

Centrafarm B.V., Breda, The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Indometacine zetpil CF 50 mg, zetpillen	RVG 55879	
Indometacine zetpil CF 100 mg, zetpillen	RVG 55712	
indometacine		
1.3.1.1 Summary of Product Characteristics		1.3.1.1 / 1 van 11

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Indometacine zetpil CF 50 mg, zetpillen
Indometacine zetpil CF 100 mg, zetpillen

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Indometacine zetpil CF 50 mg en 100 mg, zetpillen bevatten per zetpil 50 mg respectievelijk 100 mg indometacine.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Zetpillen

Torpedovormige zetpil, wit of bijna wit.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Indometacine kan worden toegepast voor de behandeling van de actieve stadia van:

- Reumatoïde artritis.
- Arthrosis deformans, waaronder coxartrose.
- Spondylitis ankylopoetica.
- Jicht (acute jichtaanval).

Indometacine kan eveneens worden toegepast bij:

- Acute aandoeningen van het bewegingsapparaat, zoals bursitis, tendinitis, synovitis, tenosynovitis.
- Acuut (spit) en chronisch lumbago.
- Niet bacteriële ontsteking, pijn en oedeem na orthopedisch-chirurgische ingrepen, repositie en immobilisatie bij fracturen en ontwrichtingen.
- Pijn in verband met primaire dysmenorroe, als de klachten ernstig genoeg zijn om het gebruik van een prostaglandinesynthetaseremmer te rechtvaardigen.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

De aanbevolen dosering indometacine is 50 tot 200 mg per dag in verdeelde doses en dient aan de individuele reactie en tolerantie van de patiënt te worden aangepast.

In tegenstelling tot bepaalde andere krachtige antireumata, is een initiële hoge "oplaaddosis" van indometacine niet nodig. Bij chronische reumatische aandoeningen krijgt men maximale resultaten en minimale bijwerkingen door de therapie met lage doses (twee à driemaal daags 25 mg) te beginnen,

Department of Regulatory Affairs	Date: 2022-10	Authorisation	Case manager: HS	Rev. 12.0	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	----------------------------	------------------	---------------------

Centrafarm B.V., Breda, The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Indometacine zetpil CF 50 mg, zepillen	RVG 55879	
Indometacine zetpil CF 100 mg, zepillen	RVG 55712	
indometacine		
1.3.1.1 Summary of Product Characteristics		1.3.1.1 / 2 van 11

deze zo nodig geleidelijk te verhogen en de therapie voldoende lang voort te zetten (aanbevolen wordt tot 1 maand).

Bij patiënten met aanhoudende nachtelijke pijn en/of ochtendstijfheid kan een dosis van ten hoogste 100 mg *ante noctem* de nodige verlichting geven. Het is zelden nodig hoger dan 200 mg per dag te doseren.

Bij de behandeling van acute arthritis urica is de aanbevolen dosering 150 tot 200 mg totdat alle objectieve en subjectieve symptomen zijn verdwenen.

Bij primaire dysmenorroe bedraagt de aanbevolen dosering 75 mg daags in 1 keer of in verdeelde doses, te beginnen bij het optreden van de krampen of de bloeding en voort te zetten zolang de symptomen in de regel duren.

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).

Wijze van toediening

Rectaal gebruik.

Een gecombineerde behandeling met suppositoria die voor het slapen gaan worden toegediend, aangevuld met capsules overdag, naar gelang de behoefte van de patiënt, is mogelijk.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof(fen) of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstof(fen).
- Derde trimester van de zwangerschap.
- Acute astma-aanvallen.
- Urticaria of rinitis als gevolg van behandeling met acetylsalicylzuur of andere prostaglandinesynthetaseremmers in de anamnese.
- Actieve of recidiverende maagdarmlaesies in de anamnese.
- Gastro-intestinale bloedingen of andere bloedingen zoals cerebrovasculaire bloedingen.
- Ernstig hartfalen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Gelijktijdig gebruik met NSAID's

Het gelijktijdig gebruik van Indometacine CF met andere NSAID's inclusief selectieve COX-2 remmers dient te worden vermeden.

Risico op bijwerkingen

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).

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 NSAID's.

