

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Indomet-ratiopharm® 50 mg Zäpfchen
Indomet-ratiopharm® 100 mg Zäpfchen

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Indomet-ratiopharm® 50 mg Zäpfchen
Jedes Zäpfchen enthält 50 mg Indometacin.

Indomet-ratiopharm® 100 mg Zäpfchen
Jedes Zäpfchen enthält 100 mg Indometacin.

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Zäpfchen

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

Indomet-ratiopharm® 50 mg Zäpfchen zusätzlich:

- schmerzhaften Schwellungen oder Entzündungen nach Operationen
- primärer Dysmenorrhoe
- Tumorschmerzen, insbesondere bei Skelettbefall oder entzündlich-peritumoralem Ödem

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Dosierung

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

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

Indomet-ratiopharm® 50 mg Zäpfchen
Erwachsene erhalten 1–3-mal täglich 1 Zäpfchen (entsprechend 50–150 mg Indometacin).

Indomet-ratiopharm® 100 mg Zäpfchen
Erwachsene erhalten 1-mal täglich 1 Zäpfchen (entsprechend 100 mg Indometacin).

Art der Anwendung

Die Zäpfchen sollten möglichst nach dem Stuhlgang tief in den After eingeführt werden.

Dauer der Anwendung

Über die Dauer der Anwendung entscheidet der behandelnde Arzt.
Bei rheumatischen Erkrankungen kann die Anwendung von Indometacin 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

Wegen des möglichen Nebenwirkungsprofils (siehe Abschnitt 4.4) sollten ältere Menschen besonders sorgfältig überwacht werden.

Kinder und Jugendliche

Eine Anwendung von Indometacin, dem Wirkstoff von **Indomet-ratiopharm® Zäpfchen**, 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.

4.3 Gegenanzeigen

Diese Arzneimittel dürfen nicht angewendet werden:

- bei bekannter Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff Indometacin oder einen der sonstigen Bestandteile des Arzneimittels
- bei bekannten Reaktionen von Bronchospasmus, Asthma, Rhinitis oder Urtikaria nach der Einnahme von Acetylsalicylsäure oder anderen nicht-steroidalen Entzündungshemmern (NSAR) in der Vergangenheit
- bei bestehenden oder in der Vergangenheit wiederholt aufgetretenen peptischen Ulcera oder Hämorrhagien (mindestens 2 unterschiedliche Episoden nachgewiesener Ulceration oder Blutung)
- bei gastrointestinalen Blutungen oder Perforation in der Anamnese im Zusammenhang mit einer vorherigen Therapie mit nicht-steroidalen Antirheumatika/Antiphlogistika (NSAR)
- bei ungeklärten Blutbildungs- und Blutgerinnungsstörungen
- bei zerebrovaskulären oder anderen aktiven Blutungen
- bei schwerer Herzinsuffizienz
- in der Schwangerschaft im letzten Drittel (siehe Abschnitt 4.6)

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Gastrointestinale Sicherheit

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

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).

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, Ulcera und Perforationen: Gastrointestinale Blutungen, Ulcera 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, Ulceration oder Perforation ist höher mit Steigen der NSAR-Dosis, bei Patienten mit Ulcera 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 oder anderen Arzneimitteln, die das gastrointestinale Risiko erhöhen können, benötigen, sollte eine Kombinationstherapie mit protektiven Arzneimitteln (z. B. Misoprostol oder Protonenpumpenhemmer) in Betracht gezogen werden (siehe 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 Ulcera oder Blutungen erhöhen können, wie z. B. orale Corticosteroide, Antikoagulanzen wie Warfarin, selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer oder Thrombozyten-Aggregationshemmer wie Acetylsalicylsäure (siehe Abschnitt 4.5).

Wenn es bei Patienten unter Indometacin zu gastrointestinalen Blutungen oder Ulcera kommt, ist die Behandlung abzusetzen.

