

Anlage

Indometacin	Tablette	25 mg/ 50 mg/
	Filmtablette	25 mg
	Brausetablette	25 mg/ 50 mg/
	überzogene Tablette	25 mg
	Kapsel	25 mg/ 50 mg/
	Retardkapsel	75 mg
	orale Suspension	25 mg/5 ml
	Zäpfchen	50 mg/ 100 mg
Stoff	Darreichungsform	Stärke

Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (SPC)**Fachinformation****1. BEZEICHNUNG DES ARZENIMITTELS**

/.../ Stärke Darreichungsform

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG**/Für Tabletten:**

Jede Tablette enthält ... Indometacin./

/Für Filmtabletten 25 mg:

Jede Filmtablette enthält 25 mg Indometacin./

/Für Brausetabletten:

Jede Brausetablette enthält ... Indometacin./

/Für Dragees 25 mg:

Jede Dragee enthält 25 mg Indometacin./

/Für Kapseln:

Jede Kapsel enthält ... mg Indometacin./

/Für Retardkapseln 75 mg:

Jede Retardkapsel enthält 75 mg Indometacin./

/Für orale Suspension 25 mg/5 ml:

5 ml Suspension (... Meßlöffel) enthalten 25 mg Indometacin./

/Für Zäpfchen:

Ein Zäpfchen enthält ... mg Indometacin./

<Sonstige(r) Bestandteil(e) mit bekannter Wirkung> [soweit für die zweckgemäße Anwendung erforderlich entsprechend der Excipients-Guideline rsp. „Besonderheitenliste“]

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1

3. DARREICHUNGSFORM

Tabletten/Filmtabletten/Brausetabletten/Dragees/Kapseln/Retardkapseln/Suspension/Zäpfchen

[Beschreibung und Angabe zur Größe der Darreichungsform]

<Die Bruchkerbe dient nur zum Teilen der Tablette, um das Schlucken zu erleichtern, und nicht zum Teilen in gleiche Dosen.>

<Die Kerbe dient nicht zum Teilen der Tablette.>

<Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.>

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Symptomatische Behandlung von Schmerz und Entzündung bei

- akuten Arthritiden (einschließlich Gichtanfall)
- chronischen Arthritiden, insbesondere bei rheumatoider Arthritis (chronische Polyarthritis)
- Spondylitis ankylosans (Morbus Bechterew) und anderen entzündlich-rheumatischen Wirbelsäulenerkrankungen
- Reizzuständen bei Arthrosen und Spondylarthrosen
- entzündlichen weichteilrheumatischen Erkrankungen
- schmerzhaften Schwellungen oder Entzündungen nach Verletzungen

//Für alle Formulierungen mit retardierter Wirkstofffreisetzung://

Wegen der verzögerten Freisetzung des Wirkstoffes Indometacin ist /.../ nicht zur Therapieeinleitung bei Erkrankungen geeignet, bei denen ein rascher Wirkungseintritt benötigt wird./

[Die Anwendungsgebiete/Darreichungsform sind entsprechend der beanspruchten/zugelassenen Form vom pharmazeutischen Unternehmer einzusetzen.]

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

/Tabletten/Filmtabletten/Brausetabletten/Dragees/ Kapseln 25mg:

Erwachsene:

Indometacin wird in Abhängigkeit von der Schwere der Erkrankung dosiert. Der empfohlene Dosisbereich liegt zwischen 50 - 150 mg Indometacin pro Tag, verteilt auf 2-3 Einzelgaben.

Erwachsene nehmen 2 - 3mal täglich

1 - 2 Tabletten/Filmtabletten/Brausetabletten/Dragees/ Kapseln /.../
(entsprechend 50 - 150mg Indometacin) ein.

Die Tageshöchstdosis kann in besonderen Fällen kurzfristig auf 200 mg pro Tag erhöht werden; diese Dosis sollte jedoch nicht überschritten werden.

/Tabletten/Brausetabletten/Kapseln 50mg:

Erwachsene:

Indometacin wird in Abhängigkeit von der Schwere der Erkrankung dosiert. Der empfohlene Dosisbereich liegt zwischen 50-150mg Indometacin pro Tag, verteilt auf 1-3 Einzelgaben.

Erwachsene nehmen 1-3mal täglich 1 Tablette/ Brausetablette/Kapsel /.../
(entsprechend 50 - 150mg Indometacin) ein.

Die Tageshöchstdosis kann in besonderen Fällen kurzfristig auf 200 mg Indometacin pro Tag erhöht werden; diese Dosis sollte jedoch nicht überschritten werden.

/Retardkapseln 75 mg:

Erwachsene:

Indometacin wird in Abhängigkeit von der Schwere der Erkrankung dosiert. Der empfohlene Dosisbereich liegt zwischen 50 - 150mg Indometacin pro Tag

Erwachsene nehmen 1 - 2mal pro Tag 1 Retardkapsel /.../ (entsprechend 75 - 150mg Indometacin) ein.

