die Wirksamkeit und Unbedenklichkeit von Indocid retard 75 mg Kapseln wurde bei Kindern und Jugendlichen nicht untersucht. Daher wird die Anwendung bei Patienten unter 18 Jahren nicht empfohlen.

Für Kinder und Jugendliche mit juveniler Polyarthrititis steht eine schnellfreisetzende Formulierung zur Verfügung.

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

Die Kapseln sind zu oder nach einer Mahlzeit unzerkaut, mit ausreichend Flüssigkeit einzunehmen, um das Risiko für gastrointestinale Beschwerden zu minimieren.

Es sollte immer der kürzeste Zeitraum gewählt werden, der für die Erreichung der Beschwerdefreiheit erforderlich ist.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- Patienten mit Asthmaanfällen, Urtikaria oder Rhinitis auf Acetylsalicylsäure oder andere entzündungshemmende Substanzen in der Anamnese
- Gastrointestinale Blutung oder Perforation in der Anamnese, bedingt durch vorangegangene NSAR-Therapie
- aktive oder wiederkehrende peptische Ulzera/Blutungen (zwei oder mehr Episoden nachgewiesener Ulzeration oder Blutung)
- zerebrovaskuläre oder andere aktive Blutungen sowie ungeklärte Blutbildungs- und Gerinnungsstörungen
- schwere Herzinsuffizienz
- Behandlung perioperativer Schmerzen im Zuge einer Koronararterien-Bypass-Operation (CABG)
- Schwangerschaft und Stillzeit

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Die Anwendung von Indometacin zusammen mit anderen nichtsteroidalen Antiphlogistika, einschließlich COX-2 Hemmern, muss vermieden werden.

Das Auftreten von Nebenwirkungen kann durch die Anwendung der niedrigsten effektiven Dosis über den kürzesten Zeitraum, der für die Erreichung der Beschwerdefreiheit notwendig ist, minimiert werden.

Kardiovaskuläre und cerebrovaskuläre Effekte

Eine angemessene Überwachung und Beratung von Patienten mit Hypertonie und/oder leichter bis mittelschwerer dekompensierter Herzinsuffizienz in der Anamnese sind erforderlich, da über Flüssigkeitseinlagerungen und Ödeme in Verbindung mit NSAR-Therapie berichtet wurden.

Klinische Studien und epidemiologische Daten legen nahe, dass die Anwendung von einigen NSARs, insbesondere bei hoher Dosierung und im Rahmen einer Langzeitbehandlung, möglicherweise mit einem geringfügig erhöhten Risiko von arteriellen thrombotischen Ereignissen (z. B.: Myokardinfarkt oder Schlaganfall) verbunden ist. Es sind zu wenige Daten vorhanden, um dieses Risiko für Indometacin auszuschließen.

Patienten mit schwer einstellbarer Hypertonie, dekompensierter Herzinsuffizienz, bestehender ischämischer Herzerkrankung, peripherer arterieller Gefäßerkrankung und/oder cerebrovaskulärer Erkrankung sollten erst nach sorgfältiger Abwägung mit Indometacin behandelt werden.

Vergleichbare Abwägungen sollten auch vor Initiierung einer länger dauernden Behandlung von Patienten mit Risikofaktoren für kardiovaskuläre Ereignisse (z. B. Hypertonie, Hyperlipidämie, Diabetes mellitus, Rauchen) vorgenommen werden.

Hypertonie

NSAR, einschließlich Indocid, können zum Auftreten einer Hypertonie oder einer Verschlechterung einer bestehenden Hypertonie führen, wobei es in beiden Fällen zu einem verstärkten Auftreten von zerebrovaskulären Ereignissen kommen kann. Patienten, die Thiazide oder Schleifendiuretika einnehmen, können ein herabgesetztes Ansprechen auf diese Therapien haben, wenn sie NSAR einnehmen. NSAR, einschließlich Indocid, sollten mit Vorsicht bei Patienten mit Bluthochdruck eingesetzt werden. Der Blutdruck sollte während der Anfangsphase der NSAR-Behandlung und im Verlauf der Therapie engmaschig überwacht werden.

Ältere Patienten

Nehmen ältere Patienten nichtsteroidale Antiphlogistika, besteht bei diesen Patienten ein erhöhtes Risiko für das Auftreten von Nebenwirkungen, insbesondere für gastrointestinale Blutungen oder Perforationen, die tödlich verlaufen können (siehe Abschnitt 4.2).

