

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

Pr^ratio-INDOMETHACIN

Suppositoires d'indométacine, USP

100 mg

Anti-inflammatoire non stéroïdien analgésique

**Teva Canada Limitée
30 Novopharm Court
Toronto (Ontario)
M1B 2K9**

**Date de rédaction :
21 juin 2013**

D-1012-1

Numéro de contrôle de la présentation : 164013

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

Pr ratio-INDOMETHACIN

Suppositoires d'indométacine, USP

100 mg

Anti-inflammatoire non stéroïdien analgésique

CLASSE PHARMACEUTIQUE / THÉRAPEUTIQUE

Anti-inflammatoire non stéroïdien analgésique

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

L'indométacine est un anti-inflammatoire non stéroïdien doté de propriétés analgésiques et antipyrétiques marquées. Sa structure chimique unique la différencie des salicylates, des corticostéroïdes, des composés de type phénylbutazone ainsi que de la colchicine. Contrairement aux corticostéroïdes, l'indométacine n'a pas d'effet sur les fonctions hypophysaire et surrénalienne.

L'indométacine est un inhibiteur puissant de la synthèse des prostaglandines *in vitro*. Durant le traitement, les concentrations atteintes exercent également un effet *in vivo*.

Bien que l'indométacine ne modifie pas l'évolution de la maladie sous-jacente, elle soulage la douleur, réduit la fièvre, l'enflure et la sensibilité, et augmente la mobilité de façon efficace chez les patients souffrant d'affections rhumatismales, comme entre autres la polyarthrite rhumatoïde, la spondylarthrite ankylosante, l'arthrose et la goutte.

Pharmacocinétique

L'indométacine est absorbée d'emblée chez l'homme, les concentrations plasmatiques atteignant environ 1 et 2 µg/mL approximativement 2 heures après l'administration d'une dose orale unique de 25 mg et de 50 mg respectivement. Dans les 4 heures suivant l'administration orale, 90 % de la dose aura été absorbée. L'absorption de l'indométacine est toutefois plus rapide et plus importante encore avec les suppositoires qu'avec les préparations pour la voie orale. Par conséquent, la C_{max} observée après l'administration rectale est inférieure à celle observée avec l'administration orale. La demi-vie moyenne de l'indométacine est estimée à 4,5 heures. Les

concentrations plasmatiques à l'état d'équilibre faisant suite à l'administration d'une dose typique de 25 ou 50 mg *tid* sont en moyenne 1,4 fois plus élevées que celles observées après l'administration de la première dose.

Dans le plasma, l'indométacine circule sous forme de molécule mère ainsi que de métabolites déméthylé et débenzoylé, et de métabolite exempt à la fois de groupement méthyle et benzoyle, tous sous forme non conjuguée. Environ 60 % de la dose orale se retrouve dans l'urine sous forme de médicament intact et de métabolites (26 % sous forme d'indométacine et de son dérivé glucuroconjugué), et 33 % se retrouve dans les selles (1,5 % sous forme d'indométacine).

Aux concentrations thérapeutiques plasmatiques prévues, environ 90 % de l'indométacine est liée aux protéines du plasma.

Biodisponibilité comparative des suppositoires d'indométacine ratio-INDOMETHACIN et Indocid® à 100 mg

Le tableau I présente une comparaison des paramètres pharmacocinétiques de deux types de suppositoire d'indométacine à 100 mg — **ratio-INDOMETHACIN** et **Indocid®** —, mesurés dans le cadre d'une étude de biodisponibilité à dose unique menée chez 18 adultes de sexe masculin à jeun en bonne santé, afin d'évaluer la vitesse et l'ampleur de l'absorption des composés. Tous les sujets admis à l'étude l'ont terminée.

Tableau I — Biodisponibilité comparative des suppositoires d'indométacine ratio-INDOMETHACIN et Indocid® à 100 mg

**Moyenne géométrique
Moyenne arithmétique (% CV)**

Paramètre	ratio- INDOMETHACIN	Indocid®	Rapport des moyennes (IC₉₀ %)
ASC _t (µg·h/mL)	12,34 13,20 (34,5)	13,73 14,32 (27,1)	90,6 (80,4 – 102,1)
ASC _∞ (µg·h/mL)	13,45 14,47 (35,2)	15,16 15,60 (26,1)	89,2 (77,2 – 103,2)
C _{max} (µg/mL)	2,85 2,95 (25,7)	2,79 2,89 (28,2)	101,9 (91,2 – 113,9)
t _{max} (h)	1,64 (0,48)	1,67 (0,51)	—
t _{1/2} (h)	7,64 (4,51)	7,46 (4,66)	—

* Exprimé sous forme de moyenne arithmétique (± ÉT) uniquement.

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

ratio-INDOMETHACIN (indométacine) n'est pas un simple analgésique, aussi ne devrait-il être employé que pour le traitement des affections mentionnées ci-dessous, et plus particulièrement dans les cas réfractaires aux mesures plus modérées.

L'indométacine s'est montrée efficace dans le traitement symptomatique des affections suivantes :

- cas choisis de polyarthrite rhumatoïde
- spondylarthrite (rhumatoïde) ankylosante
- goutte
- cas choisis d'arthrose grave, y compris la coxarthrose

Dans ces affections, **ratio-INDOMETHACIN** peut occasionnellement remplacer d'autres agents d'usage courant, comme les corticostéroïdes, les salicylates, les composés de type phénylbutazone et la colchicine.

Les suppositoires **ratio-INDOMETHACIN** sont destinés au traitement des patients chez lesquels il est préférable d'utiliser la voie rectale.

Polyarthrite rhumatoïde

ratio-INDOMETHACIN peut être utilisé seul ou en association avec d'autres agents. Toutefois, en raison des effets indésirables qu'il peut entraîner, il ne doit pas être choisi comme agent de premier recours.