NSAR sollten bei Patienten mit einer gastrointestinalen Erkrankung in der Anamnese (Colitis ulcerosa, Morbus Crohn) nur 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 kongestiver 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 (z. B. Herzinfarkt und Schlaganfall) verbunden ist. Es liegen keine ausreichenden Daten vor, um ein solches Risiko für Indometacin auszuschließen.

Patienten mit unkontrolliertem Bluthochdruck, kongestiver 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 länger dauernden Behandlung von Patienten mit Risikofaktoren für kardiovaskuläre Ereignisse (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 Indometacin abgesetzt werden.

Sonstige Hinweise

Eine besonders sorgfältige ärztliche Überwachung ist erforderlich:

- bei angeborener Störung des Porphyrinstoffwechsels (z. B. akute intermittierende Porphyrrie)
- bei Magen-Darm-Störungen in der Vorgeschichte
- bei Bluthochdruck oder Herzinsuffizienz
- bei eingeschränkter Nierenfunktion
- bei schweren 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 Indometacin 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/Anwendung von Indometacin 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 Gabe von Indometacin ist eine regelmäßige Kontrolle der Leberwerte, der Nierenfunktion sowie des Blutbildes erforderlich.

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

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

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

Bezüglich weiblicher Fertilität siehe Abschnitt 4.6.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Andere NSAR einschließlich Salicylate

Die gleichzeitige Gabe mehrerer NSAR kann das Risiko gastrointestinaler Ulcera und Blutungen auf Grund eines synergistischen Effekts erhöhen. Daher wird die gleichzeitige Anwendung von Indometacin mit anderen NSAR nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).

Digoxin, Phenytoin, Lithium

Die gleichzeitige Anwendung von Indometacin und Digoxin, Phenytoin oder Lithium kann die Konzentration dieser Arzneimittel im Blut erhöhen. Eine Kontrolle der Serum-Lithium-Spiegel ist nötig. Eine Kontrolle der Serum-Digoxin- und der Serum-Phenytoin-Spiegel wird empfohlen.

Diuretika, ACE-Hemmer und Angiotensin-II-Antagonisten

Nicht-steroidale Antirheumatika können die Wirkung von Diuretika und Antihypertensiva abschwächen. Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion (z. B. exsikierte Patienten oder ältere Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion) kann die gleichzeitige Einnahme eines ACE-Hemmers 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 Indometacin und kaliumsparenden Diuretika kann zu

einer Hyperkaliämie führen. Daher ist eine Kontrolle der Kaliumwerte erforderlich.

Antihypertonika

Indometacin kann die Wirkung von Antihypertonika abschwächen.

Glucocorticoide

Erhöhtes Risiko gastrointestinaler Ulcera oder Blutungen (siehe Abschnitt 4.4).

Thrombozyten-Aggregationshemmer wie Acetylsalicylsäure und selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI)

Erhöhtes Risiko gastrointestinaler Blutungen (siehe Abschnitt 4.4).

Methotrexat

Die Gabe von Indometacin 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

Nicht-steroidale Antirheumatika (wie Indometacin) können die Nierentoxizität von Ciclosporin erhöhen.

Antikoagulanzen

Nicht-steroidale Antirheumatika können die Wirkung von Antikoagulanzen wie Warfarin verstärken (siehe Abschnitt 4.4). Es wird bei gleichzeitiger Therapie vorsichtshalber eine entsprechende Kontrolle des Gerinnungsstatus empfohlen.

Sulfonylharnstoffe

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

Probenecid

Bei Kombination mit Probenecid wird die Indometacin-Elimination verlangsamt.

Penicilline

Bei Kombination mit Penicillinen wird deren Elimination verzögert.

Furosemid

Durch Furosemid wird die Indometacin-Ausscheidung beschleunigt.

