


<b>Indometacine Aurobindo 25 en 50 mg, capsules</b>	<b>RVG 21813, 21814</b>	 <b>AUROBINDO</b>
<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information		
<b>1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken</b>		Rev.nr. 2210      Pag. 1 van 11

## 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Indometacine Aurobindo 25 mg en 50 mg, capsules

## 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Indometacine Aurobindo 25 mg en 50 mg bevatten per capsule 25 mg resp. 50 mg indometacine.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## 3. FARMACEUTISCHE VORM

Capsules.

## 4. KLINISCHE GEGEVENS

### 4.1 Therapeutische indicaties

Indometacine Aurobindo 25 mg en 50 mg is bedoeld voor de behandeling van actieve stadia van:

- reumatoïde artritis,
- artrosis deformans, waaronder coxartrose,
- artritis urica (acute jichtaanval),
- matige tot ernstige juveniele reumatoïde artritis,
- spondylosis ankylopoiëtica.

Tevens kan het worden toegepast bij:

- acute en chronische lumbago,
- niet-bacteriële ontsteking, pijn en zwelling na orthopedische operatieve verrichtingen, repositie en immobilisatie bij fracturen en ontwrichtingen,
- pijn bij primaire dysmenorroe, als de klachten ernstig genoeg zijn om het gebruik van een prostaglandine-synthetaseremmer te rechtvaardigen,
- acute aandoeningen van het bewegingsapparaat, zoals bursitis, tendinitis, synovitis, tenosynovitis.


### 4.2 Dosering en wijze van toediening

Indien gebruik gemaakt wordt van de laagste effectieve dosering, gedurende een zo kort mogelijke periode die nodig is om de symptomen te bestrijden, kunnen bijwerkingen tot een minimum beperkt blijven (zie rubriek 4.4).

#### Dosering bij volwassenen

De onderhoudsdosering is 50-200 mg per dag in verdeelde doses en dient aan de individuele reactie en tolerantie van de patiënt te worden aangepast.

Een oplaaddosis van indometacine is niet nodig. Bij chronische reumatische aandoeningen is het raadzaam de therapie met lage doses te beginnen en deze zo nodig geleidelijk te verhogen en voldoende lang te behandelen, bij voorkeur tot 1 maand, waardoor maximale resultaten en minimale bijwerkingen verkregen worden.

<b>Indometacine Aurobindo 25 en 50 mg, capsules</b>	<b>RVG 21813, 21814</b>	
<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information		
<b>1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken</b>		Rev.nr. 2210      Pag. 2 van 11

Wanneer sprake is van ernstige nachtpijn en/of ochtendstijfheid, kan indometacine in een dosering van maximaal 100 mg ante noctem gegeven worden. Het is zelden nodig hoger te doseren dan 200 mg per dag.

#### Primaire dysmenorroe

De aanbevolen dosering is 75 mg per dag in één of meerdere doses. De therapie dient gestart te worden bij het optreden van de krampen of de bloeding en dient te worden voortgezet zolang de symptomen aanhouden.

#### Artritis urica acuta

De aanbevolen dosering is 150-200 mg per dag. Men dient de patiënt te behandelen totdat zowel de objectieve als de subjectieve symptomen verdwenen zijn.

#### **Dosering bij kinderen**

Indometacine Aurobindo 25 mg en 50 mg is niet geschikt voor toepassing bij kinderen jonger dan 16 jaar (of lichter dan 50 kg).

#### Juvenile reumatoïde artritis

Bij kinderen vanaf 16 jaar (of lichter dan 50 kg) bedraagt de begindosering 1 mg/kg lichaamsgewicht per dag, verdeeld over 2 of 3 doses. Op geleide van het effect kan deze dosering geleidelijk worden verhoogd tot maximaal 2 mg/kg lichaamsgewicht per dag. Bij verbetering dient de dosering verlaagd te worden tot de laagst mogelijke effectieve dosering of dient de medicatie gestaakt te worden.

#### **Wijze van toediening**

De capsules dienen bij voorkeur met wat voedsel, melk of een antacidum te worden ingenomen om de kans op maag-darmstoornissen te minimaliseren.