Department of Regulatory Affairs	Date: 2022-10	Authorisation	Case manager: HS	Rev. 12.0	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	----------------------------	------------------	---------------------

Centrafarm B.V., Breda, The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Indometacine zetpil CF 50 mg, zepillen	RVG 55879	
Indometacine zetpil CF 100 mg, zepillen	RVG 55712	
indometacine		
1.3.1.1 Summary of Product Characteristics		1.3.1.1 / 3 van 11

Gegevens uit klinisch onderzoek en epidemiologische gegevens suggereren dat het gebruik van sommige NSAID's (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 zijn, congestief hartfalen, vastgestelde ischemische hartziekte, perifere ziekte van de arteriën en/of cerebrovasculaire ziekte dienen alleen behandeld te worden met indometacine 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).

Gebruik bij ouderen

Wegens de verhoogde kans op bijwerkingen, dient indometacine bij ouderen met grote omzichtigheid te worden toegepast.

Pediatrische patiënten

De omstandigheden waaronder het middel bij kinderen onder de twee jaar veilig kan worden toegepast, staan niet vast. Kinderen boven de twee jaar dienen nauwlettend te worden gecontroleerd en bij hen dient op gezette tijden de leverfunctie te worden bepaald. Gevallen van hepatotoxiciteit, waaronder sterfgevallen, zijn gemeld.

Invloed op het centrale zenuwstelsel

Hoofdpijn, soms met duizeligheid of een licht gevoel in het hoofd, kan vooral in het begin van de therapie optreden. De toediening moet worden gestaakt als de hoofdpijn ondanks de doseringsverlaging blijft bestaan. Voorzichtig toepassen bij psychiatrische stoornissen, epilepsie of parkinsonisme, aangezien deze aandoeningen soms kunnen worden verergerd. Duizeligheid kan de rijvaardigheid en het reactievermogen verminderen (zie rubriek 4.7).

Maagdarmverschijnselen

Bij ernstige maagdarmverschijnselen, zoals bloedingen, dient het gebruik van indometacine te worden gestaakt (zie rubriek 4.8). Maagdarmverschijnselen kunnen worden verminderd door orale toedieningsvormen van het middel direct na de maaltijden met voedsel, melk of antacida te laten innemen. Indometacine kan de objectieve en subjectieve verschijnselen van een ulcus pepticum maskeren.

Patiënten die eerder last hadden van GI 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.

Hart-vaatverschijnselen

Wegens verhoogde kans op vochtretentie en perifeer oedeem dient indometacine voorzichtig te worden toegepast bij hartfunctiestoornis, hypertensie of andere aandoeningen die aanleiding geven tot vochtretentie.

Zepillen

Department of Regulatory Affairs	Date: 2022-10	Authorisation	Case manager: HS	Rev. 12.0	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	----------------------------	------------------	---------------------

Centrafarm B.V., Breda, The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Indometacine zetpil CF 50 mg, zepillen	RVG 55879	
Indometacine zetpil CF 100 mg, zepillen	RVG 55712	
indometacine		
1.3.1.1 Summary of Product Characteristics		1.3.1.1 / 4 van 11

Tenesmus en irritatie van het slijmvlies van het rectum zijn een enkele keer vermeld bij gebruik van indometacine zepillen.

Infecties

Indometacine kan de objectieve en subjectieve verschijnselen, die in de regel een infectieziekte begeleiden, maskeren. Men dient hierop bedacht te zijn om meteen de infectie op de juiste wijze te kunnen behandelen. Terughoudendheid is vereist bij een bestaande maar onder controle zijnde infectie.

Oogverschijnselen

Neerslagen op de cornea en afwijkingen van de retina, met inbegrip van die van de macula, zijn bij langdurige behandeling vermeld. Het is raadzaam de behandeling te staken als zulke afwijkingen worden waargenomen. Wazig zien kan een belangrijk symptoom zijn en wetigt een grondig oogonderzoek. Omdat deze afwijkingen asymptomatisch kunnen zijn, is periodiek oogonderzoek gewenst bij patiënten die langdurig worden behandeld.

Bloedplaatjesaggregatie en het bloedbeeld

Indometacine kan de bloedplaatjesaggregatie remmen. Dit duurt korter dan na acetylsalicylzuur. Meestal is het effect 24 uur na stopzetting van indometacine verdwenen.