Les meilleurs résultats (soulagement de la douleur, de la sensibilité, de l'enflure et des raideurs) ont été obtenus lors des crises. Toutefois, chez plusieurs patients souffrant de polyarthrite rhumatoïde chronique, l'indométacine produit une atténuation importante de la douleur et des raideurs dans les 48 heures de son administration. Chez les autres patients, le traitement doit être poursuivi pendant une période plus longue avant qu'un soulagement subjectif important ou que des signes objectifs de diminution de l'enflure et des raideurs articulaires ne soient observés. Dans certains cas de polyarthrite rhumatoïde chronique, il peut être nécessaire de poursuivre le traitement pendant au moins un mois avant de conclure à son inefficacité. L'utilisation de l'indométacine peut permettre une réduction de la posologie des stéroïdes chez les patients sous corticothérapie, réduction que l'on effectuera, le cas échéant, de façon graduelle.

Spondylarthrite (rhumatoïde) ankylosante

L'indométacine produit fréquemment un soulagement marqué de la douleur, et elle améliore la mobilité du rachis en 3 à 10 jours.

Arthrose

L'emploi de l'indométacine est réservé aux cas d'arthrose graves qui ne répondent pas aux autres médicaments, comme les salicylates. Dans plusieurs cas, un soulagement rapide de la douleur est obtenu.

Arthropathie dégénérative (arthrose) de la hanche

L'indométacine peut être utile pour soulager la douleur due à la coxarthrose et augmenter l'amplitude du mouvement chez les patients qui en sont atteints.

Goutte

La réponse à l'indométacine, lors des crises, est généralement rapide et souvent spectaculaire. Une réduction marquée de la douleur peut être obtenue dans les 2 à 4 heures suivant l'administration du médicament. La sensibilité et la chaleur disparaissent en l'espace de 24 à 36 heures et l'enflure diminue au cours des 3 à 5 jours.

CONTRE-INDICATIONS

L'indométacine est contre-indiquée dans les situations suivantes :

1. Ulcère gastroduodéal évolutif, antécédents d'ulcère récurrent ou maladie inflammatoire évolutive du tractus gastro-intestinal.
2. Hypersensibilité connue ou probable à ce médicament ou à d'autres anti-inflammatoires non stéroïdiens. Il faut garder à l'esprit le risque de réaction croisée entre les divers anti-inflammatoires non stéroïdiens. L'indométacine ne doit pas être employée chez les patients souffrant de syndrome de Widal complet ou partiel, ou chez qui l'asthme, l'anaphylaxie, l'urticaire, la rhinite ou d'autres manifestations allergiques sont précipités par l'acide acétylsalicylique ou d'autres anti-inflammatoires non stéroïdiens. Des réactions anaphylactoïdes fatales ont été observées chez de tels patients. Noter que les patients souffrant des affections susmentionnées sont exposés même s'ils ont déjà pris des AINS sans éprouver d'effets indésirables.
3. Insuffisance hépatique importante ou hépatopathie évolutive.
4. Insuffisance ou détérioration graves de la fonction rénale (clairance de la créatinine < 30 mL/min [0,5 mL/s]). Les patients souffrant d'insuffisance rénale moins prononcée sont exposés à une détérioration de leur fonction rénale s'ils prennent des AINS; c'est pourquoi ils doivent être surveillés si on leur en prescrit.
5. Faute de preuves indiquant des bienfaits thérapeutiques synergiques, et compte tenu du risque d'effets indésirables additifs, l'emploi d'indométacine en concomitance avec d'autres AINS n'est pas recommandé.

6. Les suppositoires d'indométacine ne sont pas recommandés chez les patients qui ont des antécédents récents de proctite ou d'hémorragie rectale.

MISES EN GARDE

Appareil digestif

Les patients qui reçoivent des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), indométacine comprise, peuvent à n'importe quel moment être victimes de toxicité gastro-intestinale symptomatique ou non, telle que l'ulcération gastroduodénale, la perforation, et l'hémorragie gastro-intestinale. Dans certains cas, l'intoxication peut être grave et potentiellement mortelle.

Les symptômes mineurs des voies digestives supérieures, tels que la dyspepsie, sont chose courante et surviennent généralement au début du traitement. Les médecins doivent toujours garder à l'esprit le risque d'ulcération ou d'hémorragie chez les patients qui reçoivent des anti-inflammatoires non stéroïdiens, même si ces derniers n'ont pas d'antécédents de symptômes gastro-intestinaux.

La fréquence d'ulcères symptomatiques des voies digestives supérieures, d'hémorragies manifestes ou de perforations observée dans des essais cliniques portant sur de tels agents s'est élevée à environ 1 % dans le cas des patients traités pendant 3 à 6 mois et à environ 2 % à 4 % dans le cas des patients traités pendant un an. Le risque de telles manifestations persiste au-delà d'un an et va probablement en augmentant.

La fréquence de ces complications augmente avec la dose.

ratio-INDOMETHACIN doit être administré sous étroite surveillance médicale chez les patients qui sont sujets à l'irritation gastro-intestinale, en particulier s'ils ont des antécédents d'ulcère gastroduodéal, de diverticulose ou d'autres maladies inflammatoires du tractus gastro-intestinal, comme la colite ulcéreuse ou la maladie de Crohn. Si tel est le cas, le médecin doit mettre en balance les bienfaits du traitement et les risques qu'il comporte.

Les médecins doivent informer leurs patients des signes et symptômes de toxicité GI grave et leur recommander de consulter immédiatement en cas de dyspepsie persistante ou d'autres signes ou symptômes évocateurs d'ulcération ou d'hémorragie gastro-intestinales.

Étant donné qu'une ulcération ou une hémorragie gastro-intestinales graves peuvent survenir sans signes avant-coureurs, le médecin doit surveiller périodiquement l'hémoglobininémie des patients qui suivent un traitement chronique et être attentif aux signes et symptômes d'ulcération ou d'hémorragie. Il doit en outre informer les patients de l'importance d'un tel suivi.

En cas d'ulcération présumée ou confirmée, ou en cas d'hémorragie GI, l'administration de **ratio-INDOMETHACIN** doit être interrompue immédiatement et un traitement approprié doit être amorcé. Le patient devra ensuite être surveillé de près.