#### **4.3 Contra-indicaties**


- overgevoeligheid voor indometacine of één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen,
- derde trimester van de zwangerschap,
- acute astma-aanvallen, urticaria of rhinitis door acetylsalicylzuur of andere prostaglandine-synthetaseremmers in de anamnese,
- gastro-intestinale bloeding of perforatie in de anamnese, gerelateerd aan eerdere behandeling met NSAIDs,
- actieve of voorgeschiedenis van recidiverende ulceraties of bloedingen van het maagdarmkanaal (twee of meer duidelijke episodes van bewezen ulceraties of bloedingen),
- maagdarmbloedingen of andere bloedingen zoals cerebrovasculaire bloedingen.
- Ernstig hartfalen.

#### **4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

Het gelijktijdig gebruik van indometacine met andere NSAIDs, inclusief selectieve COX-2 remmers dient te worden vermeden.

Indien gebruik gemaakt wordt van de laagste effectieve dosering, gedurende een zo kort mogelijke periode die nodig is om de symptomen te bestrijden, kunnen bijwerkingen tot een minimum beperkt blijven. (zie rubriek 4.2, en gastro-intestinale en cardiovasculaire risico's hieronder).

#### Ouderen:

<b>Indometacine Aurobindo 25 en 50 mg, capsules</b>	<b>RVG 21813, 21814</b>	 <b>AUROBINDO</b>
<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information		
<b>1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken</b>		Rev.nr. 2210      Pag. 3 van 11

Ouderen hebben meer frequent bijwerkingen van NSAIDs, met name gastro-intestinale bloeding en perforatie, welke fataal kunnen zijn (zie rubriek 4.2).

Gastro-intestinale bloeding, ulceratie en perforatie:

Gastro-intestinale bloeding, ulceratie of perforatie, welke fataal kunnen zijn, zijn gemeld bij alle NSAID's op elk moment tijdens de behandeling, met of zonder waarschuwend symptomen of een voorgeschiedenis van ernstige gastro-intestinale bijwerkingen.

Het risico van gastro-intestinale bloeding, ulceratie en perforatie is groter bij hogere doseringen NSAIDs, bij patiënten waarbij ulceraties eerder zijn opgetreden, met name indien gecompliceerd door bloeding en perforatie (zie rubriek 4.3) en bij ouderen. Deze patiënten dienen de behandeling te starten met de laagst beschikbare dosering.

Combinatiebehandeling met beschermende middelen (bijvoorbeeld misoprostol of protonpompremmers) dient bij deze patiënten overwogen te worden alsmede ook bij patiënten die tegelijkertijd lage doseringen acetylzuur nodig hebben of andere geneesmiddelen gebruiken die waarschijnlijk het gastro-intestinale risico verhogen (zie hieronder en rubriek 4.5).

Patiënten met een voorgeschiedenis van gastro-intestinale toxiciteit, met name ouderen, dienen ieder ongebruikelijk abdominaal symptoom (met name bloeding) te melden, met name bij het begin van de behandeling.

Voorzichtigheid is geboden bij patiënten die gelijktijdig worden behandeld met geneesmiddelen die het risico van ulceratie of bloeding kunnen verhogen, zoals orale corticosteroïden, anticoagulantia zoals warfarine, selectieve serotonine-heropname-remmers en middelen die de plaatjesaggregatie tegengaan zoals acetylsalicylzuur (rubriek 4.5).

Wanneer gastro-intestinale bloeding of ulceratie optreedt bij patiënten die indometacine krijgen, dient de behandeling gestopt te worden.

NSAIDs dienen met terughoudendheid gebruikt te worden bij patiënten met gastro-intestinale ziekten in de anamnese (ulceratieve colitis, ziekte van Crohn) aangezien deze aandoeningen kunnen verergeren (zie rubriek 4.8).

Indometacine kan de objectieve en subjectieve verschijnselen van een ulcus pepticum maskeren.


Oogafwijkingen

Bij patiënten die langdurig worden behandeld met indometacine, wordt periodiek oogonderzoek aanbevolen, daar corneaneerslagen en afwijkingen van de retina zijn gemeld. Als dergelijke afwijkingen worden waargenomen, dient de behandeling gestaakt te worden. Afwijkingen kunnen asymptomatisch zijn. Wazig zien kan een belangrijk symptoom zijn en wettigt een grondig oogonderzoek.