Triamteren

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

Diflunisal

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

Alkohol

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

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Die Hemmung der Prostaglandinsynthese kann die Schwangerschaft und/oder die embryo-fötale Entwicklung negativ beeinflussen. Daten aus epidemiologischen Studien weisen auf ein erhöhtes Risiko für Fehlgeburten sowie kardiale Missbildungen und Gastroschisis nach der Anwendung eines Prostaglandin-Synthesehemmers 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 Prostaglandin-Synthesehemmers zu erhöhtem prä- und post-implantärem Verlust und zu embryo-fötaler Letalität führt. Ferner wurden erhöhte Inzidenzen verschiedener Missbildungen, einschließlich kardiovaskulärer Missbildungen, bei Tieren berichtet, die während der Phase der Organogenese einen Prostaglandin-Synthesehemmer 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 Prostaglandin-Synthesehemmer den Fötus folgenden Risiken aussetzen:

- kardiopulmonale Toxizität (mit vorzeitigem Verschluss des Ductus arteriosus und pulmonaler Hypertonie)
- Nierenfunktionsstörung, die zu Nierenversagen mit Oligohydramniose fortschreiten kann;

und die Mutter und das Kind, am Ende der Schwangerschaft, folgenden Risiken aussetzen:

- mögliche Verlängerung der Blutungszeit, ein Thrombozyten-aggregationshemmender 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 Indometacin kann, wie die Anwendung anderer Arzneimittel, die bekanntermaßen die Cyclooxygenase/Prostaglandinsynthese hemmen, die weibliche Fertilität beeinträchtigen und wird daher bei Frauen, die schwanger werden möchten, nicht empfohlen. Bei Frauen, die Schwierigkeiten haben schwanger zu werden oder bei denen Untersuchungen zur Infertilität durchgeführt werden, sollte das Absetzen von Indometacin in Betracht gezogen werden.

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

Da bei der Anwendung von Indometacin zentralnervöse Nebenwirkungen wie Müdigkeit und Schwindel auftreten können, kann im Einzelfall die Fähigkeit zum Fahren eines Kraftfahrzeuges und/oder zum Bedienen von Maschinen eingeschränkt sein. Dies gilt in verstärktem Maße im Zusammenwirken mit Alkohol oder anderen zentral wirkenden Arzneimitteln.

4.8 Nebenwirkungen

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeitsangaben zugrunde gelegt:

Sehr häufig	(≥ 1/10)
Häufig	(≥ 1/100 bis < 1/10)
Gelegentlich	(≥ 1/1.000 bis < 1/100)
Selten	(≥ 1/10.000 bis < 1/1.000)
Sehr selten	(< 1/10.000)
Unbekannt	(kann aus den verfügbaren Daten nicht bestimmt werden)

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 Ulcera, Perforationen oder Blutungen, manchmal tödlich, können auftreten, insbesondere bei älteren Patienten (siehe Abschnitt 4.4). Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoe, Blähungen, Verstopfung, Verdauungsbeschwerden, abdominale Schmerzen, Teerstuhl, Hämatemesis, ulcerative Stomatitis, 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 (Gastritiden, Erosionen, Ulcera) 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 und Schlaganfall) verbunden ist (siehe Abschnitt 4.4).

Infektionen und parasitäre Erkrankungen

Sehr selten ist im zeitlichen Zusammenhang mit der systemischen Anwendung von

nicht-steroidalen Antiphlogistika eine Verschlechterung infektionsbedingter Entzündungen (z.B. Entwicklung einer nekrotisierenden Fasciitis) beschrieben worden. Dies steht möglicherweise im Zusammenhang mit dem Wirkmechanismus der nicht-steroidalen Antirheumatika. Wenn während der Anwendung von Indometacin 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, Thrombozytopenie, Panzytopenie, Agranulozytose). Erste Anzeichen können sein: Fieber, Halsschmerzen, oberflächliche Wunden im Mund, grippeartige Beschwerden, starke Abgeschlagenheit, Nasenbluten und Hautblutungen. Bei Langzeittherapie sollte das Blutbild regelmäßig kontrolliert werden.