Kinder

Für Kinder und Jugendliche mit juveniler Polyarthrit steht eine schnellfreisetzende Formulierung zur Verfügung.

Gastrointestinale Effekte

Über gastrointestinale Blutungen, Ulzerationen sowie Perforationen, die tödlich verlaufen können, wurde bei allen nichtsteroidalen Antiphlogistika berichtet, die, unabhängig davon, ob in der Anamnese bereits schwere gastrointestinale Nebenwirkungen beobachtet wurden oder nicht, jederzeit während der Behandlung, mit und ohne Vorwarnung auftreten können.

Das Risiko für gastrointestinale Blutungen, Ulzerationen und Perforationen erhöht sich mit steigender NSAR-Dosis bzw. ist höher bei Patienten mit Ulkus in der Anamnese, insbesondere mit Komplikationen wie Blutungen oder Perforation bzw. bei älteren Patienten. Bei diesen Patienten muss die Behandlung in der niedrigst möglichen Dosierung begonnen werden. Für diese Patienten soll außerdem eine Kombinationsbehandlung mit protektiven Substanzen (z. B. Misoprostol oder Protonenpumpenhemmer) in Betracht gezogen werden sowie für Patienten, die gleichzeitig mit niedrig dosierter Acetylsalicylsäure oder

mit anderen Substanzen, die möglicherweise das Risiko für gastrointestinale Nebenwirkungen erhöhen, behandelt werden (siehe unten und Abschnitt 4.5).

Patienten mit gastrointestinaler Toxizität in der Anamnese, insbesondere ältere Patienten, sollten über jedes abdominale Symptom (insbesondere gastrointestinale Blutungen) umgehend berichten, vor allem zu Beginn der Therapie.

Besondere Vorsicht ist bei Patienten geboten, die gleichzeitig andere Arzneimittel einnehmen, die das Risiko für Ulzerationen oder Blutungen erhöhen können, wie orale Kortikosteroide, Antikoagulanzen (wie Warfarin), selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer oder Plättchenaggregationshemmer wie z. B. Acetylsalicylsäure (siehe Abschnitt 4.5).

Treten gastrointestinale Blutungen oder Ulzerationen bei Patienten, die Indometacin einnehmen auf, ist die Behandlung abubrechen.

Nichtsteroidale Antiphlogistika sind Patienten mit gastrointestinalen Erkrankungen in der Anamnese (wie ulzerative Colitis, Morbus Crohn) mit Vorsicht zu verschreiben, da sich diese Erkrankungen verschlechtern können (siehe Abschnitt 4.8).

Selten wurden intestinale Ulzera mit Stenose und Obstruktion in Zusammenhang gebracht.

Gastrointestinale Blutungen ohne nachweisbare Ulkusbildung und Perforation vorbestehender Läsionen im Sigmoid (Divertikel, Karzinom etc.) traten auf. Über das Auftreten von verstärkten Bauchschmerzen bei Patienten mit Colitis ulerosa oder über die Entwicklung einer Colitis ulerosa und regionaler Ileitis wurde berichtet.

Als Folge einer offensichtlichen oder okkulten gastrointestinalen Blutung kann sich bei manchen Patienten sekundär eine Anämie manifestieren.

Eingeschränkte Leberfunktion

Patienten mit Symptomen oder Anzeichen einer Leberdysfunktion bzw. Patienten mit abnormalen Leberfunktionswerten sollten unter einer Therapie mit Indometacin hinsichtlich Anzeichen einer Verschlechterung der Leberfunktion beobachtet werden.

Falls die Leberfunktionswerte weiterhin von der Norm abweichen oder sich verschlechtern, klinische Symptome einer Lebererkrankung oder systemische Manifestationen zeigen (Eosinophilie, Hautausschlag, usw.), soll die Therapie abgebrochen werden.

Eingeschränkte Nierenfunktion

Wie mit anderen nichtsteroidalen Antiphlogistika wurde während einer Langzeittherapie über das Auftreten einer interstitiellen Nephritis mit Hämaturie, Proteinurie und gelegentlich über nephrotisches Syndrom berichtet.

Bei Patienten mit verminderter Nierendurchblutung, bei denen die renalen Prostaglandine eine wichtige Rolle in der Aufrechterhaltung der renalen Perfusion spielen, kann die Verabreichung nichtsteroidaler Antiphlogistika eine renale Dekompensation auslösen. Patienten mit Nieren- oder Leberfunktionsstörungen, Diabetes mellitus, fortgeschrittenem Alter, vermindertem extrazellulären Volumen, Herzinsuffizienz, Sepsis oder gleichzeitige Behandlung mit einer nephrotoxisch wirkenden Substanz haben das größte Risiko einer solchen Reaktion.