Leverfunctiestoornissen

Evenals bij andere prostaglandine-synthetaseremmers kunnen lichte verhogingen van één of meer leverenzymwaarden optreden. In gecontroleerde klinische onderzoeken deden zich echter bij nog geen 1% van de gebruikers van prostaglandine-synthetaseremmers significante verhogingen van de ALAT of ASAT voor.

Patiënten die indometacine gebruiken en bij wie subjectieve en/of objectieve symptomen optreden die op een leverdysfunctie wijzen of bij wie abnormale leverenzymwaarden optreden, dienen te worden onderzocht op verschijnselen van het ontstaan van een ernstigere leverreactie. Als een afwijking in de leverfunctie blijft bestaan of toeneemt, of er (algemene) symptomen optreden die op een leverdysfunctie wijzen, dient de therapie gestaakt te worden.

Indometacine Aurobindo 25 en 50 mg, capsules	RVG 21813, 21814	 <b>AUROBINDO</b>
Module 1 Administrative information and prescribing information		
1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken		Rev.nr. 2210      Pag. 4 van 11

### Bloedstolling

Indometacine dient met terughoudendheid te worden toegepast bij patiënten met stoornissen in de bloedstolling.

Indometacine vermindert de bloedplaatjesaggregatie en verlengt de bloedingstijd. Het effect op de bloedplaatjesaggregatie is meestal 24 uur na het staken van de indometacinetoediening verdwenen. Patiënten die antistollingsmiddelen gebruiken, dienen zorgvuldig te worden gecontroleerd tijdens gebruik van indometacine.

### Nierfunctiestoornissen

Bij patiënten met een verminderde renale bloeddoorstroming waar prostaglandines uit de nier een belangrijke rol spelen ter handhaving van de nierdoorbloeding, moet indometacine voorzichtig en terughoudend worden toegediend. Patiënten die het grootste risico op een manifeste nierinsufficiëntie lopen, zijn degenen met een dysfunctie van de nier of lever, met diabetes mellitus, patiënten op hoge leeftijd, patiënten met een depletie van het extracellulair volume, decompensatio cordis of sepsis en patiënten die tegelijkertijd een nefrotoxisch middel gebruiken (bijv. ciclosporine). Bij patiënten met een verminderde nierreserve dient frequent de nierfunctie te worden gecontroleerd. Na het staken van de behandeling met een prostaglandine-synthetaseremmer treedt meestal herstel op tot het niveau van de toestand van vóór de behandeling.

Wanneer er sprake is van een ernstig gestoorde nierfunctie, wordt aangeraden die nierfunctie voor en tijdens de behandeling met indometacine te volgen. Er dient een lagere dagdosering gehanteerd te worden om excessieve stapeling te voorkomen. Verhogingen van het serumkalium (o.a. hyperkaliëmie) zijn zelfs bij enkele patiënten zonder nierfunctiestoornis vermeld. Bij patiënten met een normale nierfunctie zijn deze effecten toegeschreven aan een toestand van hyporeninemie/hypoadosteronemie.

### Kinderen resp. ouderen

Kinderen dienen nauwlettend te worden gecontroleerd; met name een frequente leverfunctiebepaling wordt aangeraden. Gevallen van fatale hepatotoxiciteit zijn gemeld.

Bij patiënten op hoge leeftijd dient indometacine voorzichtig toegepast te worden.


### **Cardiovasculaire en cerebrovasculaire effecten**

Patiënten met een geschiedenis van hypertensie en/of milde of gematigde vorm van congestief hartfalen zullen nauwlettend gecontroleerd en geadviseerd moeten worden aangezien vochtretentie en oedeemvorming is gerapporteerd in associatie met een therapie met NSAIDs.

Gegevens uit klinisch onderzoek en epidemiologische gegevens suggereren dat het gebruik van sommige NSAIDs (in het bijzonder bij hoge doseringen en bij langdurig gebruik) geassocieerd kan worden met een klein toegenomen risico op trombose in de arteriën (bijvoorbeeld myocardinfarct of beroerte). Er zijn onvoldoende gegevens beschikbaar om het risico hierop uit te sluiten voor indometacine.