/Orale Suspension 25 mg/5 ml:

Erwachsene:

Indometacin wird in Abhängigkeit von der Schwere der Erkrankung dosiert. Der empfohlene Dosisbereich liegt zwischen 50 - 150mg Indometacin pro Tag, verteilt auf 2 - 3 Einzelgaben.

Erwachsene nehmen 2 - 3mal täglich 5 - 10ml Suspension /.../ (entsprechend 50-150 mg Indometacin) ein.

Die Tageshöchstdosis kann in besonderen Fällen kurzfristig auf 200 mg Indometacin pro Tag (40 ml Suspension) erhöht werden; diese Dosis sollte jedoch nicht überschritten werden.

/Zäpfchen 50 mg:

Dosierung bei Erwachsenen:

Indometacin wird in Abhängigkeit von der Schwere der Erkrankung dosiert. Der empfohlene Dosisbereich liegt zwischen 50 – 150 mg Indometacin pro Tag, verteilt auf 1 - 3 Einzelgaben.

Erwachsene wenden 1 - 3mal pro Tag 1 Zäpfchen /.../ (entsprechend 50 – 150 mg Indometacin) an.

Die Tageshöchstdosis kann in besonderen Fällen kurzfristig auf 200 mg Indometacin pro Tag erhöht werden; diese Dosis sollte jedoch nicht überschritten werden.

/Zäpfchen 100 mg:

Erwachsene:

Indometacin wird in Abhängigkeit von der Schwere der Erkrankung dosiert. Der empfohlene Dosisbereich liegt zwischen 50 – 150 mg Indometacin pro Tag.

Erwachsene wenden 1mal pro Tag 1 Zäpfchen /.../ (entsprechend 100 mg Indometacin) an.

Die Tageshöchstdosis kann in besonderen Fällen kurzfristig auf 200 mg Indometacin pro Tag (2mal pro Tag 1 Zäpfchen) erhöht werden; diese Dosis sollte jedoch nicht überschritten werden.

[Die jeweilige Dosierungsanleitung ist vom pharmazeutischen Unternehmer entsprechend der Stärke des Präparates zu übernehmen.]

/Für alle Darreichungsformen:

Über die Dauer der Anwendung entscheidet der behandelnde Arzt.

Bei rheumatischen Erkrankungen kann die Einnahme/ Anwendung von /.../ über einen längeren Zeitraum erforderlich sein.

Nebenwirkungen können reduziert werden, indem die niedrigste wirksame Dosis über den kürzesten, zur Symptomkontrolle erforderlichen Zeitraum angewendet wird (siehe Abschnitt 4.4).

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten:

Es ist keine spezielle Dosisanpassung erforderlich. Wegen des möglichen Nebenwirkungsprofils (siehe Abschnitt 4.4) sollten ältere Menschen besonders sorgfältig überwacht werden.

Eingeschränkte Nierenfunktion:

Bei Patienten mit leichter bis mäßiger Einschränkung der Nierenfunktion ist keine Dosisreduktion erforderlich. (Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz siehe Abschnitt 4.3).

Eingeschränkte Leberfunktion:

Bei Patienten mit leichter bis mäßiger Einschränkung der Leberfunktion ist keine Dosisreduktion erforderlich. (Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung siehe Abschnitt 4.3).

Kinder und Jugendliche:

Eine Anwendung von /.../ bei Kindern und Jugendlichen wird nicht empfohlen, da zur Behandlung rheumatischer Erkrankungen mit Indometacin für diese Altersgruppe keine ausreichenden Daten zu Sicherheit und Wirksamkeit vorliegen. /

Art der Anwendung

/Für Tabletten/Dragees/Kapseln/Retardkapseln:

/.../ wird unzerkaut mit reichlich Flüssigkeit und nicht auf nüchternen Magen eingenommen. Bei empfindlichem Magen empfiehlt es sich, /.../ während der Mahlzeiten einzunehmen./

/Für Brausetabletten:

/.../ wird in ausreichend Flüssigkeit aufgelöst und nicht auf nüchternen Magen eingenommen. Bei empfindlichem Magen empfiehlt es sich, /.../ während der Mahlzeiten einzunehmen.

/Für orale Suspension 25 mg/5 ml:

/.../ sollte nicht auf nüchternen Magen, sondern nach Möglichkeit zu oder nach den Mahlzeiten mit reichlich Flüssigkeit eingenommen werden.

Der Packung liegt ein Messlöffel bei, der eine genaue Dosierung gestattet.