Erkrankungen des Immunsystems

Häufig: Überempfindlichkeitsreaktionen wie Hautausschlag und Hautjucken.

Gelegentlich: Urtikaria. Der Patient ist anzuweisen, in diesem Fall umgehend den Arzt zu informieren und Indometacin nicht mehr anzuwenden.

Sehr selten: Schwere allgemeine Überempfindlichkeitsreaktionen. Sie können sich äußern als: Gesichtsschwellung, Zungenschwellung, innere Kehlkopfschwellung mit Einengung der Luftwege, Luftnot bis zum Asthmaanfall, Herzjagen, Blutdruckabfall bis hin zum bedrohlichen Schock. Beim Auftreten einer dieser Erscheinungen, die schon bei Erstanwendung vorkommen können, ist Indometacin nicht mehr anzuwenden und sofortige ärztliche Hilfe erforderlich. Sehr selten: allergisch bedingte Vasculitis und Pneumonitis.

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Sehr selten: Hyperglykämie, Glucosurie

Psychiatrische Erkrankungen

Häufig: Depression
Gelegentlich: Verwirrtheit, Angstzustände, psychische Störungen, Schlaflosigkeit
Eine Verstärkung der Symptome bei psychiatrischen Vorerkrankungen ist unter Gabe von Indometacin möglich. Abhängig vom Schweregrad der Erscheinungen kann eine Dosisreduktion oder ein Absetzen der Therapie notwendig werden.

Erkrankungen des Nervensystems

Sehr häufig: zentralnervöse Störungen wie Kopfschmerzen und Benommenheit
Häufig: Schwindel, Schläfrigkeit, leichte Ermüdbarkeit, Erschöpfung
Gelegentlich: periphere Neuropathie, Muskelschwäche, Krämpfe, Parästhesien, vorübergehende Bewusstseinsverluste bis zum Koma
Eine Verstärkung der Symptome bei Epilepsie und Morbus Parkinson ist unter Gabe von Indometacin möglich. Abhängig vom Schweregrad der Erscheinungen kann eine Dosisreduktion oder ein Absetzen der Therapie notwendig werden.

Augenerkrankungen

Gelegentlich: Auftreten von Doppelbildern; Pigmentdegenerationen der Retina und Cornea-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

Gefäßerkrankungen

Sehr selten: Hypertonie

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

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

Häufig: Dyspepsie, Flatulenz, Bauchkrämpfe, abdominale Schmerzen, Inappetenz sowie gastrointestinale Ulcera (unter Umständen mit Blutung und Durchbruch)
Gelegentlich: Gastritis, Hämatemesis, Melaena oder blutiger Durchfall

Sehr selten: aphthöse Stomatitis, Glossitis, Ösophagusläsionen, Beschwerden im Unterbauch (z. B. blutende, z. T. auch ulzerierende Colitis), 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.

Leber- und Gallenerkrankungen

Häufig: Erhöhung der Serumtransaminasen
Gelegentlich: Leberschäden, insbesondere bei Langzeittherapie, akute Hepatitis mit oder ohne Ikterus (sehr selten fulminant verlaufend, auch ohne Prodromalsymptome). Die Leberwerte sollen daher regelmäßig kontrolliert werden.

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

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

Erkrankungen der Nieren und Harnwege

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. Verminderung der Harnausscheidung, Ödeme, allgemeines Unwohlsein können Ausdruck einer Nierenerkrankung bis hin zum Nierenversagen sein. Der Patient ist anzuweisen, bei Auftreten oder Verschlechterung dieser Symptome das Arzneimittel abzusetzen und sofort Kontakt mit dem behandelnden Arzt aufzunehmen.

Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse

Sehr selten: Vaginalblutungen

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Gelegentlich: Ausbildung von Ödemen, insbesondere bei Patienten mit arterieller Hypertonie oder Niereninsuffizienz.