Patiënten met hypertensie, die niet onder controle is, congestief hartfalen, vastgestelde ischemische hartziekte, perifere ziekte van de arteriën, en/of cerebrovasculaire ziekte dienen alleen behandeld te worden met (actieve stof) na zorgvuldige overweging. Dezelfde overweging dient gemaakt te worden voordat een langdurige behandeling wordt gestart bij patiënten met risicofactoren voor cardiovasculaire ziekte (bijvoorbeeld hypertensie, hyperlipidemie, diabetes mellitus en roken).

### Overige

<b>Indometacine Aurobindo 25 en 50 mg, capsules</b>	<b>RVG 21813, 21814</b>	 <b>AUROBINDO</b>
<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information		
<b>1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken</b>		Rev.nr. 2210      Pag. 5 van 11

Doordat indometacine ontstekingsremmend, analgetisch en antipyretisch werkt, kunnen (net als bij andere prostaglandine-synthetaseremmers) bepaalde infectiesymptomen gemaskeerd worden. Terughoudendheid is vereist bij een bestaande, doch onder controle zijnde infectie. In verband met de verhoogde kans op vochtretentie en perifeer oedeem moet indometacine voorzichtig worden toegepast bij patiënten met hartfunctiestoornissen, hypertensie of andere aandoeningen die tot vochtretentie kunnen leiden. Indometacine dient voorzichtig toegepast te worden bij patiënten met psychiatrische stoornissen in de anamnese, epilepsie of parkinsonisme, daar deze aandoeningen bij gebruik van indometacine soms kunnen verergeren. Bij patiënten bij wie hoofdpijn blijft bestaan na dosisverlaging, dient de indometacinebehandeling gestaakt te worden.

Ernstige huidreacties, waarvan sommige fataal, inclusief exfoliatieve dermatitis, Stevens-Johnson syndroom en toxische epidermale necrolyse zijn zeer zelden gemeld in samenhang met het gebruik van NSAIDs (zie rubriek 4.8). Patiënten lijken het grootste risico te lopen op deze reacties bij het begin van de behandeling: in de meerderheid van de gevallen begon de reactie binnen de eerste maand van de behandeling. Behandeling met indometacine dient gestopt te worden bij de eerste verschijnselen van huiduitslag, mucosale laesies of ieder ander signaal van overgevoeligheid.

Na een langdurige behandeling (> 3 maanden) met analgetica waarbij het geneesmiddel om de dag of vaker wordt gebruikt, kan hoofdpijn ontstaan of verergeren. Hoofdpijn veroorzaakt door overmatig gebruik van analgetica (MOH – medicatie overgebruik hoofdpijn) moet niet worden behandeld door het verhogen van de dosis. In dergelijke gevallen dient het gebruik van analgetica te worden gestaakt in overleg met de arts.

#### **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

##### Corticosteroiden:

Toegenomen risico op gastro-intestinale ulceratie en bloeding (zie rubriek 4.4)

##### Anti-coagulantia:

NSAIDs kunnen de effecten van anti-coagulantia versterken, zoals warfarine (zie rubriek 4.4).

##### Plaatsjesaggregatie-remmers en selectieve serotonine-heropnameremmers (SSRIs):

Toegenomen risico op gastro-intestinale bloeding (zie rubriek 4.4).

##### Prostaglandine-synthetaseremmers (NSAIDs, o.a. diflunisal)


Indometacine moet niet gelijktijdig met andere prostaglandine-synthetaseremmers worden toegepast. Combinatie van indometacine en acetylsalicylzuur verhoogt de kans op het ontstaan van gastro-intestinale bijwerkingen. Tevens verlaagt acetylsalicylzuur de concentratie van indometacine in het bloed.

Diflunisal remt de renale klaring van indometacine en zijn conjugaat, waardoor de concentratie van indometacine in het bloed verhoogd wordt. Combinatie van indometacine met diflunisal of andere NSAIDs verhoogt de kans op het ontstaan van maag-darmbloedingen.

##### Digoxine

Indometacine verhoogt de serumdigoxineconcentratie en verlengt de halfwaardetijd van digoxine. Daarom moet bij combinatie het serumdigoxine nauwkeurig gecontroleerd worden.

##### Probenecide

<b>Indometacine Aurobindo 25 en 50 mg, capsules</b>	<b>RVG 21813, 21814</b>	 <b>AUROBINDO</b>
<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information		
<b>1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken</b>		Rev.nr. 2210      Pag. 6 van 11

Gelijktijdige toediening van indometacine en probenecide leidt tot een verhoging van de plasmaconcentratie van indometacine, waardoor een lagere totale dagdosering van indometacine voldoende kan zijn.