Jusqu'à présent, aucune étude n'a identifié de groupes de patients **qui ne seraient pas exposés** au risque d'ulcération et d'hémorragie. Divers facteurs ont été associés à une augmentation du

risque, tels des antécédents de manifestations GI graves ainsi que la consommation excessive d'alcool, le tabagisme, le vieillissement, le sexe féminin et l'administration concomitante de stéroïdes et d'anticoagulants oraux.

Les études menées à ce jour indiquent que tous les AINS peuvent causer des effets indésirables GI. Bien qu'à l'heure actuelle les données ne montrent pas clairement si le risque est différent d'un AINS à l'autre, il se peut que des études à venir le confirment.

Emploi chez les personnes âgées

Les patients de plus de 65 ans et les patients vulnérables ou affaiblis sont particulièrement sensibles aux effets indésirables provoqués par les anti-inflammatoires non stéroïdiens. La fréquence de ces effets indésirables augmente avec la dose et la durée du traitement. De plus, ces patients tolèrent moins les ulcères et les hémorragies. D'ailleurs, la plupart des complications fatales liées à l'appareil digestif touchent cette population. Les patients âgés présentent aussi un risque accru d'ulcère ou d'hémorragie de la portion inférieure de l'œsophage.

On conseille donc d'envisager de réduire la dose de départ chez ces patients, d'ajuster la posologie selon les besoins de chacun et de surveiller de près l'état du malade. Voir d'autres recommandations sous « Précautions ».

Sensibilité croisée

Les patients qui sont sensibles à un anti-inflammatoire non stéroïdien quelconque peuvent être également sensibles à n'importe quel autre AINS.

Méningite aseptique

Des cas occasionnels de symptômes de méningite aseptique (raideurs cervicales, céphalées intenses, nausées, vomissements, fièvre, ou obnubilation de la conscience) ont été observés avec certains AINS. Il semble que les patients souffrant d'affections auto-immunes (lupus érythémateux disséminé, collagénose mixte, etc.) y soient prédisposés. Le médecin doit donc être attentif à ces complications chez ce type de patient.

Grossesse, travail et allaitement

Les effets connus de cette classe de médicament sur le fœtus humain durant le troisième trimestre de la grossesse sont la fermeture du canal artériel, le dysfonctionnement plaquettaire avec hémorragie, l'insuffisance ou le dysfonctionnement rénal avec oligohydramnios, l'hémorragie ou la perforation gastro-intestinales et des altérations dégénératives du myocarde.

L'administration d'indométacine n'est donc pas recommandée durant la grossesse ou l'allaitement.

Emploi chez les enfants

L'innocuité de l'indométacine n'ayant pas été établie dans cette population, ce médicament ne doit pas être prescrit aux enfants. De graves réactions, dont certaines ont entraîné le décès, ont été signalées dans quelques cas de polyarthrite rhumatoïde juvénile grave dans lesquels de l'indométacine a été administrée en concomitance avec d'autres médicaments.

Autres mises en garde

Risques professionnels : Les patients doivent être avertis de la possibilité de somnolence et de la nécessité d'éviter, en pareil cas, de conduire un véhicule ou d'effectuer des tâches potentiellement dangereuses exigeant de la vigilance mentale.

L'indométacine doit être utilisée avec prudence chez les patients souffrant de troubles psychiatriques, d'épilepsie ou de la maladie de Parkinson, car dans de rares cas, elle peut aggraver ces maladies.

PRÉCAUTIONS

Appareil digestif

Il n'existe pas de preuves définitives que l'administration concomitante d'un antagoniste des récepteurs H₂ de l'histamine et/ou d'antiacides puisse soit prévenir la survenue d'effets indésirables gastro-intestinaux, soit permettre de poursuivre le traitement par l'indométacine si de tels effets se produisent.

Sous forme de suppositoire ou de capsule, l'indométacine doit être utilisée avec prudence dans les deux cas, car elle peut provoquer des effets indésirables gastro-intestinaux. Ces derniers peuvent cependant être atténués, dans le cas des préparations orales, par la prise concomitante d'aliments ou d'antiacides, ou par l'administration tout juste après les repas. Compte tenu de ces symptômes, le risque que représente la poursuite du traitement par l'indométacine doit être mis en balance avec les bienfaits éventuels dans chaque cas. Les suppositoires d'indométacine doivent être employés avec prudence chez les patients souffrant d'une affection anale ou rectale.

D'après les observations d'études menées chez des sujets normaux dont les hématies ont été marquées au chrome radioactif, la perte de sang dans les fèces produite par l'administration de fortes doses d'indométacine (50 mg quatre fois par jour) est moins importante que celle produite par l'administration de doses moyennes d'acide acétylsalicylique (600 mg quatre fois par jour). L'indométacine peut néanmoins causer des ulcères, unique ou multiples, de l'estomac, du duodénum, de l'intestin grêle ou du côlon. Des cas d'hémorragie graves et de perforation ont été signalés, de même que quelques décès. L'hémorragie gastro-intestinale peut en outre se déclarer sans qu'il y ait ulcération apparente. En cas d'hémorragie gastro-intestinale, l'administration du médicament doit être interrompue. Dans la plupart des cas d'ulcération gastroduodénale, les patients avaient des antécédents d'ulcère ou prenaient des stéroïdes, des salicylates ou de la phénylbutazone en concomitance avec l'indométacine. À l'heure actuelle, on ne peut exclure la possibilité d'une potentialisation des effets ulcérogènes de ces médicaments. Certains patients n'avaient pas d'antécédents d'ulcère et ne recevaient pas d'autres médicaments. Chez certains patients, l'hémorragie gastro-intestinale, manifeste ou occulte, peut entraîner une anémie. Il est donc important de surveiller périodiquement les paramètres hématologiques appropriés chez ces patients.

Fonction rénale

L'administration prolongée d'anti-inflammatoires non stéroïdiens chez l'animal a entraîné une nécrose des papilles rénales ainsi que d'autres anomalies pathologiques rénales. Chez l'homme,

des cas de néphrite interstitielle aiguë avec hématurie, de protéinurie et, parfois, de syndrome néphrotique ont été signalés.