Nichtsteroidale Antiphlogistika sollen bei Patienten mit verminderter "renal Reserve" nur mit Vorsicht und unter Überwachung der Nierenfunktion verabreicht werden. Das Absetzen der nichtsteroidalen Antiphlogistika führt gewöhnlich zu einem Zustand, der jenem vor der Therapie entspricht.

Es wurde über das Auftreten erhöhter Serumkaliumkonzentrationen, einschließlich Hyperkaliämie auch bei Patienten ohne Nierenfunktionseinschränkung berichtet. Bei Patienten mit normaler Nierenfunktion wurde diese Wirkung einem hyporeninämischen Hypoaldosteronismus zugeordnet).

Da Indometacin primär über die Nieren ausgeschieden wird, sollten Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion sorgfältig beobachtet werden; eine niedrigere Tagesdosis sollte verwendet werden, um eine ausgeprägte Kumulation des Medikamentes zu vermeiden.

Patienten mit atopischen Krankheiten

Bei Patienten die an Heuschnupfen, Nasenpolypen oder chronisch obstruktiven Atemwegserkrankungen leiden, sowie bei Patienten, die auf bestimmte Stoffe allergisch reagieren, ist eine besonders sorgfältige ärztliche Überwachung erforderlich, da für sie ein erhöhtes Risiko für das Auftreten allergischer Reaktionen besteht. Diese können sich äußern als Asthmaanfälle (sog. Analgetika-Asthma), Quincke-Ödem oder Urtikaria.

Sonstige Wirkungen

Wie auch andere nichtsteroidale Antiphlogistika, kann Indometacin die üblichen Symptome einer Infektionskrankheit maskieren.

Dieser Aspekt soll beachtet werden, um eine Verzögerung einer adäquaten Behandlung der Infektion zu vermeiden. Bei Patienten mit bestehender, aber kontrollierter Infektion sollte Indometacin mit Vorsicht eingesetzt werden.

Verschwommenes Sehen kann ein bedeutendes Symptom sein und verpflichtet zu einer sorgfältigen ophthalmologischen Untersuchung. Ablagerungen in der Cornea sowie Veränderungen der Retina und Makula wurden bei einigen Patienten unter Langzeitbehandlung mit Indometacin beobachtet. Ähnliche Augenveränderungen wurden jedoch auch bei manchen Patienten mit chronischer Polyarthritits beobachtet, die kein Indometacin einnahmen. Sollten solche Veränderungen auftreten, ist es ratsam, die Behandlung abubrechen.

Eine ophthalmologische Untersuchung in periodischen Intervallen ist bei Patienten unter Langzeitbehandlung wünschenswert, da diese Veränderungen auch symptomlos sein können.

Wie andere nichtsteroidale Antirheumatika, kann Indometacin die Thrombozytenaggregation hemmen. Dieser Effekt ist von kürzerer Dauer als nach Acetylsalicylsäure und ist gewöhnlich 24 Stunden nach Absetzen von Indometacin verschwunden. Bei gesunden Probanden wurde über eine Verlängerung der Blutungszeit (jedoch innerhalb des Normbereichs) berichtet. Da diese Wirkung bei Patienten mit Blutgerinnungsstörungen verstärkt sein kann, sollte Indometacin bei diesen Patienten mit Vorsicht angewendet werden.

Kopfschmerz, gelegentlich begleitet von Schwindel oder Benommenheit, kann zu Beginn der Behandlung mit Indometacin auftreten. Obwohl diese Nebenwirkungen nur selten ein Absetzen der Behandlung erfordern, sollte die Therapie mit Indometacin abgebrochen werden, falls die Kopfschmerzen trotz Dosisreduktion persistieren.

Indometacin scheint in manchen Fällen vorbestehende psychische Störungen, Epilepsie und Parkinsonismus zu verschlimmern und sollte bei diesen Patienten mit Vorsicht eingesetzt werden.

Eine Anwendung bei Patienten mit Störungen des Porphyrinstoffwechsels (z.B. akute intermittierende Porphyrie) oder systemischem Lupus erythematodes (SLE) sowie Mischekollagenosen sollte nur nach strenger Abwägung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses erfolgen.