/Für Zäpfchen:

/.../ sollte möglichst nach dem Stuhlgang tief in den After eingeführt werden.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile;
- bekannte Reaktionen von Bronchospasmus, Asthma, Rhinitis, Urtikaria oder Angioödem nach der Einnahme von Acetylsalicylsäure oder anderen nicht-steroidalen Entzündungshemmern in der Vergangenheit
- ungeklärte Blutbildungs- und Gerinnungsstörungen;
- bestehende oder in der Vergangenheit wiederholt aufgetretene peptische Ulzera oder Hämorrhagien (mindestens 2 unterschiedliche Episoden nachgewiesener Ulzeration oder Blutung)
- gastrointestinale Blutungen oder Perforation in der Anamnese im Zusammenhang mit einer vorherigen Therapie mit nicht-steroidalen Antirheumatika/Antiphlogistika (NSAR)
- zerebrovaskuläre oder andere aktive Blutungen;
- schwere Nieren- oder Leberfunktionsstörungen

- schwere Herzinsuffizienz
- Schwangerschaft, im letzten Drittel (siehe Abschnitt 4.6)

4.4 **Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

Nebenwirkungen können reduziert werden, indem die niedrigste wirksame Dosis über den kürzesten, zur Symptomkontrolle erforderlichen Zeitraum angewendet wird (siehe Abschnitt 4.2 und gastrointestinale und kardiovaskuläre Risiken weiter unten).

Gastrointestinale Sicherheit

Die Anwendung von /.../ in Kombination mit anderen NSAR einschließlich selektiver Cyclooxygenase-2-Hemmer sollte vermieden werden.

Ältere Patienten:

Bei älteren Patienten kommt es unter NSAR-Therapie häufiger zu unerwünschten Wirkungen, vor allem zu gastrointestinalen Blutungen und Perforationen, auch mit letalem Ausgang (siehe Abschnitt 4.2).

Gastrointestinale Blutungen, Ulzera und Perforationen:

Gastrointestinale Blutungen, Ulzera oder Perforationen, auch mit letalem Ausgang, wurden unter allen NSAR berichtet. Sie traten mit oder ohne vorherige Warnsymptome bzw. schwerwiegende gastrointestinale Ereignisse in der Anamnese zu jedem Zeitpunkt der Therapie auf.

Das Risiko gastrointestinaler Blutung, Ulzeration oder Perforation ist höher mit steigender NSAR-Dosis, bei Patienten mit Ulzera in der Anamnese, insbesondere mit den Komplikationen Blutung oder Perforation (siehe Abschnitt 4.3) und bei älteren Patienten. Diese Patienten sollten die Behandlung mit der niedrigsten verfügbaren Dosis beginnen.

Für diese Patienten sowie für Patienten, die eine begleitende Therapie mit niedrig dosierter Acetylsalicylsäure (ASS) oder anderen Arzneimitteln, die das gastrointestinale Risiko erhöhen können, benötigen (siehe Abschnitt 4.5), sollte eine Kombinationstherapie mit protektiven Arzneimitteln (z. B. Misoprostol oder Protonenpumpenhemmer) in Betracht gezogen werden (siehe unten und Abschnitt 4.5).

Patienten mit einer Anamnese gastrointestinaler Toxizität, insbesondere in höherem Alter, sollten jegliche ungewöhnlichen Symptome im Bauchraum (vor allem gastrointestinale Blutungen) insbesondere am Anfang der Therapie melden. Vorsicht ist angeraten, wenn die Patienten gleichzeitig Arzneimittel erhalten, die das Risiko für Ulzera oder Blutungen erhöhen können, wie z. B. orale Kortikosteroide, Antikoagulanzen wie Warfarin, selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer oder Thrombozytenaggregationshemmer wie ASS (siehe Abschnitt 4.5).

Wenn es bei Patienten unter /.../ zu gastrointestinalen Blutungen oder Ulzera kommt, ist die Behandlung abbrechen.

NSAR sollten bei Patienten mit einer gastrointestinalen Erkrankung in der Anamnese (Colitis ulcerosa, Morbus Crohn) mit Vorsicht angewendet werden, da sich ihr Zustand verschlechtern kann (siehe Abschnitt 4.8).

Kardiovaskuläre und zerebrovaskuläre Wirkungen

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

Klinische Studien und epidemiologische Daten legen nahe, dass die Anwendung von manchen NSAR (insbesondere bei hohen Dosen und bei Langzeitbehandlung) möglicherweise mit einem geringfügig erhöhten Risiko von arteriellen thrombotischen Ereignissen (zum Beispiel Herzinfarkt oder Schlaganfall) verbunden ist. Es liegen keine ausreichenden Daten vor, um ein solches Risiko für Indometacin auszuschließen.

Patienten mit unkontrolliertem Bluthochdruck, Herzinsuffizienz, bestehender ischämischer Herzerkrankung, peripherer arterieller Verschlusskrankheit und/oder zerebrovaskulärer Erkrankung sollten mit Indometacin nur nach sorgfältiger Abwägung behandelt werden. Vergleichbare Abwägungen sollten auch vor Initiierung einer längerdauernden Behandlung von Patienten mit Risikofaktoren für kardiovaskuläre Erkrankung (z.B. Hochdruck, Hyperlipidämie, Diabetes mellitus, Rauchen) gemacht werden.

