

INDOCINE 50 mg

Suppositoires

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

INDOCINE 50 mg, Suppositoires : étui de 10, sous plaquette thermoformée.

Présentation hospitalière: boîte de 100.

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

<i>Suppositoire à 50 mg :</i>	<i>p suppo.</i>
Indométacine	50,0 mg

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Les suppositoires sont conditionnés dans des plaquettes thermoformées pelables constitués par un complexe PVC/PE, par 5 suppositoires/plaquette.

Modèle officinale : Etui de 10.

Modèle hospitalier : Boite de 100.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Elles sont limitées chez l'adulte (plus de 15 ans) au :

Traitement symptomatique au long cours de :

- Rhumatismes inflammatoires chroniques, notamment polyarthrite rhumatoïde, spondylarthrite ankylosante .

- Certaines arthroses invalidantes et douloureuses.

Traitement symptomatique de courte durée des poussées aiguës des :

* rhumatismes abarticulaires (périarthrites scapulo-humérales, tendinites , bursites) ;

* arthrites microcristallines ;

* radiculations sévères ;

* arthroses.

4.2. Posologie et mode d'administration

1 à 3 suppositoires à 50 mg (50 à 150 mg d'indométacine) par jour en doses fractionnées, modulées en fonction de la réponse et de la tolérance du patient, ou 1 suppositoire à 100 mg par jour.

La posologie peut exceptionnellement atteindre 4 suppositoires à 50 mg ou 2 suppositoires à 100 mg (200 mg d'indométacine) par jour, notamment en cas d'arthrites microcristallines : 150 à 200 mg :jour d'indométacine en doses fractionnées jusqu'à disparition de la crise ;

Une diminution des doses doit être envisagée chez le sujet âgé et chez l'insuffisant rénal.

Mode d'administration :

Le choix de la voie rectale n'est déterminé que par la commodité d'administration du médicament.

Se laver les mains après manipulation du suppositoire.

Durée d'administration :

L'utilisation de la voie rectale doit être la plus courte possible en raison du risque de toxicité locale.

4.3. Contre-indications

- Antécédent d'allergie ou d'asthme déclenché par la prise de ce médicament ou de substances d'activité proche telles qu'autres AINS, aspirine.
- Antécédent d'allergie à l'un des excipients.
- Ulcère gastroduodénal en évolution.
- Hémorragie gastro-intestinale
- Insuffisance rénale sévère non contrôlée.
- Insuffisance hépatocellulaire sévère.
- Insuffisance cardiaque sévère non contrôlée.
- Antécédents récents de rectite ou de rectorragies (lié à la forme suppositoire).
- Enfant de moins de 15ans
- Femme enceinte(à partir du 6^e mois) : cf Grossesse/Allaitement

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Précautions d'emploi :

- Les patients présentant un asthme associé à une rhinite chronique, à une urticaire, à une sinusite chronique et ou à une polypose nasale, ont un risque de manifestation allergique lors de la prise d'aspirine et /ou d'anti- inflammatoires non stéroïdiens plus élevé que le reste de la population. L'administration de cette spécialité peut entraîner une crise d'asthme.
- Les hémorragies gastro-intestinales ou les ulcères/perforations peuvent se produire à n'importe quel moment en cours de traitement sans qu'il y ait nécessairement de signes avant-coureurs ou d'antécédents. Le risque relatif augmente chez le sujet âgé, fragile, de faible poids corporel ou présentant des troubles de la fonction plaquettaire ainsi que chez le malade soumis à un traitement anticoagulant (cf interactions)
En cas d'hémorragie, gastro-intestinale ou d'ulcère, interrompre immédiatement le traitement.