Une seconde forme de toxicité rénale a été observée chez des patients atteints d'une affection prérénale menant à une réduction du débit sanguin rénal ou du volume sanguin. En effet, dans ces circonstances, les prostaglandines rénales contribuent au maintien de l'irrigation rénale. Or chez ces patients, l'administration d'anti-inflammatoires non stéroïdiens peut causer une réduction dose-dépendante de la synthèse des prostaglandines, provoquant ainsi une décompensation avérée de la fonction rénale. Les plus exposés sont les patients qui souffrent d'insuffisance rénale, d'insuffisance cardiaque, de dysfonctionnement hépatique, ceux qui prennent des diurétiques et les personnes âgées. L'interruption de l'administration des anti-inflammatoires non stéroïdiens est généralement suivie d'un retour à l'état antérieur au traitement.

L'indométacine et ses métabolites sont éliminés principalement par le rein; par conséquent, cet agent doit être utilisé avec grande prudence chez les patients qui souffrent d'insuffisance rénale. En pareils cas, on recommande d'utiliser de plus faibles doses d'indométacine et de surveiller le patient de près.

En cas de traitement au long cours, la fonction rénale doit être surveillée périodiquement.

Des cas d'augmentation des concentrations sériques de potassium, dont certains allant jusqu'à l'hyperkaliémie, ont été signalés, même chez des patients qui ne souffraient pas d'insuffisance rénale. Chez les patients jouissant d'une fonction rénale normale, ces effets ont été attribués à un état d'hypoaldostérinisme hyporéninémique (voir Interactions médicamenteuses).

Étant donné que l'indométacine est éliminée principalement par le rein, les patients souffrant d'insuffisance rénale importante doivent être surveillés de près et, afin d'éviter une accumulation excessive du médicament, on doit réduire leur posologie quotidienne.

Voies génito-urinaires

Certains AINS sont connus pour causer des symptômes urinaires persistants (douleur vésicale, dysurie, pollakiurie), de l'hématurie ou une cystite. Ces symptômes peuvent survenir n'importe quand après le début du traitement. Certains cas se sont aggravés avec la poursuite du traitement. En cas de symptômes urinaires, l'administration de l'indométacine doit être interrompue immédiatement, afin que le patient puisse récupérer. Ceci doit être fait avant tout examen urologique ou autre traitement.

Fonction hépatique

Comme dans le cas des autres anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), jusqu'à 15 % des patients sous indométacine peuvent présenter une hausse limite de l'une ou plusieurs des enzymes hépatiques. Ces anomalies peuvent évoluer au cours du traitement, demeurer essentiellement stables ou encore être simplement passagères. Dans les essais cliniques contrôlés, moins de 1 % des patients ayant reçu des anti-inflammatoires non stéroïdiens ont présenté une augmentation importante (3 X LSN) de la SGPT (ALT) ou de la SGOT (AST). Néanmoins, tout patient présentant des signes ou symptômes évocateurs de dysfonctionnement hépatique ou dont les résultats de l'exploration fonctionnelle hépatique sont anormaux doit faire l'objet d'une évaluation visant à déceler l'émergence d'une réaction hépatique plus grave au cours du

traitement par ce médicament. De graves réactions hépatiques, comprenant la jaunisse et certains cas d'hépatite mortelle, ont été signalés avec les anti-inflammatoires non stéroïdiens.

Bien que de telles réactions soient rares, l'administration de ce médicament doit être interrompue si les résultats de l'exploration fonctionnelle hépatique demeurent anormaux ou empirent, si le patient présente des signes et symptômes cliniques d'hépatopathie ou si des manifestations systémiques apparaissent (p. ex. éosinophilie, éruption cutanée, etc.).

La fonction hépatique doit être surveillée périodiquement en cas de traitement au long cours. Si ce médicament doit être prescrit en présence d'insuffisance hépatique, le patient qui le reçoit doit faire l'objet d'une surveillance minutieuse.

Équilibre hydro-électrolytique

Des cas de rétention liquidienne et d'œdème ont été observés chez des patients traités par l'indométacine. Par conséquent, comme dans le cas de plusieurs autres anti-inflammatoires non stéroïdiens, on doit garder à l'esprit la possibilité que cet agent déclenche une insuffisance cardiaque chez les patients âgés ou chez ceux dont la fonction cardiaque est compromise. L'indométacine doit donc être utilisée avec prudence chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque, d'hypertension ou de toute autre affection qui les prédispose à une rétention liquidienne.

L'administration d'anti-inflammatoires non stéroïdiens comporte un risque d'hyperkaliémie, en particulier chez les patients atteints de maladies telles que le diabète ou l'insuffisance rénale, chez les personnes âgées et enfin chez les patients qui reçoivent un traitement concomitant par un bêtabloquant, par un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine ou par certains diurétiques. Les électrolytes sériques doivent être surveillés périodiquement lors d'un traitement au long cours, en particulier chez les patients à risque.

Hématologie

Les médicaments qui inhibent la biosynthèse des prostaglandines perturbent la fonction plaquettaire à divers degrés; par conséquent, les patients que ce type d'interaction pourrait affecter doivent être observés de près pendant le traitement par l'indométacine.

Les dyscrasies sanguines (telles que la neutropénie, la leucopénie, la thrombocytopénie, l'anémie aplasique ou l'agranulocytose) associées à l'utilisation des anti-inflammatoires non stéroïdiens sont rares, mais elles peuvent avoir des conséquences graves.

Comme les autres anti-inflammatoires non stéroïdiens, l'indométacine peut inhiber l'agrégation plaquettaire. Toutefois, cet effet dure moins longtemps qu'avec l'AAS et disparaît généralement dans les 24 heures qui suivent l'interruption du traitement. L'indométacine prolonge le temps de saignement (mais dans les limites des valeurs normales) chez les sujets normaux, mais comme cet effet peut être plus marqué chez les patients souffrant d'une anomalie sous-jacente de l'hémostase, elle doit être utilisée avec prudence chez les personnes qui présentent un trouble de la coagulation.

Infection

Comme les autres anti-inflammatoires, l'indométacine peut masquer les signes habituels de l'infection.