#### Methotrexaat

Bij combinatie van indometacine met methotrexaat is een ernstige verhoging van de methotrexaat-toxiciteit waargenomen, t.g.v. een verminderde tubulaire excretie.

#### Diuretica en antihypertensiva

NSAIDs kunnen het effect van diuretica en antihypertensiva verminderen. Wanneer angiotensine II receptorantagonisten worden gecombineerd met NSAIDs kan het risico op acute nierinsufficiëntie, die meestal reversibel is, verhoogd zijn bij sommige patiënten met een verminderde nierfunctie (b.v. gedehydrateerde patiënten of oudere patiënten). Daarom moet de combinatie met voorzichtigheid worden toegediend, vooral bij ouderen. Patiënten moeten voldoende gehydrateerd zijn en controle van de nierfunctie na aanvang van de combinatietherapie, en periodiek daarna dient overwogen te worden. Bij combinatie met een diureticum moet worden nagegaan of het gewenste effect van het diureticum wordt verkregen. Indometacine kan de basale plasma renine activiteit (PRA) beïnvloeden en de door furosemide of door zout- en volumedepletie veroorzaakte verhoging van de PRA verminderen. Hiermee dient men rekening te houden bij de bepaling van de PRA bij patiënten met hypertensie. Voorzichtigheid is geboden bij toevoeging van indometacine aan een behandeling met alfa-blokkers, bèta-blokkers, ACE-remmers, diuretica of vaatverwijders (hydralazine).

#### *Kaliumsparende diuretica (bijv. triamteren)*

Indometacine dient niet gecombineerd te worden met triamteren wegens een verhoogde kans op acute nierinsufficiëntie. Zowel indometacine als kalium-sparende diuretica kunnen leiden tot een verhoogd serumkalium; bij gecombineerd gebruik kan derhalve zowel de kaliumkinetiek, als de nierfunctie veranderen.

#### Lithium

Na toediening van prostaglandine-synthetaseremmers is een afname van de renale lithiumklaring gemeld. Patiënten die lithium gebruiken en met indometacine behandeld worden, dienen zorgvuldig gecontroleerd te worden op lithium-intoxicatie (bloedspiegel en symptomen als verwardheid of pathologische reflexen).

#### Zidovudine (AZT)

Een verhoogde hematologische toxiciteit is waargenomen.

#### Ciclosporine

Prostaglandine-synthetaseremmers kunnen door hun effect op de renale prostaglandinen een verhoogde nefrotoxiciteit van ciclosporine veroorzaken. Gecombineerde toepassing dient terughoudend te geschieden, onder zorgvuldige controle van de nierfunctie en ciclosporinespiegels.


#### Fenylpropanolamine

Bij gecombineerd gebruik is er een verhoogde kans op een hypertensieve crisis.

#### Chemische interactie bij laboratoriumtesten (o.a. dexamethason-suppressietest)

Bij het uitvoeren van testen op de bijnierschorsfunctie, zoals de dexamethason-suppressietest, zijn fout-negatieve uitslagen bij patiënten die met indometacine behandeld worden, beschreven. De uitslag van dergelijke testen dient met de nodige zorgvuldigheid geïnterpreteerd te worden.



Indometacine Aurobindo 25 en 50 mg, capsules	RVG 21813, 21814	 <b>AUROBINDO</b>
Module 1 Administrative information and prescribing information		
1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken		Rev.nr. 2210      Pag. 7 van 11

## 4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

### Zwangerschap

Remming van de prostaglandinesynthese kan een negatieve invloed hebben op de zwangerschap en/of de embryonale/foetale ontwikkeling. Gegevens uit epidemiologische studies suggereren een verhoogd risico op miskramen en op cardiale malformaties na het gebruik van prostaglandine synthese remmers in de vroege zwangerschap. Het absolute risico op cardiovasculaire malformatie steeg van minder dan 1% tot ongeveer 1,5%. Het risico neemt vermoedelijk toe met de dosis en duur van de behandeling. Bij dieren is aangetoond dat de toediening van een prostaglandinesynthese remmer resulteert in een verhoogd pre- en post-implantatie verlies en embryo-foetale letaliteit. Daarnaast werd een verhoogde incidentie van diverse malformaties, inclusief cardiovasculaire, gemeld in dieren waarbij een prostaglandine synthese remmer werd toegediend gedurende de periode van organogenese.