Hautreaktionen

Unter NSAR-Therapie wurde sehr selten über schwerwiegende Hautreaktionen, einige mit letalem Ausgang, einschließlich exfoliative Dermatitis, Stevens-Johnson-Syndrom und toxische epidermale Nekrolyse (Lyell-Syndrom) berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Das höchste Risiko für derartige Reaktionen scheint zu Beginn der Therapie zu bestehen, da diese Reaktionen in der Mehrzahl der Fälle im ersten Behandlungsmonat auftraten. Beim ersten Anzeichen von Hautausschlägen, Schleimhautläsionen oder sonstigen Anzeichen einer Überempfindlichkeitsreaktion sollte /.../ abgesetzt werden.

Sonstige Hinweise:

/.../ sollte nur unter strenger Abwägung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses angewendet werden:

- bei angeborener Störung des Porphyrinstoffwechsels (z.B. akute intermittierende Porphyrie);
- bei systemischem Lupus erythematodes (SLE) sowie Mischkollagenose (mixed connective tissue disease) (siehe Abschnitt 4.8).

Eine besonders sorgfältige ärztliche Überwachung ist erforderlich:

- bei eingeschränkter Nierenfunktion;
- bei Leberfunktionsstörungen;
- direkt nach größeren chirurgischen Eingriffen;
- bei Patienten, die an Heuschnupfen, Nasenpolypen oder chronisch obstruktiven Atemwegserkrankungen leiden, 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;
- bei Patienten, die auf andere Stoffe allergisch reagieren, da für sie bei der Anwendung von /.../ ebenfalls ein erhöhtes Risiko für das Auftreten von Überempfindlichkeitsreaktionen besteht.

Schwere akute Überempfindlichkeitsreaktionen (z. B. anaphylaktischer Schock) werden sehr selten beobachtet. Bei ersten Anzeichen einer Überempfindlichkeitsreaktion nach Einnahme/Verabreichung von /.../ muss die Therapie abgebrochen werden. Der Symptomatik entsprechende, medizinisch erforderliche Maßnahmen müssen durch fachkundige Personen eingeleitet werden.

Indometacin kann vorübergehend die Thrombozytenaggregation hemmen. Patienten mit Gerinnungsstörungen sollten daher sorgfältig überwacht werden.

Bei länger dauernder Anwendung von /.../ ist eine regelmäßige Kontrolle der Leberwerte, der Nierenfunktion sowie des Blutbildes erforderlich.

Bei längerem Anwendung von Schmerzmitteln können Kopfschmerzen auftreten, die nicht durch erhöhte Dosen des Arzneimittels behandelt werden dürfen.

Ganz allgemein kann die gewohnheitsmäßige Einnahme von Schmerzmitteln, insbesondere bei Kombination mehrerer schmerzstillender Wirkstoffe, zur dauerhaften Nierenschädigung mit dem Risiko eines Nierenversagens (Analgetika-Nephropathie) führen.

Bei Anwendung von NSAR können durch gleichzeitigen Einnahme von Alkohol, Wirkstoff-bedingte Nebenwirkungen, insbesondere solche, die den Gastrointestinaltrakt oder das zentrale Nervensystem betreffen, verstärkt werden.

Im Verlauf einer Langzeitbehandlung mit Indometacin werden gelegentlich Pigmentdegenerationen der Retina und Kornea-Trübungen beobachtet (siehe Abschnitt 4.8). Verschwommensehen kann hierfür ein kennzeichnendes Symptom sein und erfordert eine gründliche ophthalmologische Untersuchung. Da diese Veränderungen aber auch asymptomatisch sein können, sind bei Patienten unter Langzeittherapie regelmäßige ophthalmologische Untersuchungen ratsam. Beim Auftreten entsprechender Veränderungen wird ein Absetzen des Arzneimittels empfohlen. Zumeist sind diese Veränderungen dann reversibel.

NSAR können Symptome einer Infektion oder von Fieber maskieren.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Indometacin sollte nur mit Vorsicht zusammen mit den folgenden Arzneistoffen eingenommen werden:

Andere NSAR einschließlich Salicylate:

Die gleichzeitige Anwendung mehrerer NSAR kann das Risiko gastrointestinaler Ulzera und Blutungen auf Grund eines synergistischen Effekts erhöhen. Daher sollte die gleichzeitige Anwendung von Indometacin mit anderen NSAR vermieden werden (siehe Abschnitt 4.4).

Digoxin, Phenytoin, Lithium:

Die gleichzeitige Anwendung von /.../ mit Digoxin-, Phenytoin- oder Lithium-Präparaten kann den Digoxin- bzw. Lithiumspiegel im Serum erhöhen. Eine Kontrolle der Lithium-Serumspiegel ist notwendig.