Über schwere, manchmal tödlich verlaufende Hautreaktionen, einschließlich exfoliativer Dermatitis, Stevens-Johnson-Syndrom und toxischer epidermaler Nekrolyse, wurde im Zusammenhang mit der Anwendung von nichtsteroidalen Antiphlogistika sehr selten berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Es scheint, dass Patienten das höchste Risiko für diese Reaktionen eher zu Beginn der Behandlung haben, da in der Mehrzahl der Fälle solche Reaktionen innerhalb des ersten Monats der Behandlung auftraten. Indocid ist beim ersten Auftreten von Exanthem, Schleimhautläsionen oder bei jedem anderen Anzeichen von Überempfindlichkeit abzusetzen.

Laboruntersuchungen

Über falsch-negative Ergebnisse beim Dexamethason-Suppressions-Test (DST) wurde bei mit Indometacin behandelten Patienten berichtet. Deshalb sollten die Ergebnisse des DST bei diesen Patienten mit Vorsicht interpretiert werden.

Bei Langzeittherapie sollten in angemessenen Abständen Blutbildkontrollen, Leberfunktionstests sowie Hämokulttests durchgeführt werden.

Warnhinweis Saccharose:

Patienten mit der seltenen hereditären Fructose- / Galactose- Intoleranz, einer Glucose-Galactose Malabsorption oder einer Sucrase-Isomaltase- Insuffizienz sollten dieses Arzneimittel nicht anwenden.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Acetylsalicylsäure, Diflunisal, andere nicht-steroidale Antiphlogistika

Die Anwendung von Indometacin in Verbindung mit Acetylsalicylsäure oder anderen Salizylaten wird nicht empfohlen. Kontrollierte klinische Studien haben gezeigt, dass die kombinierte Anwendung von Indocid und Acetylsalicylsäure keine bessere therapeutische Wirkung zeigt als die alleinige Anwendung von Indocid. Überdies war in einer dieser Studien die Häufigkeit gastrointestinaler Nebenwirkungen bei kombinierter Anwendung signifikant höher. In einer Studie mit Probanden, die über einen längeren Zeitraum zusätzlich zu Indometacin täglich Acetylsalicylsäure einnahmen, sanken die Blutspiegel von Indometacin um etwa 20 %.

Indometacin und Diflunisal sollen nicht gleichzeitig verabreicht werden, da die kombinierte Anwendung von Indometacin und Diflunisal mit letal verlaufenden gastrointestinalen Blutungen in Zusammenhang gebracht wurde.

Bei gleichzeitiger Einnahme von Indometacin und Diflunisal werden die Plasmaspiegel von Indometacin um ungefähr 30-35 % erhöht und gleichzeitig die renale Clearance von Indometacin und seiner Konjugate vermindert.

Die gleichzeitige Verabreichung von Indocid und anderen nichtsteroidalen Antiphlogistika wird nicht empfohlen, da die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten gastrointestinaler Nebenwirkungen erhöht ist, während die Wirksamkeit nicht oder nur wenig ansteigt.

Kortikosteroide

Die gleichzeitige Einnahme kann das Risiko für gastrointestinale Ulzerationen oder Blutungen erhöhen (siehe Abschnitt 4.4)

Antikoagulanzen

Die Wirkung von Antikoagulanzen kann durch nichtsteroidale Antiphlogistika verstärkt werden. (siehe Abschnitt 4.4).

Probenecid

Bei gleichzeitiger Einnahme von Probenecid können die Plasmaspiegel von Indometacin erhöht werden.

Cyclosporin

Die gleichzeitige Verabreichung nichtsteroidaler Antiphlogistika und Cyclosporin wurde mit einem Anstieg der cyclosporinbedingten Toxizität in Zusammenhang gebracht, vermutlich aufgrund einer verminderten renalen Prostaglandinsynthese. Nichtsteroidale Antiphlogistika sollten nur mit Vorsicht an Patienten verabreicht werden, die Cyclosporin einnehmen und die Nierenfunktion soll sorgfältig überwacht werden.

Lithium

Die gleichzeitige Gabe von Indometacin und Lithium kann zu einer Erhöhung der Serum-Lithiumspiegel führen; deshalb soll auf Anzeichen einer Lithiumintoxikation sorgfältig geachtet werden. Zusätzlich sollten die Serumkonzentrationen von Lithium häufiger kontrolliert werden.