- la prescription d'indométacine n'est pas recommandée pour le traitement des affections rhumatologiques ou post-traumatiques spontanément régressives ou peu invalidantes.
- L'indométacine sera administrée avec prudence et sous surveillance particulière chez les malades ayant des antécédents digestifs (ulcère gastroduodénal, hernie hiatale, hémorragie digestive).
- En cas de troubles de l'hémostase, utiliser avec précaution l'indométacine, surveillance biologique accrue.
- Utiliser avec précaution en cas de trouble psychiques, d'épilepsie, de maladie de Parkinson ; l'indométacine pourrait dans certains cas aggraver ces affections.
- Comme l'indométacine et ses métabolites sont éliminés en grande partie dans les urines par filtration glomérulaire, l'indométacine doit être utilisée avec prudence chez les patients dont la fonction rénale est perturbée ; le contrôle de la créatinine est recommandé. Des doses les plus faibles possible doivent être utilisées chez ces patients, ainsi que chez les sujets âgés.
- En début de traitement, une surveillance attentive du volume de la diurèse et de la fonction rénale est nécessaire chez les malades insuffisants cardiaques, hépatiques et rénaux chroniques, chez les patients prenant un diurétique, après une intervention chirurgicale majeure ayant entraîné une hypovolémie, et particulièrement chez les sujets âgés
- Lors d'un traitement prolongé, il est conseillé de faire des examens ophtalmologiques périodiques car des anomalies rétinienne, y compris de la macula, et des dépôts cornéens ont été signalés, imposant l'arrêt du traitement. Une sensation de brouillard visuel est un symptôme d'alerte.
- Une surveillance attentive de la fonction hépatique est nécessaire, notamment chez les patients porteurs d'anomalies des tests hépatiques ; l'aggravation ou la persistance des modifications du bilan hépatique imposent l'arrêt du traitement.
- En cas de céphalées persistantes malgré la diminution des doses arrêter le traitement.
- Test à la dexaméthasone : des faux négatifs ont été rapportés chez des patients traités par indométacine. Les résultats de ces tests doivent donc être interprétés avec prudence chez ces patients.

4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

- Risque lié à l'hyperkaliémie :
Certains médicaments ou classes thérapeutiques sont susceptibles de favoriser la survenue d'une hyperkaliémie : les sels de potassium, les diurétiques hyperkaliémisants, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion, les inhibiteurs de l'angiotensine II, les anti-inflammatoires non stéroïdiens, les héparines (de bas poids moléculaires ou non fractionnées), la ciclosporine et le tacrolimus, le triméthoprime.

La survenue d'une hyperkaliémie peut dépendre de l'existence de facteurs co-associés.

Ce risque est majoré en cas d'association de médicaments sus-cités.

- Risque lié à l'effet antiagrégant plaquettaire :
Plusieurs substances sont impliquées dans les interactions, du fait de leurs propriétés antiagrégants plaquettaires : l'aspirine et les AINS, la ticlopidine et le clopidogrel, le tirofiban, l'éptifibatide et l'abciximab, l'iloprost.

L'utilisation de plusieurs antiagrégants plaquettaires majore le risque de saignement, de même que leur association à l'héparine, aux thrombolitiques et doit faire l'objet d'une surveillance régulière, clinique et biologique.

- l'administration simultanée d'Indocine avec les médicaments suivants nécessite une surveillance rigoureuse de l'état clinique et biologique du malade .

Déconseillées :

- Autres AINS (y compris les salicylés à fortes doses) : augmentation du risque ulcérogène et hémorragique digestif (synergie additive).
- Anticoagulants oraux : augmentation du risque hémorragique de l'anticoagulant oral (inhibition de la fonction plaquettaire et agression de la muqueuse gastroduodénale par les AINS)

Si l'association ne peut être évitée, surveillance clinique et biologique étroite

- diflunisal : hémorragies digestives fatales avec augmentation des concentrations plasmatiques d'indométacine (compétition enzymatique au niveau de la glucuroconjugaison)
- lithium : augmentation de la lithémie pouvant atteindre des valeurs toxiques (diminution de l'excrétion rénale du lithium) .Si nécessaire, surveiller étroitement la lithémie et adapter la posologie du lithium pendant l'association et après l'arrêt de l'AINS.
- Méthotrexate (utilisé à des doses supérieures à 15 mg/semaine) augmentation de la toxicité , notamment hématologique , du méthotrexate (diminution de la clairance rénale du méthotrexate par les anti-inflammatoires en général).