Indometacine blijkt de bloedingstijd bij gezonde personen te verlengen (maar binnen de normale grenzen). Omdat dit effect bij patiënten met stoornissen van de homeostase versterkt kan zijn, dient indometacine bij patiënten met stollingsstoornissen met terughoudendheid te worden toegepast.

Nierfunctie

Evenals bij andere prostaglandinesynthetaseremmers zijn er berichten over acute interstitiële nefritis met hematurie, proteïnurie en een enkele maal nefrotisch syndroom bij patiënten die langdurig indometacine gebruikten.

Bij patiënten met een verminderde renale bloeddorstrooming, waar prostaglandines uit de nier een belangrijke rol kunnen spelen ter handhaving van de nierdoorbloeding, kan toediening van een prostaglandinesynthetaseremmer aanleiding geven tot manifeste nierinsufficiëntie. Patiënten die het grootste risico op deze reactie lopen, zijn degenen met een disfunctie van de nier of de lever, diabetes mellitus, patiënten op hogere leeftijd, met een depletie van het extracellulaire volume, decompensatio cordis of sepsis en patiënten die gelijktijdig een nefrotisch middel gebruiken. Een prostaglandinesynthetaseremmer dient bij deze patiënten met terughoudendheid te worden toegepast en de nierfunctie dient regelmatig te worden gecontroleerd bij alle patiënten, die mogelijk een verminderde nierreserve hebben. Staken van de behandeling met de prostaglandinesynthetaseremmer wordt meestal gevolgd door herstel van de toestand van voor de behandeling.

Verhogingen van de serumkaliumconcentratie, waaronder hyperkaliëmie, zijn zelfs bij enkele patiënten zonder nierfunctiestoornis vermeld. Bij patiënten met een normale nierfunctie zijn deze effecten toegeschreven aan een toestand van hyporeninemie/hypoaldosteronisme (zie rubriek 4.5). Daar indometacine voornamelijk door de nieren wordt uitgescheiden, dienen patiënten met een ernstig gestoorde nierfunctie zorgvuldig te worden gecontroleerd; er dient een lagere dagelijkse dosering te worden gebruikt om excessieve stapeling van het middel te vermijden.

Fertiliteit

Het gebruik van Indometacine CF kan de vruchtbaarheid van vrouwen nadelig beïnvloeden en wordt niet aanbevolen bij vrouwen die proberen zwanger te worden. Bij vrouwen die problemen hebben bij

Department of Regulatory Affairs	Date: 2022-10	Authorisation	Case manager: HS	Rev. 12.0	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	----------------------------	------------------	---------------------

Centrafarm B.V., Breda, The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Indometacine zetpil CF 50 mg, zepillen	RVG 55879	
Indometacine zetpil CF 100 mg, zepillen	RVG 55712	
indometacine		
1.3.1.1 Summary of Product Characteristics		1.3.1.1 / 5 van 11

het zwanger worden of die onvruchtbaarheidsonderzoeken ondergaan, moet onthouding van Indometacine CF overwogen worden.

Overgevoeligheid

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 NSAID's (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 CF dient gestopt te worden bij de eerste verschijnselen van huiduitslag, mucosale laesies of ieder ander signaal van overgevoeligheid.

Laboratoriumbepalingen

Evenals bij andere prostaglandinesynthetaseremmers kunnen zich marginale verhogingen van een of meer leverfunctieproeven voordoen. Significante (driemaal de bovengrens van normaal) verhogingen van de SGPT (ALAT) of SGOT (ASAT) kwamen voor in gecontroleerde klinische onderzoeken bij niet meer dan 1% van de patiënten die met prostaglandinesynthetaseremmers werden behandeld. Een patiënt, onder behandeling met indometacine, met subjectieve en/of objectieve symptomen die op een leverdysfunctie wijzen, of bij wie een abnormale leverfunctieproef is opgetreden, dient te worden onderzocht op verschijnselen van het ontstaan van een ernstiger leverreactie.

Als een leverfunctie-afwijking blijft bestaan of toeneemt, als zich objectieve en subjectieve klinische symptomen voordoen die op een leverziekte wijzen of als algemene verschijnselen optreden (zoals eosinofilie en exantheem), dient de therapie te worden gestaakt.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Indometacine moet niet gelijktijdig worden toegepast met andere prostaglandinesynthetaseremmers.