Diuretika und Antihypertensiva

Die gleichzeitige Verabreichung von Indocid und einigen Antihypertensiva führte zu einer Abschwächung der akuten antihypertensiven Wirkung, der zumindest teilweise auf die Prostaglandinsynthesehemmung von Indometacin zurückzuführen ist.

Deshalb soll Indocid nur mit entsprechender Vorsicht zusätzlich zu folgenden antihypertensiven Therapien gegeben werden: Alpha-Blocker (wie z.B. Prazosin), ACE-Hemmer (wie z.B. Captopril), Angiotensin II-Antagonisten, Betablocker, Diuretika oder Hydralazin.

Bei manchen Patienten kann durch Indometacin die diuretische, natriuretische und antihypertensive Wirkung der Schleifen- und Thiaziddiuretika, sowie der kaliumsparenden Diuretika vermindert sein. Deshalb sollte der Patient bei gleichzeitiger Verabreichung von Indometacin und Diuretika sorgfältig in Hinblick auf die erwünschte diuretische Wirkung beobachtet werden.

Bei einigen Patienten mit beeinträchtigter Nierenfunktion kann die gemeinsame Verabreichung eines NSAR und eines ACE-Hemmers oder Angiotensin II-Antagonisten zu einer weiteren Verschlechterung der Nierenfunktion führen, einschließlich akutem Nierenversagen, das üblicherweise reversibel ist.

Indocid reduziert die basale Plasminogenaktivität (PRA) sowie jene Erhöhungen der PRA, die durch Furosemid-Verabreichung hervorgerufen werden, oder eine Salz- oder Volumendepletion. Das sollte bei der Erhebung der Plasminogenaktivität bei Hochdruckpatienten in Betracht gezogen werden.

Es wurde über das Auftreten eines reversiblen akuten Nierenversagens bei 2 von 4 gesunden Probanden berichtet, denen Triamteren zusätzlich zu Indometacin verabreicht wurde. Indometacin und Triamteren sollen nicht gemeinsam verabreicht werden.

Indometacin und kaliumsparende Diuretika wurden mit einem Anstieg der Serumkaliumspiegel in Zusammenhang gebracht.

Digoxin

Bei gleichzeitiger Verabreichung von Indometacin und Digoxin wurde über einen Anstieg der Serumkonzentration und Verlängerung der Halbwertszeit von Digoxin berichtet. Deshalb sollen bei gleichzeitiger Verabreichung von Indometacin und Digoxin die Serumspiegel von Digoxin engmaschig überwacht werden.

Phenylpropanolamin

Über hypertensive Krisen wurde bei alleiniger Verabreichung von Phenylpropanolamin berichtet und selten auch bei gemeinsamer Verabreichung mit Indometacin. Dieser additive Effekt ist wahrscheinlich zumindest teilweise durch die Prostaglandinsynthesehemmung von Indometacin bedingt. Indometacin und Phenylpropanolamin sollten daher nur mit entsprechender Vorsicht gemeinsam verabreicht werden.

Methotrexat

Indometacin sollte Patienten, die gleichzeitig mit Methotrexat behandelt werden, mit Vorsicht verabreicht werden. Es wurde berichtet, daß Indometacin die tubuläre Sekretion von Methotrexat vermindert und dessen Toxizität erhöht.

Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer

Die gleichzeitige Einnahme mit Indometacin erhöht das Risiko für gastrointestinale Blutungen (siehe Abschnitt 4.4).

Phenytoin

Der Phenytoinspiegel wird erhöht.

Thrombozytenaggregationshemmer

Die gleichzeitige Einnahme mit Indometacin erhöht das Risiko für gastrointestinale Blutungen (siehe Abschnitt 4.4).

Sulfonylharnstoffe

Vereinzelt wurde über eine Beeinflussung des Blutzuckerspiegels (Verstärkung der hypoglykämischen Wirkung) nach Gabe von Indometacin berichtet, die eine Anpassung der antidiabetischen Medikation erforderte. Daher wird bei gleichzeitiger Einnahme vorsichtshalber eine Kontrolle der Blutzuckerwerte empfohlen.