Ophthalmologie

Des cas de vue brouillée ou réduite ont été signalés avec l'utilisation d'indométacine ou d'autres anti-inflammatoires non stéroïdiens. Si de tels symptômes surviennent, interrompre l'administration de ce produit et effectuer un examen ophtalmologique. Tout patient traité par ce produit pendant une période prolongée devrait passer régulièrement des examens ophtalmologiques.

Système nerveux central

Certains patients peuvent éprouver de la somnolence, des étourdissements, des vertiges, de l'insomnie ou de la dépression après avoir utilisé ce produit. Si tel est le cas, le patient doit faire preuve de prudence s'il doit accomplir des tâches qui nécessitent de la vigilance mentale.

L'indométacine peut produire des céphalées, généralement au début du traitement. Si ces céphalées persistent en dépit d'une diminution de la posologie, on recommande d'interrompre l'administration de l'indométacine (voir Mises en garde).

Réactions d'hypersensibilité

Les manifestations inhabituelles de sensibilité au médicament doivent être surveillées attentivement, et comme la possibilité de réactions indésirables semble augmenter avec le vieillissement, on doit redoubler de prudence lorsqu'on utilise l'indométacine chez les aînés.

Interactions médicamenteuses

Acide acétylsalicylique (AAS) et autres AINS

En raison de la possibilité d'effets indésirables additifs, l'utilisation d'indométacine en sus d'un autre AINS (y compris ceux en vente libre comme l'AAS ou l'ibuprofène), n'est pas recommandée.

Les études cliniques contrôlées ont de toute façon montré que l'administration conjointe d'indométacine et d'acide acétylsalicylique ne produit pas d'effet thérapeutique supérieur que l'administration d'indométacine seule. De plus, dans l'une de ces études cliniques, la fréquence d'effets indésirables gastro-intestinaux était nettement plus élevée avec le traitement combiné.

Une étude menée chez des volontaires en bonne santé a observé que l'administration concomitante chronique de 3,6 g/jour d'AAS entraîne une diminution d'environ 20 % des concentrations sériques de l'indométacine.

Digoxine

L'administration concomitante d'indométacine et de digoxine entraîne, a-t-on signalé, une augmentation des concentrations sériques et une prolongation de la demi-vie de la digoxine. Les taux sériques de digoxine doivent donc être surveillés de près chez les patients qui reçoivent de l'indométacine en concomitance.

Anticoagulants

De nombreuses études ont montré que l'administration concomitante d'AINS et d'anticoagulants augmente le risque d'effets indésirables GI tels qu'ulcération et hémorragie.

Comme les prostaglandines jouent un rôle important dans l'hémostase et que les AINS affectent la fonction plaquettaire, l'administration concomitante d'indométacine et de warfarine nécessite une surveillance étroite, afin de s'assurer que la posologie de l'anticoagulant n'a pas à être modifiée.

Bien que les études cliniques aient montré que l'indométacine n'exerce pas d'influence sur l'hypoprothrombinémie produite par les anticoagulants chez les patients et les sujets normaux, les signes de modification du temps de Quick doivent être surveillés de près lorsqu'on administre un médicament additionnel, y compris l'indométacine, à un patient sous anticoagulothérapie.

Hypoglycémiant oraux

Indométacine et hypoglycémiant ne doivent pas être administrés en concomitance.

Diurétiques

Chez certains patients, l'administration d'indométacine peut réduire les effets diurétique, natriurétique et antihypertenseur des diurétiques de l'anse, des diurétiques d'épargne potassique ainsi que des thiazides. Par conséquent, si l'on administre de l'indométacine et des diurétiques en concomitance, on doit surveiller le patient de près, afin de s'assurer de l'effet diurétique souhaité.

L'indométacine réduit l'activité rénine plasmatique (ARP) basale, de même que la hausse de l'ARP consécutive à l'administration de furosémide ou à une déplétion sodée ou volumique. Ces faits doivent donc être pris en considération lors de l'évaluation de l'activité rénine plasmatique chez les hypertendus.

On a signalé que chez deux volontaires sains sur quatre sous traitement d'entretien par l'indométacine, l'administration de triamtérène a provoqué une insuffisance rénale aiguë réversible. L'administration concomitante d'indométacine et de triamtérène est donc déconseillée.

L'indométacine et les diurétiques d'épargne potassique peuvent tous deux être associés à une augmentation des taux sériques de potassium. Les effets potentiels de l'indométacine et des diurétiques d'épargne potassique sur la cinétique du potassium et la fonction rénale doivent être pris en considération lorsque ces deux agents sont administrés en concomitance.

La plupart des effets susmentionnés à propos des diurétiques ont été attribués, du moins en partie, à l'inhibition de la synthèse des prostaglandines par l'indométacine.

Antihypertenseurs

L'administration concomitante d'indométacine et de certains antihypertenseurs entraîne une atténuation aiguë de l'effet hypotenseur de ces derniers, causée en partie par l'inhibition de la synthèse des prostaglandines par l'indométacine. Il faut donc user de prudence lorsqu'on envisage l'administration d'indométacine chez un patient qui prend l'un des antihypertenseurs

suivants : alphabloquant (p. ex. prazosin), inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (p. ex. captopril ou lisinopril), bêtabloquant, diurétique (voir Diurétiques) ou hydralazine.

De plus, comme on a également signalé une diminution de l'effet antihypertenseur des bêtabloquants par suite de l'utilisation d'anti-inflammatoires non stéroïdiens — dont l'indométacine —, on doit surveiller de près les hypertendus chez qui on utilise cette classe d'antihypertenseur, afin de s'assurer que l'effet thérapeutique souhaité est bel et bien présent.

Glucocorticoïdes

De nombreuses études ont montré que l'utilisation concomitante d'AINS et de glucocorticoïdes oraux augmente le risque d'effets indésirables GI tels qu'ulcération et hémorragie, en particulier chez les personnes âgées (> 65 ans).

Méthotrexate

Il faut faire preuve de prudence lorsqu'on administre de l'indométacine en concomitance avec du méthotrexate, car comme on l'a signalé, cet AINS réduit la sécrétion tubulaire du méthotrexate, ce qui peut en augmenter la toxicité.