Diuretika, ACE-Hemmer, Betarezeptorenblockern und Angiotensin-II Antagonisten:
NSAR können die Wirkung von Diuretika und Antihypertensiva abschwächen. Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion (z.B. dehydrierte Patienten oder ältere Patienten) kann die gleichzeitige Einnahme eines ACE-Hemmers, Betarezeptorenblockers oder Angiotensin-II-Antagonisten mit einem Arzneimittel, das die Cyclooxygenase hemmt, zu einer weiteren Verschlechterung der Nierenfunktion, einschließlich eines möglichen akuten Nierenversagens, führen, was gewöhnlich reversibel ist. Daher sollte eine solche Kombination nur mit Vorsicht angewendet werden, vor allem bei älteren Patienten. Die Patienten müssen zu einer adäquaten Flüssigkeitseinnahme aufgefordert werden und eine regelmäßige Kontrolle der Nierenwerte sollte nach Beginn einer Kombinationstherapie in Erwägung gezogen werden.
Die gleichzeitige Gabe von /.../ und kaliumsparenden Diuretika kann zu einer Hyperkaliämie führen.

Glucocorticoide:

erhöhtes Risiko gastrointestinaler Ulzera oder Blutungen (siehe Abschnitt 4.4).

Thrombozytenaggregationshemmer wie Acetylsalicylsäure und selektive Serotonin Wiederaufnahmehemmer (SSRI):

erhöhtes Risiko gastrointestinaler Blutungen (siehe Abschnitt 4.4.)

Methotrexat:

Die Gabe von /.../ innerhalb von 24 Stunden vor oder nach Gabe von Methotrexat kann zu einer erhöhten Konzentration von Methotrexat im Blut und einer Zunahme seiner toxischen Wirkung führen.

Ciclosporin:

NSAR können die Nierentoxizität von Ciclosporin erhöhen.

Antikoagulanzen:

NSAR können die Wirkung von Antikoagulanzen wie Warfarin verstärken (siehe Abschnitt 4.4.)

Sulfonylharnstoffe:

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

Penicillin

Bei Kombination mit Penicillinen wird deren Ausscheidung verzögert.

Probenecid

Bei Kombination mit Probenecid wird die Indometacin-Elimination verlangsamt.

Furosemid

Durch Furosemid wird die Indometacin-Ausscheidung beschleunigt.

Triamteren

/.../ sollte nicht gleichzeitig mit Triamteren angewendet werden, da sonst die Gefahr des akuten Nierenversagens besteht.

Diflunisal

/.../ sollte nicht gleichzeitig mit Diflunisal eingenommen werden, da sonst mit einem deutlichen Anstieg der Indometacin-Plasmaspiegel zu rechnen ist (letale gastrointestinale Hämorrhagien wurden beschrieben).

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Eine Hemmung der Prostaglandinsynthese kann die Schwangerschaft und/oder die embryo-fetale Entwicklung negativ beeinflussen. Daten aus epidemiologischen Studien weisen auf ein erhöhtes Risiko für Fehlgeburten sowie kardiale Missbildungen und Gastroschisis nach der Anwendung eines Prostaglandinsynthesehemmers in der Frühschwangerschaft hin. Es wird angenommen, dass das Risiko mit der Dosis und der Dauer der Therapie steigt.

Bei Tieren wurde nachgewiesen, dass die Gabe eines Prostaglandinsynthesehemmers zu erhöhtem prä- und post-implantärem Verlust und zu embryo-fetaler Letalität führt. Ferner wurden erhöhte Inzidenzen verschiedener Missbildungen, einschließlich kardiovaskulärer Missbildungen, bei Tieren berichtet, die während der Phase der Organogenese einen Prostaglandinsynthesehemmer erhielten.

Während des ersten und zweiten Schwangerschaftstrimesters sollte Indometacin nur gegeben werden, wenn dies unbedingt notwendig ist. Falls Indometacin von einer Frau angewendet wird, die versucht schwanger zu werden oder wenn es während des ersten oder zweiten Schwangerschaftstrimesters angewendet wird, sollte die Dosis so niedrig und die Behandlungsdauer so kurz wie möglich gehalten werden.

Während des dritten Schwangerschaftstrimesters können alle Prostaglandinsynthesehemmer:

- den Fetus folgenden Risiken aussetzen:
 - kardiopulmonale Toxizität (mit vorzeitigem Verschluss des Ductus arteriosus und pulmonaler Hypertonie);
 - Nierenfunktionsstörung, die zu Nierenversagen mit Oligohydramniose fortschreiten kann;
- die Mutter und das Kind, am Ende der Schwangerschaft, folgenden Risiken aussetzen:
 - mögliche Verlängerung der Blutungszeit, ein thrombozytenaggregationshemmender Effekt, der selbst bei sehr geringen Dosen auftreten kann;
 - Hemmung von Uteruskontraktionen, mit der Folge eines verspäteten oder verlängerten Geburtsvorganges.