Alkohol

Bei Anwendung von NSAR können durch gleichzeitigen Genuss von Alkohol, wirkstoffbedingte Nebenwirkungen, insbesondere solche, die den Gastrointestinaltrakt oder das zentrale Nervensystem betreffen, verstärkt werden.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Eine Hemmung der Prostaglandinsynthese kann die Schwangerschaft und/oder die Entwicklung des Ungeborenen negativ beeinflussen. Zu den bekannten Wirkungen von Indometacin und anderen Arzneimitteln dieser Klasse auf den Fötus während der Schwangerschaft gehören: Konstriktion des pränatalen Ductus arteriosus, Tricuspidalinsuffizienz und pulmonale Hypertonie; Nichtverschließen des Ductus arteriosus postnatal, das auf medizinische Behandlung möglicherweise nicht anspricht; degenerative myokardiale Veränderungen, Fehlfunktion der Thrombozyten mit daraus resultierenden Blutungen, intrakranieller Blutung, renale Dysfunktion oder Versagen, Nierenverletzung/Dysgenese, wodurch es zu längerem oder dauerhaftem Nierenversagen kommen kann, Oligohydramnie, gastrointestinale Blutung oder Perforation und erhöhtes Risiko einer nekrotisierenden Enterocolitis.

Die Anwendung von Indocid während der Schwangerschaft ist daher kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Stillzeit

Ist eine Anwendung von Indometacin während der Stillzeit erforderlich, muss abgestillt werden.

Fertilität

Die Anwendung von Indometacin kann, wie die Anwendung anderer Arzneimittel, die die Cyclooxygenase-/Prostaglandinsynthese hemmen, die weibliche Fertilität beeinträchtigen und wird daher bei Frauen, die schwanger werden möchten, nicht empfohlen.

Bei Frauen, die Schwierigkeiten haben schwanger zu werden oder bei denen Untersuchungen zur Infertilität durchgeführt werden, sollte das Absetzen von Indometacin in Betracht gezogen werden.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Indometacin kann die Reaktionsfähigkeit beeinträchtigen. Dies sollte beim Lenken von Kraftfahrzeugen und Bedienen von Maschinen berücksichtigt werden (siehe Abschnitt 4.8).

4.8 Nebenwirkungen

Im Zusammenhang mit einer NSAR-Behandlung wurde über Ödeme, Hypertonie und Herzinsuffizienz berichtet.

Am häufigsten wurden gastrointestinale Nebenwirkungen beobachtet. Es können peptisches Ulkus, Perforation oder gastrointestinale Blutungen auftreten, die manchmal vor allem bei älteren Patienten tödlich verlaufen können (siehe Abschnitt 4.4). Nach der Einnahme wurde auch über Übelkeit, Erbrechen, Durchfall, Flatulenz, Verstopfung, Verdauungsstörungen, abdominale Schmerzen, Hämatemesis, blutiger Stuhl, ulzerative Stomatitis, Verschlechterung von Colitis oder Morbus Crohn berichtet (siehe Abschnitt 4.4). Selten wurde auch eine Gastritis beobachtet.

Klinische Studien und epidemiologische Daten legen nahe, dass die Anwendung von einigen nicht-steroidalen Antiphlogistika, insbesondere in hoher Dosierung und im Rahmen einer Langzeitbehandlung möglicherweise mit einem geringfügig erhöhten Risiko für arterielle thrombotische Ereignisse (z. B. Myokardinfarkt oder Schlaganfall) verbunden ist.

Es wurde über folgende Nebenwirkungen berichtet, wobei die Häufigkeiten nach folgenden Kriterien definiert wurden:

Sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1000$), sehr selten ($< 1/10.000$), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Sehr selten Leukopenie, Agranulozytose Petechien oder Ekchymosen, Purpura, aplastische und hämolytische Anämie, Thrombozytopenie, Verbrauchskoagulopathie

Erkrankungen des Immunsystems

Selten Überempfindlichkeitsreaktionen mit Symptomen wie Pruritus, Urtikaria, Angiitis, Erythema nodosum, Exantheme, akute Atembeschwerden, rascher Blutdruckabfall, schock-ähnlicher Zustand, akute Anaphylaxie, Angioödem, plötzliche Atemnot, Asthma, Lungenödem

Psychiatrische Erkrankungen

Häufig Depression
Selten psychische Störungen (wie Entpersönlichung), psychotische Zustände, Verwirrheitszustände

Störungen des Nervensystems

Sehr häufig Kopfschmerzen, Schwindel, Benommenheit
Häufig Müdigkeit (einschl. Unwohlsein und Teilnahmslosigkeit)
Selten Beklemmungen, Synkopen, Schläfrigkeit, Parästhesien, Dysarthrie, periphere Neuropathie, Schlaflosigkeit, Verschlechterung von Epilepsie oder Parkinson, unwillkürliche Muskelzuckungen, Muskelschwäche, Konvulsionen, Koma

Diese Reaktionen sind meist vorübergehend und verschwinden häufig im weiteren Verlauf der Therapie oder nach Verringerung der Dosis. Der Schweregrad kann jedoch gelegentlich ein Absetzen der Therapie erfordern.