Nécessitant des précautions d'emploi :

- Diurétiques , inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) inhibiteurs de l'angiotensine II : insuffisance rénale aiguë chez le malade déshydraté (diminution de la filtration glomérulaire par diminution de la synthèse des prostaglandines rénales) Par ailleurs réduction de l'effet antihypertenseur pour les IEC et les inhibiteurs de l'angiotensine II. Hydrater le malade et surveiller la fonction rénale en début de traitement .
- Héparines : augmentation du risque hémorragique (inhibition de la fonction plaquettaire et agression de la muqueuse gastroduodénale par les AINS) Surveillance clinique régulière. Ne pas dépasser quelques jours de traitement par les AINS .
- méthotrexate utilisé à faibles doses (inférieures à 15 mg/semaine) : augmentation de la toxicité , notamment hématologique, du méthotrexate (diminution de sa clairance rénale par les anti-inflammatoires en général) contrôle hebdomadaire de l'hémogramme durant les premières semaines de l'association. Surveillance accrue en cas d'altération (même légère) de la fonction rénale , ainsi que chez le sujet âgé .
- topiques gastro-intestinaux (sels, oxydes et hydroxydes de magnésium, d'aluminium et de calcium) : diminution de l'absorption digestive de l'indométacine . Prendre les antiacides à distance de l'indométacine (plus de 2 heures si possible).

A prendre en compte :

- Autres antiagrégants plaquettaires (ticlopidine , clopidogrel, tirofiban, eptifibatide et abciximab , iloprost) : augmentation du risque hémorragique.
- Autres hyperkaliémians (sels de potassium, diurétiques hyperkaliémians , inhibiteurs de l'enzyme de conversion, inhibiteurs de l'angiotensine II, autres anti-inflammatoires non stéroïdiens héparines de bas poids moléculaires ou non fractionnées ciclosporine et tacrolimus triméthoprime) : risque d'hyperkaliémie.
- Bêtabloquants : réduction de l'effet antihypertenseur (inhibition des prostaglandines vasodilatatrices par les AINS .)
- Ciclosporine risque d'addition des effets néphrotoxiques, notamment chez le sujet âgé.
- Desmopressine : potentialisation de l'activité antidiurétique.
- Dispositif intra-utérin : risque (controversé) de diminution d'efficacité du dispositif intra-utérin.

4.6. Grossesse et Allaitement

Grossesse :

Dans l'espèce humaine, aucun effet malformatif particulier n'a été signalé . Cependant, des études épidémiologiques complémentaires sont nécessaires afin de confirmer l'absence de risque.

Au cours du troisième trimestre, tous les inhibiteurs de synthèse des prostaglandines peuvent exposer :

- Le fœtus à une toxicité cardio-pulmonaire(hyper tension artérielle pulmonaire avec fermeture prématurée du canal artériel) et à un dysfonctionnement rénal pouvant aller jusqu'à l'insuffisance rénale avec oligoamnios ;
- La mère et l'enfant en fin de grossesse , à un allongement du temps de saignement .

En conséquence, la prescription d'AINS ne doit être envisagée que si nécessaire pendant les 5 premiers mois de la grossesse.

En dehors d'utilisations obstétricales extrêmement limitées et qui justifient une surveillance spécialisée, la prescription d'AINS est contre-indiquée à partir du 6^{ème} mois.

Allaitement :

Les AINS passant dans le lait maternel, par mesure de précaution, il convient d'éviter de les administrer chez la femme qui allaite.

4.7. Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Prévenir les patients de l'apparition possible de somnolence, vertiges et de troubles visuels.

4.8. Effets indésirables

Gastro-intestinaux :

Ont été surtout rapportés des troubles gastro-intestinaux à type d'épigastralgies, souvent légères ou modérées, de nausées, de vomissements, de diarrhées, constipation, rarement peuvent apparaître des ulcérations isolées ou multiples du tube digestif parfois responsables de sténoses ou d'occlusions, des hémorragies gastro-intestinales et / ou de perforations. Ces hémorragies digestives sont d'autant plus fréquentes que la posologie utilisée est élevée.

Risque de toxicité locale (liée à la forme suppositoires) d'autant plus fréquente et intense que la durée du traitement par suppositoire est prolongée : brûlures ou irritations rectales, douleurs, prurit, ténésme, rectite, rectorragies.

Exacerbation des douleurs abdominales chez les sujets préalablement atteints de colite ulcéreuse.

Réactions d'hypersensibilité :

- Dermatologiques : rash cutané, urticaire, prurit, dermite exfoliatrice, angéite, érythème noueux, érythème polymorphe, syndrome de Stevens-johnson, syndrome de Lyell ; exceptionnels cas de photosensibilisation.
- Respiratoires : asthme, détresse respiratoire aiguë, œdème pulmonaire.
- Générales : œdème de Quincke, choc anaphylactique.