Lithium

L'administration d'indométacine à raison de 50 mg *tid* chez des patients psychiatisés et des sujets normaux sous lithium en période de concentrations plasmatiques à l'état d'équilibre a entraîné une augmentation cliniquement pertinente de ces dernières, ainsi qu'une réduction de la clairance rénale du lithium. Cet effet a été attribué à la diminution de l'excrétion du lithium consécutive à la vasoconstriction rénale causée par l'inhibition de la synthèse des prostaglandines. On recommande donc, lors d'un traitement concomitant par l'indométacine et le lithium, de surveiller de près les signes d'intoxication due au lithium (lire la monographie de la préparation de lithium utilisée avant d'amorcer pareil traitement combiné). On recommande également de mesurer plus fréquemment les concentrations sériques de lithium au début d'un tel traitement combiné.

Liaison aux protéines

L'indométacine se lie abondamment (99 %) à l'albumine sérique humaine, aussi peut-elle concurrencer d'autres agents qui se lient eux aussi aux protéines plasmatiques, comme les sulfamides, les hypoglycémiant oraux, la phénytoïne ou le lithium. Bien qu'aucune interaction importante n'ait été documentée, les patients qui reçoivent un traitement combiné comprenant l'un de ces agents doivent faire l'objet d'une surveillance.

Adhésion plaquettaire

L'indométacine diminue l'adhésion et l'agrégation plaquettaires et peut donc, de ce fait, prolonger le temps de saignement d'environ 3 à 4 minutes par rapport à sa valeur de base. Par contre, la numération plaquettaire, le temps de Quick, le temps de céphaline et le temps de thrombine ne sont pas modifiés de façon significative.

Les interactions suivantes n'ont pas été documentées avec tous les AINS, mais comme elles ont été signalées avec plusieurs d'entre eux, on doit les considérer comme des précautions potentielles avec tous les AINS, en particulier lors d'un traitement prolongé.

Acétaminophène

L'utilisation concomitante prolongée d'acétaminophène et d'un AINS peut augmenter le risque d'effets indésirables rénaux; on recommande donc de surveiller de près les patients qui reçoivent ce type de traitement combiné.

Alcool

La consommation d'alcool pendant un traitement par AINS peut augmenter le risque d'effets indésirables gastro-intestinaux, comme entre autres l'ulcération et l'hémorragie.

Colchicine

L'utilisation concomitante de colchicine et d'AINS peut augmenter le risque d'ulcération et d'hémorragie gastro-intestinales. De plus, s'ajoutant aux effets de la colchicine sur les mécanismes de la coagulation sanguine, l'inhibition de l'agrégation plaquettaire produite par les AINS peut augmenter le risque d'hémorragie ailleurs que dans le tractus gastro-intestinal.

Antidiabétiques oraux

Les AINS peuvent augmenter les effets hypoglycémisants des antidiabétiques oraux d'une part parce que les prostaglandines jouent un rôle direct dans les mécanismes de régulation du métabolisme glucidique, et d'autre part, peut-être, en raison du déplacement des antidiabétiques oraux des protéines sériques. Il peut être nécessaire d'ajuster la posologie de l'agent antidiabétique.

Suppléments de potassium

L'utilisation concomitante de suppléments de potassium pendant un traitement par AINS peut augmenter le risque d'effets indésirables gastro-intestinaux, comme entre autres l'ulcération et l'hémorragie.

Acide valproïque

L'acide valproïque peut causer une hypoprothrombinémie. De plus, il peut inhiber l'agrégation plaquettaire. Par conséquent, en raison d'une interférence additive avec la fonction plaquettaire et de la survenue potentielle d'une ulcération ou d'une hémorragie gastro-intestinale causée par l'AINS, son utilisation concomitante avec un AINS peut augmenter le risque d'hémorragie.

Autres interactions médicamenteuses

Cyclosporine

L'administration d'anti-inflammatoires non stéroïdiens en concomitance avec de la cyclosporine a été associée à une augmentation de la toxicité induite par la cyclosporine, probablement en raison de la diminution de la synthèse de la prostacycline rénale. Partant, les AINS doivent être utilisés avec prudence chez les patients qui reçoivent de la cyclosporine, et la fonction rénale de ces derniers doit être surveillée avec soin.

Diffunisal

L'utilisation conjointe d'indométacine et de diflunisal a été associée à des cas d'hémorragie gastro-intestinale mortelle. L'administration concomitante d'indométacine et de diflunisal entraîne une augmentation d'environ 30 % – 35 % des concentrations plasmatiques de

l'indométacine et une diminution concomitante de sa clairance rénale et de celle de son conjugué. Conséquemment, l'indométacine et le diflunisal ne doivent pas être utilisés en même temps.

Probénécide

Il y a de fortes chances que les concentrations plasmatiques d'indométacine soient plus élevées lorsque celle-ci est utilisée chez un patient sous probénécide, c'est pourquoi il est possible qu'on obtienne un effet thérapeutique même avec une dose quotidienne totale plus faible.

L'augmentation de la dose d'indométacine, dans ces circonstances, devra du reste être faite prudemment, par paliers de faible amplitude.

Phénylpropanolamine

Des cas de crise hypertensive ont été signalés par suite de l'administration orale de phénylpropanolamine seule et, plus rarement, avec l'administration conjointe d'indométacine. Cet effet additif est probablement dû, en partie du moins, à l'inhibition de la synthèse des prostaglandines causée par l'indométacine. Il faut donc user de prudence si l'on administre de l'indométacine en concomitance avec de la phénylpropanolamine.

Épreuves de laboratoire

Étant donné que des cas de résultats faussement négatifs de l'épreuve de suppression à la dexaméthasone ont été signalés chez des patients sous indométacine, les résultats de cette épreuve doivent être interprétés avec prudence chez ces patients.

EFFETS INDÉSIRABLES

Les effets indésirables les plus fréquents des anti-inflammatoires non stéroïdiens sont de nature gastro-intestinale, l'ulcère gastroduodéal, hémorragique ou non, étant le plus grave d'entre tous. Des décès en ont découlé, en particulier chez les personnes âgées.