Zusätzlich wurde über fetale Schäden in Form einer nekrotisierenden Enterokolitis berichtet.

Daher ist Indometacin während des dritten Schwangerschaftstrimesters kontraindiziert.

Stillzeit

Der Wirkstoff Indometacin und seine Abbauprodukte gehen in geringen Mengen in die Muttermilch über. Da nachteilige Folgen für den Säugling bisher nicht

bekannt geworden sind, wird bei kurzfristiger Anwendung eine Unterbrechung des Stillens in der Regel nicht erforderlich sein. Wird eine längere Anwendung bzw. Einnahme höherer Dosen zur Therapie rheumatischer Erkrankungen verordnet, sollte jedoch ein frühzeitiges Abstillen erwogen werden.

Fertilität

Die Anwendung von /.../ kann, wie die Anwendung anderer Arzneimittel, die bekanntermaßen die Cyclooxygenase/Prostaglandinsynthese hemmen, die 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 /.../ in Betracht gezogen werden.

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

Da bei der Anwendung von /.../ in höherer Dosierung zentralnervöse Nebenwirkungen wie Müdigkeit und Schwindel auftreten können, kann im Einzelfall die Reaktionsfähigkeit verändert und die Fähigkeit zur aktiven Teilnahme am Straßenverkehr und zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigt werden. Dies gilt in verstärktem Maße im Zusammenwirken mit Alkohol.

4.8 Nebenwirkungen

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt:

Sehr häufig ($\geq 1/10$)

Häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$)

Gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$)

Selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)

Sehr selten ($< 1/10.000$)

Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Bei den folgenden unerwünschten Arzneimittelwirkungen muss berücksichtigt werden, dass sie überwiegend dosisabhängig und interindividuell unterschiedlich sind.

Die am häufigsten beobachteten Nebenwirkungen betreffen den Verdauungstrakt. Peptische Ulzera, Perforationen oder Blutungen, manchmal tödlich, können auftreten, insbesondere bei älteren Patienten (siehe Abschnitt 4.4) Übelkeit, Erbrechen, Diarrhö, Blähungen, Verstopfung, Verdauungsbeschwerden, abdominale Schmerzen, Teerstuhl, Hämatemesis, ulcerative Stomatitis und Verschlimmerung von Colitis und Morbus Crohn (siehe Abschnitt 4.4) sind nach Anwendung berichtet worden. Weniger häufig wurde Gastritis beobachtet.

Insbesondere das Risiko für das Auftreten von Magen-Darm-Blutungen ist abhängig vom Dosisbereich und der Anwendungsdauer.

Ödeme, Bluthochdruck und Herzinsuffizienz wurden im Zusammenhang mit NSAR-Behandlung berichtet.

Klinische Studien und epidemiologische Daten legen nahe, dass die Anwendung von manchen NSAR (insbesondere bei hohen Dosen und bei Langzeitbehandlung) möglicherweise mit einem geringfügig erhöhten Risiko von arteriellen thrombotischen Ereignissen (z. B. Herzinfarkt oder Schlaganfall) verbunden ist (siehe Abschnitt 4.4).

Infektionen und parasitäre Erkrankungen

Sehr selten ist im zeitlichen Zusammenhang mit der systemischen Anwendung von NSAR eine Verschlechterung infektionsbedingter Entzündungen (z. B. Entwicklung einer nekrotisierenden Fasciitis) beschrieben worden. Dies steht möglicherweise im Zusammenhang mit dem Wirkmechanismus der NSAR.

Wenn während der Anwendung von /.../ Zeichen einer Infektion neu auftreten oder sich verschlimmern, wird dem Patienten daher empfohlen, unverzüglich den Arzt aufzusuchen. Es ist zu prüfen, ob die Indikation für eine antiinfektiöse/antibiotische Therapie vorliegt.

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Sehr selten: Störungen der Blutbildung (Anämie, Leukopenie, Agranulozytose, Thrombozytopenie). Erste Symptome können sein: Fieber, Halsschmerzen, oberflächliche Wunden im Mund, grippeartige Beschwerden, starke Abgeschlagenheit, Nasenbluten und Hautblutungen. Bei der Langzeittherapie sollte das Blutbild regelmäßig kontrolliert werden.

Erkrankungen des Immunsystems

Häufig: Überempfindlichkeitsreaktionen mit Hautausschlag und Hautjucken.
Gelegentlich: Urtikaria, Überempfindlichkeitsreaktionen mit Asthmaanfällen (ggf. mit Blutdruckabfall).

Der Patient ist anzuweisen, in diesem Fall umgehend den Arzt zu informieren, und /.../ nicht mehr einzunehmen.