Vanaf week 20 van de zwangerschap kan het gebruik van indometacine leiden tot oligohydramnion als gevolg van renale disfunctie in de foetus. Deze aandoening kan kort na aanvang van de behandeling optreden en is doorgaans reversibel na stopzetting daarvan. Daarnaast zijn er meldingen geweest van vernauwing van de ductus arteriosus na behandeling in het tweede trimester, meestal verdwenen die na stopzetting van de behandeling. Daarom mag indometacine in het eerste en tweede trimester van de zwangerschap niet worden toegediend tenzij dit duidelijk noodzakelijk is. Indien indometacine wordt gebruikt door vrouwen die zwanger proberen te raken of zich in het eerste of tweede trimester van de zwangerschap bevinden, moet de dosis zo laag mogelijk en de behandelingsduur zo kort mogelijk worden gehouden. Vanaf week 20 van de zwangerschap moet bij vrouwen die verschillende dagen worden blootgesteld aan indometacine worden overwogen om prenatale controles op oligohydramnion en vernauwing van de ductus arteriosus uit te voeren. De behandeling met indometacine moet worden stopgezet als er oligohydramnion of vernauwing van de ductus arteriosus wordt vastgesteld.

In het derde trimester van de zwangerschap kunnen alle prostaglandinesyntheseremmers de foetus blootstellen aan:

- cardiopulmonaire toxiciteit (voortijdige vernauwing/sluiting van de ductus arteriosus en pulmonaire hypertensie);
- renale disfunctie (zie hierboven).

Bovendien kunnen de moeder en het pasgeboren kind aan het einde van de zwangerschap worden blootgesteld aan:

- mogelijke verlenging van de bloedingstijd, een antiaggregatie-effect dat zelfs bij zeer lage doses kan optreden;
- remming van de baarmoedercontracties, met een uitgestelde of verlengde bevalling tot gevolg.


Indometacine is daarom gecontra-indiceerd tijdens het derde trimester van de zwangerschap (zie de rubrieken 4.3 en 5.3).

### Borstvoeding

Indometacine wordt uitgescheiden in de moedermelk. Tijdens de periode waarin borstvoeding wordt gegeven wordt het gebruik van indometacine afgeraden.

## 4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Indometacine kan o.a. duizeligheid veroorzaken.

<b>Indometacine Aurobindo 25 en 50 mg, capsules</b>	<b>RVG 21813, 21814</b>	 <b>AUROBINDO</b>
<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information		
<b>1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken</b>		Rev.nr. 2210      Pag. 8 van 11

De patiënten dienen ervoor te worden gewaarschuwd dat zij in geval van eventueel optredende duizeligheid geen motorvoertuig mogen besturen en geen potentieel gevaarlijke oplettendheidsvereisende werkzaamheden mogen verrichten.

## 4.8 Bijwerkingen

### Centraal zenuwstelsel

Hoofdpijn, duizeligheid en licht gevoel in het hoofd treden vooral in het begin van de behandeling op (zie ook onder 4.4). Verder kunnen depressie, vermoeidheid (inclusief malaise en lusteloosheid) en vertigo optreden.

Weinig frequent gemeld zijn: verwardheid, angst, syncope, slaperigheid, of juist slapeloosheid, coma, perifere neuropathie, convulsies, spierzwakte, onwillekeurige spierbewegingen, psychische stoornissen, zoals depersonalisatie, psychotische episoden, paresthesie (zelden), dysartrie, verergering van epilepsie en parkinsonisme. De ernst hiervan kan soms aanleiding zijn om de therapie te staken.

### Gastro-intestinaal

De meest voorkomende bijwerkingen zijn van gastro-intestinale aard. Maagzweren, perforaties of gastro-intestinale bloedingen, soms fataal, met name bij ouderen, kunnen voorkomen (zie rubriek 4.4). Misselijkheid, braken, diarree, flatulentie, constipatie, dyspepsie, abdominale pijn, bloed in de ontlasting, heamatemesis, ulceratieve stomatitis, verergering van colitis en ziekte van Crohn (zie rubriek 4.4) zijn gemeld na toediening. Gastritis werd minder vaak waargenomen.