Acetylsalicylzuur

Verhoogde kans op gastro-intestinale bijwerkingen; verlaging van de indometacineconcentraties in het bloed.

Diflunisal

Verhoogde kans op maagdarmbloeding; verhoogde indometacineplasmaspiegels met een vermindering van de renale klaring van indometacine en het conjugaat.

Anticoagulantia

Indometacine is gewoonlijk niet van invloed op door anticoagulantia teweeggebrachte hypoprotrombinemie. Bij toevoeging van indometacine aan anticoagulantia dient de plasmatrombinetijd (PTT) nauwlettend te worden gecontroleerd.

Probenecide

Verhoging van de plasmaspiegels van indometacine, waardoor een lagere totale dagdosering van indometacine voldoende kan zijn.

Methotrexaat

Verminderde tubulaire uitscheiding van methotrexaat en verhoogde toxiciteit.

Zidovudine

Verhoogde hematologische toxiciteit.

Department of Regulatory Affairs	Date: 2022-10	Authorisation	Case manager: HS	Rev. 12.0	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	----------------------------	------------------	---------------------

Centrafarm B.V., Breda, The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Indometacine zetpil CF 50 mg, zepillen	RVG 55879	
Indometacine zetpil CF 100 mg, zepillen	RVG 55712	
indometacine		
1.3.1.1 Summary of Product Characteristics		1.3.1.1 / 6 van 11

Ciclosporine

Toename van ciclosporine-geïnduceerde toxiciteit. Bij patiënten die ciclosporine innemen moeten prostaglandinesynthetaseremmers voorzichtig gebruikt worden en moeten de nierfunctie en de ciclosporinebloedspiegels zorgvuldig gecontroleerd worden.

Lithium

Verhoging van het plasmalithiumgehalte en een vermindering van de renale klaring van lithium. Bij combinatie met lithium moeten patiënten zorgvuldig op verschijnselen van lithiumintoxicatie worden gecontroleerd en dienen lithiumspiegels frequenter te worden gecontroleerd. Zie de productinformatie van lithiumpreparaten voor deze combinatie.

Diuretica

Vermindering van diuretische, natriuretische en antihypertensieve werking van lisdiuretica, kaliumsparende diuretica en thiazidediuretica. Daarom moet bij combinatie worden nagegaan of het gewenste effect van het diureticum wordt verkregen.

Vermindering van de basale plasmarenineactiviteit (PRA) en verhogingen van de PRA, door furosemide of door zout- en volumedepletie teweeggebracht. Hiermee dient men rekening te houden bij de bepaling van de PRA bij hypertensiepatiënten.

Indometacine en triamteren dienen niet samen te worden toegediend wegens een verhoogde kans op acute nierinsufficiëntie. Zowel indometacine als kaliumsparende diuretica kunnen met verhoogde serumkaliumspiegels gepaard gaan. Men moet bedacht zijn op eventuele gevolgen van indometacine en kaliumsparende diuretica voor de kaliumkinetiek en de nierfunctie bij combinatie.

Digoxine

Verhoging van de serumconcentratie en verlenging van de halfwaardetijd van digoxine. Daarom moet bij combinatie het serumdigoxine nauwkeurig gecontroleerd worden.

Antihypertensiva

Kans op een acute verzwakking van de hypotensieve werking. Daarom moet men voorzichtig zijn bij toevoeging van indometacine aan alfablokkers (bijv. prazosine), bètablokkers, ACE-remmers, diuretica (zie eerder onder *Diuretica*) of hydralazine.

Fenylpropanolamine

Verhoogde kans op hypertensieve crisis.

Dexamethason-suppressietest

Vals-negatieve uitslagen bij patiënten die met indometacine worden behandeld, zijn beschreven. De uitslag van deze test dient bij deze patiënten dan ook met de nodige omzichtigheid te worden geïnterpreteerd.