Sehr selten: Schwere allgemeine Überempfindlichkeitsreaktionen. Sie können sich äußern als: Gesichtssödem, Zungenschwellung, innere Kehlkopfschwellung mit Einengung der Atemwege, Atemnot, Herzjagen, Blutdruckabfall bis hin zum bedrohlichen Schock.

Beim Auftreten einer dieser Erscheinungen, die schon bei Erstanwendung vorkommen können, ist sofortige ärztliche Hilfe erforderlich.

Sehr selten: allergisch bedingte Vaskulitis und Pneumonitis.

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Sehr selten: Hyperglykämie, Glukosurie

Psychiatrische Erkrankungen

Gelegentlich : Verwirrtheit, Angstzustände, psychische Störungen, Schlaflosigkeit.

Eine Verstärkung der Symptome bei psychiatrischen Vorerkrankungen ist unter Anwendung von /.../ möglich. Abhängig vom Schweregrad der Erscheinungen kann eine Dosisreduktion oder ein Abbrechen der Therapie notwendig werden.

Erkrankungen des Nervensystems

Sehr häufig: Zentralnervöse Störungen wie Kopfschmerzen und Benommenheit.

Häufig: Schwindel, Schläfrigkeit, leichte Ermüdbarkeit, Erschöpfung, Depression.
Gelegentlich: periphere Neuropathie, Muskelschwäche, Krämpfe, Parästhesien, vorübergehende Bewusstseinsverluste bis zum Koma.

Eine Verstärkung der Symptome bei Epilepsie und Morbus Parkinson ist unter Anwendung von /.../ möglich.

Abhängig vom Schweregrad der Erscheinungen kann eine Dosisreduktion oder ein Abbrechen der Therapie notwendig werden.

Augenerkrankungen

Gelegentlich: Auftreten von Doppelbildern; Pigmentdegenerationen der Retina und Kornea-Trübungen im Verlauf einer Langzeitbehandlung.

Verschwommensehen kann hierfür ein kennzeichnendes Symptom sein (siehe Abschnitt 4.4)

Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths

Häufig: Tinnitus

Gelegentlich: Taubheit

Sehr selten: vorübergehende Hörstörungen.

Herzerkrankungen

Sehr selten: Palpitationen, Schmerzen in der Brust, Herzinsuffizienz.

Gefäßkrankungen

Sehr selten: Hypertonie.

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Sehr häufig: Magen-Darm-Beschwerden wie Übelkeit, Erbrechen und Durchfall; geringfügige Magen-Darm-Blutverluste, die in Ausnahmefällen eine Anämie verursachen können.

Häufig: Dyspepsie, Flatulenz, Bauchkrämpfe, Inappetenz, gastrointestinale Ulzera (unter Umständen mit Blutung und Durchbruch).

Gelegentlich: Hämatemesis, Melaena, blutiger Durchfall.

Sehr selten: Aphthöse Stomatitis, Glossitis, Ösophagusläsionen, Beschwerden im Unterbauch (z. B. blutende, zum Teil auch ulzerierende Colitiden), Verstärkung einer Colitis ulcerosa oder eines Morbus Crohn, Obstipation, Pankreatitis.

Der Patient ist anzuweisen, bei Auftreten von stärkeren Schmerzen im Oberbauch oder bei Melaena oder Hämatemesis das Arzneimittel abzusetzen und sofort einen Arzt aufzusuchen.

/Für die orale Darreichungsform zusätzlich:

Sehr selten: diaphragmaartige intestinale Strikturen./

//Für die Darreichungsform Zäpfchen zusätzlich://

Nach rektaler Applikation können lokale Reizerscheinungen am After, blutige Schleimabsonderungen oder schmerzhafte Defäkation auftreten./

Leber- und Gallenerkrankungen

Häufig: Erhöhung der Leberenzyme im Blut (Serumtransaminasen).

Gelegentlich: Leberschäden, insbesondere bei Langzeittherapie, akute Hepatitis mit oder ohne Ikterus (sehr selten fulminant verlaufend, auch ohne Prodromalsymptome), Leberversagen.

Die Leberwerte sollen daher regelmäßig kontrolliert werden.

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Gelegentlich: Alopezie.

Sehr selten: Photosensibilisierung, Purpura (auch allergische Purpura), bullöse Hautreaktionen wie Stevens-Johnson-Syndrom und toxische epidermale Nekrolyse (Lyell-Syndrom).

Erkrankungen der Nieren und Harnwege

Gelegentlich: Ödeme (z. B. periphere Ödeme), insbesondere bei Patienten mit arterieller Hypertonie oder Niereninsuffizienz.

Sehr selten: Nierengewebsschädigungen (interstitielle Nephritis, Papillennekrose), die mit akuter Niereninsuffizienz, Proteinurie und/oder Hämaturie einhergehen können; nephrotisches Syndrom.

Die Nierenfunktion sollte daher regelmäßig kontrolliert werden.

Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse

Sehr selten: Vaginalblutungen.