Augenerkrankungen

Selten verschwommenes Sehen, Diplopie, orbitale und periorbitale Schmerzen
Sehr selten Ablagerungen in der Kornea, krankhafte Veränderungen der Retina und Makula (vor allem bei Patienten mit rheumatoider Arthritis und während einer Langzeit-Behandlung)

Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths

Gelegentlich Tinnitus, Hörstörungen
Selten Hörverlust

Herzerkrankungen

Selten Tachykardie, Arrhythmie, Herzklopfen, Herzinsuffizienz, Brustschmerzen

Gefäßkrankungen

Selten Hypertonie, Hypotonie

Leber und Gallenerkrankungen

Selten Hepatitis und Ikterus (in Einzelfällen mit tödlichem Ausgang)

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Häufig Übelkeit, Appetitlosigkeit, Erbrechen, Oberbauchschmerzen, Bauchschmerzen, Obstipation, Diarrhoe
Gelegentlich gastrointestinale Blutungen und Bauchschmerzen (vor allem bei Patienten mit bestehender Colitis ulcerosa), Blutungen des Colon sigmoideum (okkult oder aus einem Divertikel), Perforation bestehender Läsionen im Colon sigmoideum (Divertikel, Karzinom), Stomatitis, ulzeröse Stomatitis, Gastritis, Flatulenz
Selten Magen-Darmulzera in Verbindung mit Stenose und Obstruktion, einzelne oder mehrfache Ulzerationen von Ösophagus, Magen, Duodenum, Dünndarm und Dickarm (einschließlich Perforation und Blutung), in Einzelfällen mit letalem Ausgang
Nicht bekannt Pankreatitis

Erkrankungen der Nieren und Harnwege

Gelegentlich	Ödeme
Selten	Hämaturie
Sehr selten	Proteinurie, nephrotisches Syndrom, interstitielle Nephritis, Niereninsuffizienz (einschließlich Nierenversagen)

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Gelegentlich	Haarausfall
Sehr selten	Dermatitis exfoliativa, Stevens-Johnson-Syndrom, Erythema multiforme, toxische epidermale Nekrolyse

Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse

Selten	vaginale Blutungen, Veränderungen der Brust (einschließlich Brustvergrößerung, Berührungsempfindlichkeit, Gynäkomastie)
--------	---

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Selten	Hitzewallungen, vermehrtes Schwitzen, Nasenbluten, ulzeröse Stomatitis
--------	--

Untersuchungen

Selten	Hyperkaliämie, Hyperglykämie, Glukosurie, Anstieg von BUN
--------	---

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das nationale Meldesystem anzuzeigen:

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen
Traisengasse 5
1200 WIEN
ÖSTERREICH
Fax: + 43 (0) 50 555 36207
Website: <http://www.basg.gv.at/>

4.9 Überdosierung

Symptome

Bei Überdosierung können folgende Symptome beobachtet werden: Übelkeit, Erbrechen, intensive Kopfschmerzen, Schwindel, Verwirrtheit, Desorientierung oder Lethargie. Es ist auch über Parästhesien, Taubheitsgefühl und Konvulsionen berichtet worden.

Behandlung

Die Behandlung ist symptomatisch und unterstützend. Falls die Einnahme kürzlich erfolgte, kann gegebenenfalls der Magen umgehend entleert werden. Anschließend kann Aktivkohle verabreicht werden. Je nach Zustand des Patienten kann eine intensive medizinische Beobachtung oder Betreuung notwendig sein. Der Patient soll über mehrere Tage überwacht werden, da unter Indometacin über gastrointestinale Ulzerationen und Blutungen berichtet wurde.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Nicht-steroidale Antiphlogistika und Antirheumatika; Essigsäure-Derivate und verwandte Substanzen; Indometacin

ATC-Code: M01AB01

Indometacin ist *in-vitro* ein potenter Prostaglandinsynthesehemmer. Prostaglandine sind als Entzündungsmediatoren bekannt und da Indometacin die Prostaglandinsynthese hemmt, dürfte der Wirkungsmechanismus auf eine Verringerung der Prostaglandinkonzentration im peripheren Gewebe beruhen.