Corticosteroiden

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

Plaatjesaggregatie-remmers en selectieve serotonine-heropname-remmers (SSRI's)

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

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Department of Regulatory Affairs	Date: 2022-10	Authorisation	Case manager: HS	Rev. 12.0	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	----------------------------	------------------	---------------------

Centrafarm B.V., Breda, The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Indometacine zetpil CF 50 mg, zepillen	RVG 55879	
Indometacine zetpil CF 100 mg, zepillen	RVG 55712	
indometacine		
1.3.1.1 Summary of Product Characteristics		1.3.1.1 / 7 van 11

Remming van prostaglandinesynthese kan de zwangerschap en/of de embryonale/foetale ontwikkeling nadelig beïnvloeden. Gegevens uit epidemiologisch onderzoek suggereren een verhoogd risico op miskramen en op cardiale malformaties en gastroschisis na het gebruik van prostaglandinesyntheseremmers in de vroege fase van de zwangerschap. Het absolute risico op cardiovasculaire malformatie werd verhoogd van minder dan 1% tot ongeveer 1,5%. Er wordt aangenomen dat het risico toeneemt met de dosering en duur van de behandeling. Het toedienen van prostaglandinesyntheseremmers in dieren resulteerde in een verhoogd pre- en post-implantatie verlies en embryofoetale letaliteit. Daarnaast werd een verhoogde incidentie van diverse malformaties, inclusief cardiovasculaire, gemeld in dieren die een prostaglandinesyntheseremmer hebben gekregen gedurende de periode van organogenese.

Vanaf week 20 van de zwangerschap kan het gebruik van Indometacine CF 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 CF in het eerste en tweede trimester van de zwangerschap niet worden toegediend tenzij dit duidelijk noodzakelijk is. Indien Indometacine CF 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 CF worden overwogen om prenatale controles op oligohydramnion en vernauwing van de ductus arteriosus uit te voeren. De behandeling met Indometacine CF 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 CF is daarom gecontra-indiceerd tijdens het derde trimester van de zwangerschap (zie de rubrieken 4.3 en 5.3).

Borstvoeding

Toediening van indometacine bij het geven van borstvoeding wordt ontraden.

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

De patiënten dienen ervoor te worden gewaarschuwd dat zij in geval van eventueel optredende duizeligheid geen motorrijtuig mogen besturen en geen potentieel gevaarlijke, oplettendheid-vereisende werkzaamheden mogen verrichten.

4.8 Bijwerkingen

Department of Regulatory Affairs	Date: 2022-10	Authorisation	Case manager: HS	Rev. 12.0	Approved MEB
----------------------------------	----------------------	----------------------	----------------------------	------------------	---------------------

Centrafarm B.V., Breda, The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Indometacine zetpil CF 50 mg, zepillen	RVG 55879	
Indometacine zetpil CF 100 mg, zepillen	RVG 55712	
indometacine		
1.3.1.1 Summary of Product Characteristics		1.3.1.1 / 8 van 11

Gegevens uit klinisch onderzoek en epidemiologische gegevens suggereren dat het gebruik van sommige NSAID's (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).

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

Bloed- en lymfestelselaandoeningen

Weinig frequent: leukopenie, petechieën of ecchymose, purpura, aplastische en hemolytische anemie, trombocytopenie en diffuse intravasale stolling. Agranulocytose en beenmergbeschadiging zijn zelden vermeld, maar een duidelijk verband met indometacine staat niet vast. Sommige patiënten kunnen ten gevolge van een manifeste of occulte maagdarmbloeding anemisch worden.

Zenuwstelselaandoeningen

Hoofdpijn, duizeligheid, licht gevoel in het hoofd, depressie, vertigo en vermoeidheid (met inbegrip van malaise en lusteloosheid). Weinig frequent vermelde reacties zijn onder andere verwardheid, angst, syncope, slaperigheid, convulsies, coma, perifere neuropathie, spierzwakte, onwillekeurige spierbewegingen, slapeloosheid, psychische stoornissen zoals depersonalisatie, psychotische episoden en zelden paresthesie, dysartrie, verergering van epilepsie en parkinsonisme. De ernst hiervan kan soms stopzetting van de therapie noodzakelijk maken.

Oogaandoeningen

Visusstoornissen, dubbelzien en orbitale en periorbitale pijn kunnen sporadisch voorkomen. Neerslagen op de cornea en afwijkingen van de retina, met inbegrip van die van de macula.

Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen

Tinnitus, gehoorstoornissen en doofheid (zelden).

Hartaandoeningen en bloedvataandoeningen

Weinig frequent: oedeem, hypertensie, tachycardie, pijn op de borst, vasodilatatie, aritmie, hartkloppingen, hypotensie, decompensatio cordis.