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 dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Symptome einer Überdosierung:

Als Symptome einer Überdosierung können zentralnervöse Störungen wie Kopfschmerzen, Schwindel, Benommenheit und Bewusstlosigkeit und Krämpfe auftreten. Des Weiteren kann es zu Abdominalschmerzen, Übelkeit und Erbrechen kommen. Ferner sind das Auftreten von gastrointestinalen Blutungen sowie Funktionsstörungen der Leber und der Nieren möglich.

Therapiemaßnahmen bei Überdosierung:

Ein spezifisches Antidot existiert nicht.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Nichtsteroidale Antiphlogistika und Antirheumatika, Essigsäure-Derivate und verwandte Substanzen
ATC-Code: M01AB01

Indometacin ist ein nicht-steroidales Antiphlogistikum/Antirheumatikum, das sich über die Prostaglandinsynthesehemmung in den üblichen tierexperimentellen Entzündungsmodellen als wirksam erwies. Beim Menschen reduziert

Indometacin entzündlich bedingte Schmerzen, Schwellungen und Fieber. Ferner hemmt Indometacin die ADP-induzierte Plättchenaggregation.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Bei oraler und rektaler Verabreichung erfolgt rasche und vollständige Resorption. Nach 30 bis 120 Minuten werden maximale Indometacin-Plasmaspiegel erreicht, die gut mit dem Wirkungsverlauf der Analgesie korrelieren. Die Verteilung in die Synovialflüssigkeit erfolgt mit einer zeitlichen Verzögerung zum Plasmaspiegelverlauf. Die Indometacin-Proteinbindung ist mit 90 - 93 % niedriger als bei den meisten anderen nicht-steroidalen Antirheumatika. Die Plasaeliminationshalbwertszeit beträgt im Mittel 2 Stunden, weist jedoch eine deutlich längere terminale Phase von 4 - 11 Stunden auf. Die Plasmakonzentration von Indometacin ist im Steady state bei der empfohlenen Dosierung durchschnittlich 1,4 mal so hoch wie nach der ersten Dosis. Die Biotransformation von Indometacin führt entweder zu einem enterohepatisch als Indometacin recyclisierbaren Esterglukuronid oder, unter Wirkungsverlust, zu O-demethylierten bzw. N-deacylierten Metaboliten, die sowohl renal als auch mit den Faeces ausgeschieden werden. Etwa 60% einer oralen Dosis werden im Urin unverändert oder metabolisiert (26 % als Indometacin und seine Glukuronide) wiedergefunden, 33 % in den Fäces (1,5 % als Indometacin).

Bioverfügbarkeit

Eine im Jahr durchgeführte Bioverfügbarkeitsuntersuchung an ... Probanden ergab im Vergleich zum Referenzpräparat:

	<u>Testpräparat</u> /Name, Dosis/	<u>Referenzpräparat</u> /Darreichungsform (ggf. Name), Dosis/
maximale Plasmakonzentration (C_{max}):
Zeitpunkt der maximalen Plasmakonzentration (t_{max}):
Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve (AUC):

Angabe der Werte als Mittelwert und Streubreite

Mittlere Plasmaspiegelverläufe im Vergleich zu einem Referenzpräparat in einem Konzentrations-Zeit-Diagramm:

/ R a u m f ü r D i a g r a m m /

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Die subchronische und chronische Toxizität von Indometacin zeigte sich im Tierversuch vor allem in Form von Läsionen und Ulzera im Magen-Darm-Trakt, einer erhöhten Blutungsneigung sowie hepatischen und renalen Läsionen.

In-vitro- und In-vivo-Untersuchungen zur Mutagenität ergaben keine Hinweise auf eine mutagene Wirkung von Indometacin. In Langzeitstudien an Ratten und Mäusen wurden keine Hinweise auf ein tumorerzeugendes Potential des Indometacins 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. Tragzeit und Dauer des Geburtsvorganges wurden durch Indometacin verlängert. Eine nachteilige Wirkung auf die Fertilität wurde nicht festgestellt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

6.2 Inkompatibilitäten

<Nicht zutreffend.>

6.3 Dauer der Haltbarkeit

<...> <6 Monate> <...> <1 Jahr> <18 Monate> <2 Jahre> <30 Monate> <3 Jahre> <...>

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

<Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.>

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung <und sonstige Hinweise zur Handhabung>

<Keine besonderen Anforderungen <für die Beseitigung>.>

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

{Name und Anschrift}

<{Tel.}>

<{Fax}>

<{E-Mail}>

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung

< Datum der Erteilung der Zulassung: {TT/Monat/JJJJ}>

< Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: {TT/Monat/JJJJ}>

10. STAND DER INFORMATION

<{MM/JJJJ}>

<{TT.MM.JJJJ}>

<{TT.Monat JJJJ}>

11. Verkaufsabgrenzung

Verschreibungspflichtig