Bei Zäpfchen können häufig lokale Reizerscheinungen, blutige Schleimabsonderungen oder schmerzhafte Defäkation auftreten.

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

a) Symptome einer Überdosierung

Als Symptome einer Überdosierung können zentralnervöse Störungen wie Kopfschmerzen, Schwindel, Benommenheit, 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.

b) Therapiemaßnahmen bei Überdosierung

Ein spezifisches Antidot existiert nicht.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Essigsäure-Derivate und verwandte Substanzen
ATC-Code: M01AB01

Indometacin ist ein nicht-steroidales Antiphlogistikum/Analgetikum, 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 30–120 min 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 Plasmaeliminationshalbwertszeit beträgt im Mittel 2 h, weist jedoch eine deutlich längere terminale Phase von 4–11 h 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 recycelbaren Esterglucuronid 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 Glucuronide) wieder gefunden, 33 % in den Faeces (1,5 % als Indometacin).

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

• Akute Toxizität

Die Prüfung der akuten Toxizität im Tierversuch hat keine besondere Empfindlichkeit ergeben (zur Überdosierung am Menschen siehe Abschnitt 4.9).

• Subchronische/chronische Toxizität

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

• Mutagenität

In-vitro- und In-vivo-Untersuchungen zur Mutagenität ergaben keine Hinweise auf eine mutagene Wirkung von Indometacin.

• Kanzerogenität

In Langzeitstudien an Ratten und Mäusen wurden keine Hinweise auf ein tumorerzeugendes Potenzial des Indometacins gefunden.

• Reproduktionstoxizität

Das embryotoxische Potenzial 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

Hochdisperses Siliciumdioxid, Hartfett.

6.2 Inkompatibilitäten

Bisher keine bekannt.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Indomet-ratiopharm® 50 mg Zäpfchen

Die Dauer der Haltbarkeit beträgt 2 Jahre.

Indomet-ratiopharm® 100 mg Zäpfchen

Die Dauer der Haltbarkeit beträgt 3 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Packung mit 10 Zäpfchen

Packung mit 50 Zäpfchen

**6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen
für die Beseitigung**

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

ratiopharm GmbH
Graf-Arco-Str. 3
89079 Ulm

8. ZULASSUNGSNUMMERN

Indomet-ratiopharm® 50 mg Zäpfchen
6864396.00.00

Indomet-ratiopharm® 100 mg Zäpfchen
1102.00.03

**9. DATUM DER ERTEILUNG DER
ZULASSUNGEN/VERLÄNGERUNG
DER ZULASSUNGEN**

Indomet-ratiopharm® 50 mg Zäpfchen
Datum der Erteilung der Zulassung:
2. September 1999

Datum der Verlängerung der Zulassung:
25. August 2009

Indomet-ratiopharm® 100 mg Zäpfchen
Datum der Erteilung der Zulassung:
24. März 1986

Datum der Verlängerung der Zulassung:
30. März 2004

10. STAND DER INFORMATION

November 2014

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt

Zusätzliche Angaben der Firma ratiopharm GmbH zur Bioverfügbarkeit von Indomet-ratiopharm® Zäpfchen

● **Indomet-ratiopharm® 50 mg Zäpfchen**
Für **Indomet-ratiopharm® 50 mg Zäpfchen** wurde im Jahr 1989 eine Bioverfügbarkeitsstudie an 22 Probanden im Vergleich zu einem Referenzpräparat durchgeführt. Die Studie brachte folgende Ergebnisse:

Pharmakokinetische Parameter von Indometacin nach Gabe von 1 Zäpfchen **Indomet-ratiopharm® 50 mg Zäpfchen** bzw. Referenzpräparat:

	Indomet-ratiopharm® 50 mg Zäpfchen (MW ± SD)	Referenzpräparat (MW ± SD)
C_{max} [ng/ml]	1945,00 ± 518,80	1702,18 ± 361,46
t_{max} [h]	1,33 ± 0,51	1,35 ± 0,37
AUC [h × ng/ml]	7105,95 ± 1448,06	7474,91 ± 1445,40

Siehe Abbildung

Bioverfügbarkeit/Bioäquivalenzentscheid

Mittlere relative Bioverfügbarkeit von **Indomet-ratiopharm® 50 mg Zäpfchen** im Vergleich zum Referenzpräparat: 95,06 % (berechnet aus den arithmetischen Mittelwerten).

Bioäquivalenz bewiesen (substituierbar gegen Referenzpräparat).

● **Indomet-ratiopharm® 100 mg Zäpfchen**

Für **Indomet-ratiopharm® 100 mg Zäpfchen** wurde keine aktuelle Bioverfügbarkeitsuntersuchung durchgeführt.

Es darf hier gemäß CPMP-Guideline „Bioverfügbarkeit/Bioäquivalenz“ auf Dosislinearität geschlossen werden, da sich die Zäpfchenformulierungen nur in der Masse der wirksamen Bestandteile unterscheiden und folgende Voraussetzungen erfüllt sind:

- lineare Pharmakokinetik
- gleiche qualitative Zusammensetzung
- gleiches Verhältnis zwischen wirksamem Bestandteil und Hilfsstoffen
- gleicher Hersteller beider Arzneimittel
- Vorliegen einer Studie zur Bioverfügbarkeit für das analoge Arzneimittel
- gleiche In-vitro-Freisetzung unter geeigneten analogen Prüfbedingungen

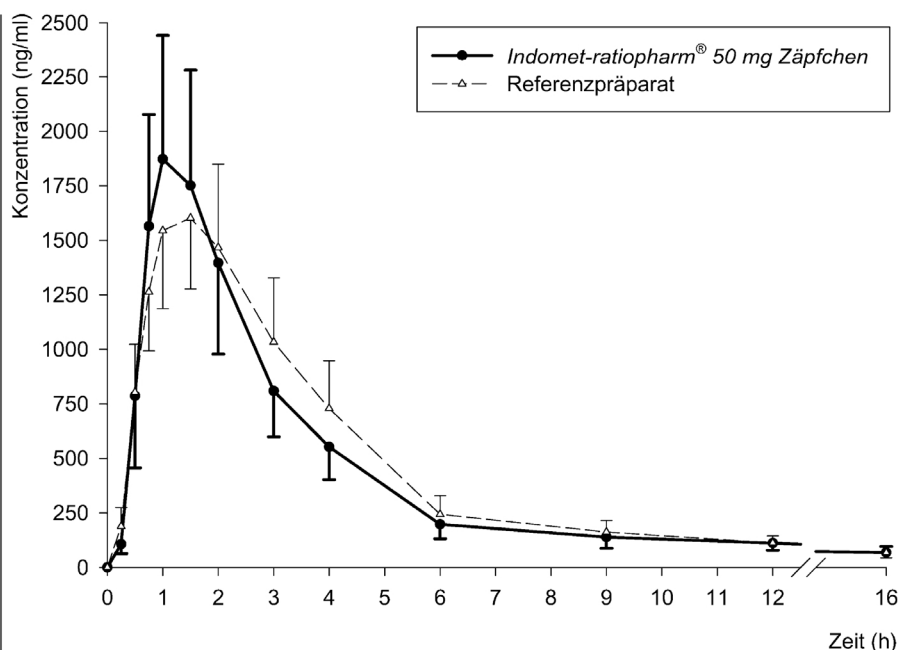


Abb.: Arithmetische Mittelwerte und Standardabweichungen der Plasmakonzentration von Indometacin nach Gabe von 1 Zäpfchen **Indomet-ratiopharm® 50 mg Zäpfchen** bzw. Referenzpräparat.