### Lever

Zeldzame reacties zijn geelzucht en hepatitis, soms met dodelijke afloop.

### Hart en vaatstelsel

Weinig frequent treden op: oedeem, hypertensie, tachycardie, angineuze verschijnselen, vasodilatatie, aritmie, palpitaties, hypotensie, decompensatio cordis.

### Overgevoelighedsreacties

Weinig frequente overgevoelighedsreacties zijn: pruritus, urticaria, angitis, erythema nodosum, huiduitslag, dermatitis exfoliativa, Stevens-Johnson syndroom, erythema multiforme, toxische epidermale necrolyse, haaruitval, acute ademhalingsstoornissen, acute dyspnoe, astma, longoedeem, snelle bloeddrukvaling gelijkend op een shocktoestand, angio-oedeem.

### Hematologie

Weinig frequente bijwerkingen zijn: leukopenie, aplastische anemie, hemolytische anemie, trombocytopenie, diffuse intravasale stolling, petechiae, of ecchymose, purpura.

Zelden ook: agranulocytose en beenmergbeschadiging, doch een duidelijk verband met indometacine is niet vastgelegd.

Sommige patiënten met een manifeste of occulte maag-darmbloeding kunnen anemisch worden.

### Nieren

Verhoging van het bloedureumgehalte kan optreden.


Zelden is melding gemaakt van: proteïnurie, hematurie, nefrotisch syndroom, interstitiële nefritis (met name na langdurig gebruik) en nierdysfunctie (waaronder nierinsufficiëntie).

### Ogen

Gemeld zijn: corneaneerslagen, afwijkingen van de retina, met inbegrip van die van de macula.

Zeer zelden treden op: visusstoornissen, diplopie en (peri)orbitale pijn.



Indometacine Aurobindo 25 en 50 mg, capsules	RVG 21813, 21814	 <b>AUROBINDO</b>
Module 1 Administrative information and prescribing information		
1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken		Rev.nr. 2210      Pag. 9 van 11

### Oren

Tinnitus, gehoorstoornissen en doofheid (zelden).

### Hartaandoeningen

Oedeemvorming, hypertensie en hartfalen zijn gerapporteerd in associatie met behandeling met een NSAID.

### Bloedvataandoeningen

Gegevens uit klinisch onderzoek en epidemiologische gegevens suggereren dat het gebruik van sommige NSAIDs (vooral bij hoge doseringen en bij langdurig gebruik) geassocieerd kunnen worden met een klein toegenomen risico van trombose in de arteriën (bijvoorbeeld myocardinfarct of beroerte)(zie rubriek 4.4).

### Overige

Verder kunnen optreden: toename van het gewicht, vaginale bloeding, hyperglykemie, glycosurie, hyperkaliëmie, opvlieging, transpiratie.

### Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website [www.lareb.nl](http://www.lareb.nl).

## **4.9 Overdosering**

### **Symptomen van overdosering**

Bij overdosering kunnen onder meer de volgende symptomen optreden: duizeligheid, misselijkheid, braken, diarree, hevige hoofdpijn, verwardheid, desoriëntatie, lethargie, coma. Verder zijn beschreven: acuut ulcus in het maag-darmkanaal met de mogelijkheid van perforatie en hemorragie, paresthesieën, hallucinaties, convulsies, perifere neuropathie. Een enkele keer is hematurie gemeld.

### **Behandeling van overdosering**


De behandeling bestaat in eerste instantie uit het voorkomen van absorptie door te laten braken en vervolgens water of limonade met geactiveerde kool (absorbens) (30 g) en natriumsulfaat (laxans) (30 g) te laten drinken (bij kinderen de hoeveelheden aanpassen). Indien de patiënt niet kan braken, dient de maag gespoeld te worden. Ook bij grote hoeveelheden is maagspoelen aangewezen, met achterlating van 25-50 g geactiveerde kool en 30 g natriumsulfaat. Convulsies kunnen worden behandeld met diazepam. Bij ernstige intoxicatie is opname op een intensive-care aangewezen, i.v.m. kans op coma en hemorragieën in het maag-darmkanaal. Controle van het bloedbeeld dient na enkele dagen plaats te vinden. Het gebruik van antacida kan nuttig zijn.