Indometacin ist ein hochwirksames nichtsteroidales Antiphlogistikum mit ausgeprägten analgetischen, antiphlogistischen und antipyretischen Eigenschaften. Indometacin ist zur symptomatischen Therapie aktiver Stadien bei chronischer Polyarthritis, Morbus Bechterew und Arthrosen geeignet.

Indometacin zeigt eine Abnahme der Schwellung, Rötung, Empfindlichkeit und Fiebersenkung; beim akuten Gichtanfall eine wirksame Schmerzlinderung.

Infolge der prostaglandinhemmenden Wirkung hat sich Indometacin auch bei der Behandlung von Schmerzen und anderen in Zusammenhang mit primärer Dysmenorrhoe auftretenden Symptomen bewährt.

Indometacin behandelt nicht die Ursache der Erkrankung sondern beseitigt nur deren Symptome.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Der Wirkstoff Indometacin wird bei Erwachsenen nach oraler Gabe vollständig aus dem Gastrointestinaltrakt resorbiert. Die systemische Bioverfügbarkeit liegt bei 100 %.

Indocid retard Kapseln wurden so entwickelt, dass 25 mg sofort freigesetzt werden und die restlichen 50 mg über 12 Stunden (90 % der Dosis sind nach 12 Stunden resorbiert). Die initialen Plasmaspiegel der 75 mg Retardform sind mit denen nach Einnahme einer Einzeldosis von 25 mg der schnellfreisetzenden Form vergleichbar.

Maximale Plasmakonzentrationen nach Einnahme einer Einzeldosis von 25 mg der schnellfreisetzenden Form werden nach 2 Stunden erreicht. Gemessen über einen Zeitraum von 24 Stunden war der zeitliche Verlauf der Resorption sowie die kumulierte Indometacin-Menge einer einzelnen Retard-Kapsel vergleichbar jenen nach 3 Dosen 25 mg, eingenommen in Intervallen von 4-6 Stunden. Durch die Retardierung unterliegen die Plasmaspiegel geringeren Schwankungen.

Verteilung

Indometacin wird zu etwa 99% an Eiweiß gebunden und verteilt sich in Synovialflüssigkeit und ZNS.

Biotransformation

Indometacin wird in der Leber teilweise direkt, teilweise in Form seiner dort entstehenden Metabolite glukuronidiert. Indometacin und seine Metabolite unterliegen einem enterohepatischen Kreislauf.

Elimination

Die terminale Eliminationshalbwertszeit liegt zwischen 2,6 und 11,2 Stunden bei Erwachsenen.

Indometacin und seine Metaboliten werden hauptsächlich über den Urin ausgeschieden und nur im geringen Maß über die Faeces.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

In chronischen Toxizitätsstudien bei verschiedenen Tierspezies traten, wie bei anderen nichtsteroidalen Antiphlogistika, als toxische Wirkung vorwiegend Ulzerationen im Gastrointestinaltrakt auf.

Verschiedene *in-vitro*- und *in vivo*-Untersuchungen zeigten keine mutagene Wirkung. In Langzeitstudien an Ratten und Mäusen wurden keine Hinweise auf ein tumorerzeugendes Potential gefunden.

Das embryotoxische Potential von Indometacin wurde an 3 Tierarten (Ratte, Maus, Kaninchen) untersucht. Fruchttod und Wachstumsretardierung traten bei Dosen im maternal-toxischen Bereich auf. Missbildungen wurden nicht beobachtet.

Indometacin hatte in Studien mit Mäusen und Ratten (2 Generationen) keine Wirkung auf die Fertilität.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Kapselinhalt:

Saccharose

Hypromellose

Maisstärke

mikrokristalline Cellulose

Polyvinylacetat-Crotonsäure-Copolymer

Magnesiumstearat

Indigotin (E 132)

Kapselhülle:

Gelatine

Titandioxid (E 171)

Eisenoxid gelb (E 172)

Drucktinte:

Schellackglasur

Eisenoxid schwarz (E 172)

Propylenglykol

Ammoniumhydroxid

Kaliumhydroxid (alternativ)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

PVC/Aluminium-Blisterpackung mit 30 oder 50 Retardkapseln.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

H.A.C. Pharma

Péricentre II; 43, avenue de la Côte de Nacre

14000 Caen

Frankreich

8. ZULASSUNGSNUMMER

Z.Nr.:16.728

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 30. April 1980

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 26. Juli 2013

10. STAND DER INFORMATION

10.2022

REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

Rezept- und apothekenpflichtig.