Maagdarfstelselaandoeningen

Het meest komen voor: misselijkheid, anorexie, braken, dyspepsie, buikpijn, diarree, obstipatie. Andere bijwerkingen die kunnen optreden, zijn ulceratie - enkel of multipel - van slokdarm, maag, duodenum, dunne of dikke darm, met inbegrip van perforatie en bloeding, met enkele zeldzame gevallen van exitus letalis; maagdarmbloeding zonder duidelijke zweervorming; verergering van de buikpijn bij reeds bestaande colitis ulcerosa. Darmulceratie gevolgd door stenose en obstructie is zelden vermeld. Weinig frequente bijwerkingen zijn stomatitis, gastritis, flatulentie, bloeding uit het colon sigmoïdeum - occult of uit een diverticulum - en perforatie van reeds bestaande sigmoïdlaesies (diverticulum, carcinoma).

Andere gastro-intestinale bijwerkingen die mogelijk door indometacine kunnen worden veroorzaakt zijn colitis ulcerosa en ileïtis regionalis.

Lever- en galaandoeningen

Zeldzaam in samenhang met indometacine vermelde leverreacties zijn geelzucht en hepatitis, in enkele gevallen met dodelijke afloop.

Department of Regulatory Affairs	Date: 2022-10	Authorisation	Case manager: HS	Rev. 12.0	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	----------------------------	------------------	---------------------

Centrafarm B.V., Breda, The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Indometacine zetpil CF 50 mg, zetpillen	RVG 55879	
Indometacine zetpil CF 100 mg, zetpillen	RVG 55712	
indometacine		
1.3.1.1 Summary of Product Characteristics		1.3.1.1 / 9 van 11

Nier- en urinewegaandoeningen

Verhoging van het bloedureumgehalte en hematurie. Zelden proteïnurie, nefrotisch syndroom, interstitiële nefritis en nierdysfunctie waaronder nierinsufficiëntie.

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen

Weinig frequent: overgevoelighedsreacties, waaronder pruritus, urticaria, angiitis, erythema nodosum, huiduitslag, dermatitis exfoliativa, syndroom van Stevens-Johnson, erythema multiforme, toxische epidermale necrolyse, haaruitval, acute ademhalingsstoornissen, een snelle bloeddruk daling die op een shockachtige toestand lijkt, angioneurotisch oedeem, plotselinge dyspnoe, astma en longoedeem, gewichtstoename, bloeding uit de vagina, hyperglykemie en glucosurie, hyperkaliëmie, opvlieging en transpiratie.

Bijwerkingen in verband gebracht met het gebruik van zetpillen

Tenesmus; proctitis; bloeding uit het rectum, branderig gevoel, pijn, irritatie en jeuk.

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.

4.9 Overdosering

De onderstaande symptomen kunnen na overdosering optreden: misselijkheid, braken en diarree. Daarnaast zijn mogelijk: hevige hoofdpijn, duizeligheid, verwardheid, desoriëntatie, lethargie en coma. Verder zijn beschreven: paresthesiën, perifere neuropathie, hallucinaties en convulsies. Een acuut ulcus kan ontstaan in het maagdarmkanaal met de mogelijkheid van perforatie en hemorragie. Een enkele keer is hematurie waargenomen. Bloedbeeldafwijkingen zijn niet geheel uit te sluiten, ook al zijn ze tot op heden alleen bekend als bijwerking en nog niet beschreven als effect na éénmalige dosis.

De behandeling is symptomatisch en ondersteunend. De maag dient zo snel mogelijk te worden geledigd. Indien de patiënt niet kan braken, dient maagspoeling te worden verricht. Zodra de maag is geledigd, kan men een volwassen patiënt 30 gram geactiveerde kool geven. Daarna laxeren met 30 g natriumsulfaat. Bij kinderen de hoeveelheden aanpassen. Bij grote hoeveelheden dient men de maag te spoelen met achterlating van 25 tot 50 g geactiveerde kool en 30 g natriumsulfaat. Convulsies kunnen behandeld worden met diazepam. Bij ernstige intoxicatie is opname op een intensive care-afdeling geïndiceerd in verband met kans op coma en hemorragiën in het maagdarmkanaal. Controle van het bloedbeeld na enkele dagen. Het gebruik van antacida kan nuttig zijn.