## **5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN**

### **5.1 Farmacodynamische eigenschappen**

#### **Farmacotherapeutische groep**

Indometacine behoort tot de groep van prostaglandine-synthetaseremmers, ook NSAIDs genoemd. Het heeft antiflogistische, antipyretische en analgetische eigenschappen.

<b>Indometacine Aurobindo 25 en 50 mg, capsules</b>	<b>RVG 21813, 21814</b>	 <b>AUROBINDO</b>
<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information		
<b>1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken</b>		Rev.nr. 2210      Pag. 10 van 11

### **Werkingsmechanisme**

Het juiste werkingsmechanisme is nog onbekend. Een belangrijk deel van de werking zou kunnen samenhangen met de (experimenteel bewezen) remming van het cyclo-oxygenase waardoor de biosynthese van prostaglandinen geremd wordt. Prostaglandinen spelen een belangrijke rol bij het ontstaan van ontsteking, pijn en koorts. Prostaglandinen sensibiliseren de afferente zenuwen en versterken de werking van bradykinine bij het induceren van pijn in dierproeven.

### **5.2 Farmacokinetische eigenschappen**

#### **Algemene kenmerken van de werkzame stof**

##### Absorptie en distributie

Na toediening wordt indometacine vrijwel volledig en snel geabsorbeerd. Na 2 uur worden maximale plasmaspiegels van 1microg/ml bereikt na een enkelvoudige toediening van 25 mg respectievelijk van 2microg/ml na een enkelvoudige toediening van 50 mg indometacine. De biologische beschikbaarheid van oraal toegediende capsules is ca. 100%, terwijl 90% binnen vier uur wordt geabsorbeerd. Indometacine heeft een eiwitbinding van ongeveer 90%.

##### Biotransformatie en eliminatie

De gemiddelde halfwaardetijd van indometacine in het plasma is ongeveer 4,5 uur. Met een conventioneel behandelingsschema van 3 maal daags 25 of 50 mg worden plasmaconcentraties bereikt van indometacine die gemiddeld 1,4 maal die na de eerste dosis bedragen.

Indometacine komt in het plasma voor als zodanig en in de vorm van de desmethyl-, desbenzoyl- en desmethyl-desbenzoylmetabooliet (alle in niet-geconjugeerde vorm).

Indometacine wordt renaal geklaard. Ongeveer 60% van de orale dosis wordt in de urine teruggevonden in de vorm van indometacine en als metabooliet (26% als indometacine en zijn glucuronide). Van de dosis wordt 33% in de faeces teruggevonden (1,5% als indometacine). Verder wordt indometacine in de gal uitgescheiden. Indometacine ondergaat een belangrijke enterohepatische kringloop.

### **5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek**

Geen bijzonderheden.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**


Maiszetmeel, cellulose, colloïdaal siliciumdioxide, magnesiumstearaat  
Capsule: geel ijzeroxide (E172), titaandioxide (E171), gelatine  
Drukinkt: Shellac, zwart ijzeroxide (E172) en propyleenglycol

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Geen.

### **6.3 Houdbaarheid**

3 jaar.

<b>Indometacine Aurobindo 25 en 50 mg, capsules</b>	<b>RVG 21813, 21814</b>	 <b>AUROBINDO</b>
<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information		
<b>1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken</b>		Rev.nr. 2210      Pag. 11 van 11

Indien droog en beneden 25°C bewaard in de goed gesloten verpakking zijn de capsules houdbaar tot en met de 'Niet te gebruiken na' vermelde datum. De afkorting 'Exp.' op de strip betekent: 'Niet te gebruiken na'.

#### **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Bewaren beneden 25°C.  
Geneesmiddelen buiten het bereik van kinderen houden.

#### **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

Capsules à 25 mg of 50 mg in doordrukstrips (PVC/Al) van 10 stuks, verpakt in een kartonnen doosje en voorzien van tenminste een patiëntenbijsluiter per verpakking of in flacons van polypropyleen.

#### **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen**

Niet van toepassing.

### **7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Aurobindo Pharma B.V., Baarnsche Dijk 1, 3741 LN Baarn

### **8. NUMMERS VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

RVG 21813 (25 mg) en RVG 21814 (50 mg)

### **9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING**

Datum van eerste verlening van de vergunning: 8 september 1998

### **10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 4.6: 15 december 2022