Les réactions indésirables suivantes, qui intéressent les capsules, ont été classées dans deux groupes : (1) celles de fréquence supérieure à 1 % et (2) celles de fréquence inférieure à 1 %. Pour le groupe (1), la fréquence découle de 33 essais cliniques contrôlés menés à double insu (1092 patients), dont les résultats ont été publiés dans la documentation médicale. Pour le groupe (2), la fréquence a été établie d'après les comptes rendus d'essais cliniques, ainsi que d'après les données de la documentation médicale et les déclarations volontaires depuis la mise en marché du produit. Bien que certaines de ces réactions indésirables n'aient été signalées que rarement, la probabilité d'une relation de cause à effet avec l'indométacine existe pour chacune d'entre elles.

Dans les essais cliniques contrôlés, la fréquence de réactions indésirables observée avec les capsules d'indométacine à libération prolongée était semblable à celle observée avec l'administration, sur 24 heures, d'une dose égale sous forme de capsules ordinaires.

Les réactions indésirables signalées avec les capsules d'indométacine peuvent se produire avec l'emploi des suppositoires. En outre, des cas d'irritation rectale et de ténésme ont été signalés chez des patients ayant fait usage d'indométacine sous forme de suppositoire.

Appareil digestif : Fréquence > 1 % : Nausées*, avec ou sans vomissements, dyspepsie* (comprenant l'indigestion, les brûlures d'estomac et les douleurs épigastriques), diarrhée, malaises ou douleur abdominaux, constipation.

Fréquence < 1 % : Anorexie, ballonnement (distension comprise), flatulence, ulcère gastroduodénal, gastro-entérite, hémorragie rectale, proctite, ulcérations (unique ou multiples et comprenant la perforation et l'hémorragie de l'œsophage, de l'estomac, du duodénum ou de l'intestin grêle et du côlon), ulcération intestinale associée à la sténose et à l'obstruction, hémorragie gastro-intestinale sans ulcération apparente et perforation de lésions préexistantes du côlon sigmoïde (diverticule, carcinome, etc.), apparition d'une colite ulcéreuse et d'une iléite régionale, stomatite ulcéreuse, hépatite toxique et ictère (mortels dans certains cas).

Système nerveux central : Fréquence > 1 % : Céphalée, étourdissements*, vertige, somnolence, dépression et fatigue (comprenant les malaises et le manque d'énergie).

Fréquence < 1 % : Anxiété (comprenant la nervosité), faiblesse musculaire, mouvements musculaires involontaires, insomnie, esprit nébuleux, perturbations psychiques incluant des épisodes psychotiques, confusion mentale, somnolence, sensation de tête légère, syncope, paresthésie, aggravation de l'épilepsie et du parkinsonisme, dépersonnalisation, coma, neuropathie périphérique, convulsions, dysarthrie.

Dermatologie : Fréquence > 1 % : Aucun effet signalé.

Fréquence < 1 % : Prurit, éruptions cutanées, urticaire, pétéchies ou ecchymoses, dermatite exfoliative, érythème noueux, alopecie, syndrome de Stevens-Johnson, érythème polymorphe, érythrodermie bulleuse avec épidermolyse.

Appareil cardiovasculaire : Fréquence > 1 % : Aucun effet signalé.

Fréquence < 1 % : Hypertension, hypotension, tachycardie, douleur thoracique, insuffisance cardiaque, arythmies, palpitations.

Sens : Fréquence > 1 % : Acouphène.

Fréquence < 1 % : Des dépôts oculaires ou cornéens et des perturbations rétiniennes intéressant entre autres la macula ont été signalés chez certains patients sous traitement au long cours par l'indométacine. Également, vue brouillée, diplopie, perturbations auditives et surdité.

Hématologie : Fréquence > 1 % : Aucun effet signalé.

Fréquence < 1 % : Leucopénie, dépression de la moelle osseuse, anémie secondaire à une hémorragie gastro-intestinale occulte ou manifeste, anémie aplasique, anémie hémolytique, agranulocytose, purpura thrombocytopénique, coagulation intravasculaire disséminée.

Appareil génito-urinaire : Fréquence > 1 % : Aucun effet signalé.

Fréquence < 1 % : Hématurie, hémorragie vaginale, protéinurie, syndrome néphrotique, néphrite interstitielle, hausse de l'azote uréique du sang, insuffisance rénale.

Hypersensibilité : Fréquence > 1 % : Aucun effet signalé.

Fréquence < 1 % : Anaphylaxie aiguë, détresse respiratoire aiguë, chute rapide de la tension artérielle faisant penser à un état de choc, œdème de Quincke, dyspnée, asthme, purpura, angéite, œdème pulmonaire.

Métabolisme : Fréquence > 1 % : Aucun effet signalé.

Fréquence < 1 % : Œdème, gain pondéral, rétention liquidienne, bouffées vasomotrices ou transpiration, hyperglycémie, glycosurie, hyperkaliémie.

Effets divers : Fréquence > 1 % : Aucun effet signalé.

Fréquence < 1 % : Épistaxis, effets mammaires comprenant l'engorgement et la sensibilité, gynécomastie.

* Réactions survenues chez 3 % à 9 % des patients traités par l'indométacine. Les réactions survenues chez moins de 3 % des patients ne sont pas marquées de l'astérisque.

Les réactions indésirables locales suivantes ont été associées à l'utilisation des suppositoires d'indométacine : ténesme, proctite, hémorragie rectale, sensation de brûlure, douleur, inconfort et démangeaisons.

Les effets indésirables additionnels suivants ont été signalés, mais aucune relation de cause à effet avec l'indométacine n'a été établie.

Appareil cardiovasculaire : Thrombophlébite.

Hématologie : Bien que de nombreux comptes rendus aient fait état de cas de leucémie, les données à l'appui sont faibles.

Appareil génito-urinaire : Pollakiurie.