5 FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: prostaglandinesynthetaseremmers, ATC-code: M01AB01.

Indometacine is een prostaglandinesynthetaseremmer met uitgesproken analgetische en antipyretische eigenschappen. Indometacine is *in vitro* een krachtige remmer van de prostaglandinesynthese. Tijdens behandeling zijn concentraties bereikt die ook *in vivo* een effect blijken te hebben. Prostaglandines sensibiliseren de afferente zenuwen en versterken de werking van bradykinine bij het induceren van

Department of Regulatory Affairs	Date: 2022-10	Authorisation	Case manager: HS	Rev. 12.0	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	----------------------------	------------------	---------------------

Centrafarm B.V., Breda, The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Indometacine zetpil CF 50 mg, zetabletten	RVG 55879	
Indometacine zetpil CF 100 mg, zetabletten	RVG 55712	
indometacine		
1.3.1.1 Summary of Product Characteristics		1.3.1.1 / 10 van 11

pijn in het diermodel. Bovendien is bekend dat prostaglandines tot de mediators van ontsteking behoren. Daar indometacine een remmer van de prostaglandinesynthese is, kan zijn werkingwijze een gevolg zijn van een afname van de prostaglandines in perifere weefsels.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Na enkelvoudige orale doses van capsules à 25 mg of 50 mg wordt indometacine snel geabsorbeerd waarbij na twee uur maximale plasmaspiegels van respectievelijk ongeveer 1 en 2 µg/ml worden bereikt. De biologische beschikbaarheid van oraal toegediende capsules is zo goed als 100%, terwijl 90% van de dosis binnen vier uur wordt geabsorbeerd.

De absorptiesnelheid na zetabletten is groter dan na capsules.

Indometacine wordt geëlimineerd door renale excretie, metabolisme en biliëre excretie. Indometacine ondergaat een belangrijke enterohepatische kringloop. De gemiddelde halfwaardetijd van indometacine wordt geschat op ongeveer 4,5 uur. Met een typisch behandelingsregime van driemaal daags 25 of 50 mg zijn de plasmaconcentraties van indometacine gemiddeld 1,4 maal van die na de eerste dosis.

Indometacine komt in het plasma voor als zodanig en als zijn desmethyl-, desbenzoyl- en desmethyl-desbenzoylmetabool, alle in de niet-geconjugeerde vorm. Ongeveer 60% van een orale dosering wordt in de urine teruggevonden als zodanig en als metabolieten (26% als indometacine en zijn glucuronide) en 33% wordt in de feces teruggevonden (1,5% als indometacine).

Bij de te verwachten breedte van therapeutische plasmaconcentraties is ongeveer 90% van de indometacine in het plasma eiwitgebonden.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Geen bijzonderheden.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Hard vet

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25 °C. Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Meervouden van 10 in een kartonnen doos

Department of Regulatory Affairs	Date: 2022-10	Authorisation	Case manager: HS	Rev. 12.0	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	----------------------------	------------------	---------------------

Centrafarm B.V., Breda, The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Indometacine zetpil CF 50 mg, zepillen	RVG 55879	
Indometacine zetpil CF 100 mg, zepillen	RVG 55712	
<i>indometacine</i>		
1.3.1.1 Summary of Product Characteristics		1.3.1.1 / 11 van 11

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten.

7 HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Centrafarm B.V.
Van de Reijtstraat 31-E
4814 NE Breda
Nederland

8 NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

RVG 55879, Indometacine zetpil CF 50 mg, zepillen
RVG 55712, Indometacine zetpil CF 100 mg, zepillen

9 DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning:
Indometacine zetpil CF 50 mg, zepillen: 21 juni 1983
Indometacine zetpil CF 100 mg, zepillen: 11 januari 1983

Datum van laatste verlenging:
Indometacine zetpil CF 50 mg, zepillen: 21 juni 2013
Indometacine zetpil CF 100 mg, zepillen: 11 januari 2013

10 DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 4.6: 13 oktober 2022

Department of Regulatory Affairs	Date: 2022-10	Authorisation	Case manager: HS	Rev. 12.0	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	----------------------------	------------------	---------------------