Système nerveux central :

- Le plus souvent : céphalées, vertiges, asthénie
- Peu fréquemment : confusion mentale, syncope, somnolence, insomnies, angoisse, convulsions, coma, neuropathies périphériques, mouvements involontaires, faiblesse musculaire, troubles psychiques avec délire, hallucinations, épisodes psychotiques.
- Plus rarement : paresthésies, dysarthrie, aggravation d'épilepsie et de maladie de Parkinson

Le plus souvent transitoires ou disparaissant après réduction de la posologie, ces manifestations nécessitent parfois l'arrêt du traitement.

Oculaires :

Rares, à type de douleurs orbitaires et périorbitaires, diplopie, brouillard visuel pouvant révéler des anomalies rétinienne (y compris de la macula) ou des dépôts cornéens.

Autres :

- Alopécie
- Réactions rénales : protéinurie, élévation de syndrome néphrotique, néphrite interstitielle, insuffisance rénale parfois aiguë et sévère, oligurie, hématurie.
- Survenue possible d'œdèmes périphériques légers, chez les patients dont la fonction cardiaque est compromise.
- Rarement : élévation de la pression artérielle tachycardie douleur thoracique, arythmie, palpitations, hypotension, insuffisance cardiaque congestive.

- Modifications des seins (augmentation du volume et de la sensibilité) ou gynécomastie, saignements vaginaux.
- Troubles de l'audition, surdité rarement.
- Flush, hyper sudation, fièvre, épistaxis
-

Quelques modifications biologiques ont pu être observées :

- Hématologiques : leucopénie, thrombocytopénie, aplasie médullaire, anémie par saignement ou anémie hémolytique.
- Rarement : agranulocytose et hypoplasie médullaire.
- Hépatiques : rarement , anomalies biologiques avec ictère et hèpatites ; quelques décès ont été rapportés.
- Métaboliques : hyperglycémie, glycosurie, hyperkaliymie.

4.9. Surdosage

Signes cliniques : nausées, vomissements, céphalées intenses, vertiges, confusion mentale avec désorientation, asthénie, paresthésies, convulsions

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Anti-inflammatoire, non stéroïdien (M : muscle et squelette) .

L'indométacine est un anti-inflammatoire non stéroïdien, appartenant au groupe des indoliques, et possède les propriétés suivantes :

- activité antalgique,
- activité anti-inflammatoire,
- activité antipyrétique,
- inhibition des fonctions plaquettaires.

L'ensemble de ces propriétés est lié à une inhibition de la synthèse des prostaglandines

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

La demi-vie plasmatique varie de 2,6 à 11.2 heures.

L'indométacine passe dans le liquide synovial (à l'état d'équilibre, le rapport concentration synoviale/sérique est supérieur à 1), le placenta, le lait maternel et à travers la barrière hémato-encéphalique.

La fixation aux protéines plasmatiques est d'environ 90%.

Métabolisation est excrétion :

Tous les métabolites de l'indométacine sont sous forme non conjuguée.

Environ 60% d'une dose orale sont retrouvés dans les urines (indométacine et dérivés), 33% dans les selles.

Sujet âgé (cf Mises en garde / Précautions d'emploi). L'absorption n'est pas modifiée par l'âge.

L'excrétion rénale décroît avec l'âge.

Aliments :

Ils diminuent le taux d'absorption, mais pas la bio disponibilité ; Le pic plasmatique est alors moindre et retardé.

5.3. Données de sécurité préclinique

Sans objet

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES**6.1. Liste des excipients**

Excipients : Glycérides semi-synthétiques

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

3 ans.

6.4. Précautions particulières de conservation

Conserver à une température ne dépassant pas 25°C.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

Les suppositoires sont conditionnés dans des plaquettes thermoformées pelables constitués par un complexe PVC/PE, par 5 suppositoires/plaquette.

Modèle officinale : Etui de 10.

Modèle hospitalier : Boite de 100.

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Tout produit non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Fabriqué par **SIPHAT**

Société des industries pharmaceutiques de Tunisie

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

AMM N° : 900 324 4H (Boite de 100 suppositoires).

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première AMM : 12 Mai 1998

Date du dernier renouvellement : 12 Mai 2013

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Sans objet.

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

13. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Tableau A .