Système ou appareil	Fréquence des réactions indésirables	
	Fréquentes (> 1 %)	Rares (< 1 %)
Digestif	Nausées*, avec ou sans vomissements, dyspepsie* (comprenant l'indigestion, les brûlures d'estomac et les douleurs épigastriques), diarrhée, malaises ou douleur abdominaux, constipation.	Anorexie, ballonnement (distension comprise), flatulence, ulcère gastroduodéal, gastro-entérite, hémorragie rectale, proctite, ulcérations (unique ou multiples et comprenant la perforation et l'hémorragie de l'œsophage, de l'estomac, du duodénum ou de l'intestin grêle et du côlon), ulcération intestinale associée à la sténose et à l'obstruction, hémorragie gastro-intestinale sans ulcération apparente et perforation de lésions préexistantes du côlon sigmoïde (diverticule, carcinome, etc.), apparition d'une colite ulcéreuse et d'une iléite régionale, stomatite ulcéreuse, hépatite toxique et ictère (mortels dans certains cas).
SNC	Céphalée, étourdissements*, vertige, somnolence, dépression et fatigue (comprenant les malaises et le manque d'énergie).	Anxiété (comprenant la nervosité), faiblesse musculaire, mouvements musculaires involontaires, insomnie, esprit nébuleux, perturbations psychiques incluant des épisodes psychotiques, confusion mentale, somnolence, sensation de tête légère, syncope, paresthésie, aggravation de l'épilepsie et du parkinsonisme, dépersonnalisation, coma, neuropathie périphérique, convulsions, dysarthrie.
Dermatologie	Aucun effet signalé.	Prurit, éruptions cutanées, urticaire, pétéchies ou ecchymoses, dermatite

		exfoliative, érythème noueux, alopecie, syndrome de Stevens-Johnson, érythème polymorphe, érythrodermie bulleuse avec épidermolyse.
Cardiovasculaire	Aucun effet signalé.	Hypertension, hypotension, tachycardie, douleur thoracique, insuffisance cardiaque, arythmies, palpitations.
Sens	Acouphène	Des dépôts oculaires ou cornéens et des perturbations rétinienne intéressante entre autres la macula ont été signalés chez certains patients sous traitement au long cours par l'indométacine. Également, vue brouillée, diplopie, perturbations auditives et surdité.
Hématologie	Aucun effet signalé	Leucopénie, dépression de la moelle osseuse, anémie secondaire à une hémorragie gastro-intestinale occulte ou manifeste, anémie aplasique, anémie hémolytique, agranulocytose, purpura thrombocytopénique, coagulation intravasculaire disséminée.
Génito-urinaire	Aucun effet signalé	Hématurie, hémorragie vaginale, protéinurie, syndrome néphrotique, néphrite interstitielle, hausse de l'azote uréique du sang, insuffisance rénale.
Hypersensibilité	Aucun effet signalé	Anaphylaxie aiguë, détresse respiratoire aiguë, chute rapide de la tension artérielle faisant penser à un état de choc, œdème de Quincke, dyspnée, asthme, purpura, angéite, œdème pulmonaire.
Métabolisme	Aucun effet signalé	œdème, gain pondéral, rétention liquidienne, bouffées vasomotrices ou transpiration,

		hyperglycémie, glycosurie, hyperkaliémie.
Réactions diverses	Aucun effet signalé	Épistaxis, effets mammaires comprenant l'engorgement et la sensibilité, gynécomastie.

* Réactions survenues chez 3 % à 9 % des patients traités par l'indométacine. Les réactions survenues chez moins de 3 % des patients ne sont pas marquées de l'astérisque.

SYMPTÔMES ET TRAITEMENT DU SURDOSAGE

L'expérience concernant le surdosage d'indométacine est relativement mince. Les symptômes suivants peuvent être observés : nausées, vomissements, maux de tête intenses, étourdissements, confusion mentale, désorientation ou léthargie. Certains comptes rendus ont fait état de cas de paresthésie, d'engourdissement et de convulsions. Des signes d'hémorragie gastro-intestinale pourraient se manifester, mais il n'en a été signalé aucun à la suite d'une ingestion aiguë accidentelle ou délibérée d'une grande quantité d'indométacine.

Traitement du surdosage

Visant à corriger les symptômes, le traitement de soutien comprend l'évacuation du contenu gastrique, qui doit être effectuée le plus tôt possible par lavage gastrique ou induction du vomissement si l'ingestion est récente. Si la victime n'a pas vomi spontanément, on doit l'amener à vomir en lui donnant du sirop d'ipéca. Si elle est incapable de vomir, on lui fera un lavage gastrique. Une fois l'évacuation du contenu gastrique terminée, on peut administrer 25 ou 50 grammes de charbon activé à la victime. Dépendamment de l'état du patient, une surveillance médicale rapprochée ou des soins infirmiers peuvent être nécessaires.

La victime doit être suivie pendant plusieurs jours, car des cas d'ulcération et d'hémorragie gastro-intestinales ont été signalés en tant qu'effets secondaires de l'indométacine. L'administration d'antiacides peut être utile.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Pour le traitement des troubles chroniques, on recommande l'administration d'une dose initiale de 25 mg deux ou trois fois par jour. En effet, en commençant le traitement par une dose faible que l'on augmentera graduellement au besoin, les bienfaits seront maximaux, et les effets secondaires, moins nombreux.

L'indométacine doit toujours être administrée avec des aliments, immédiatement après un repas ou encore avec des antiacides, afin de réduire l'irritation gastrique.

Comme dans le cas de tout autre médicament, on doit utiliser la plus petite dose faisant preuve d'efficacité chez un patient donné.

Ce médicament ne doit pas être prescrit aux enfants, car son innocuité n'a pas été établie dans cette population.

Étant donné qu'il semble que le vieillissement s'accompagne d'un risque plus élevé d'effets indésirables, l'indométacine doit être utilisée avec grande prudence chez les personnes âgées.

Recommandations posologiques pour les adultes

Suppositoires ratio-INDOMETHACIN

Spondylarthrite ankylosante et polyarthrite rhumatoïde

Dans le cas des patients qui ont des douleurs nocturnes persistantes ou des raideurs matinales, on peut administrer 100 mg de la dose quotidienne totale au coucher. La dose quotidienne totale ne doit pas dépasser 200 mg.

Arthrose

La dose initiale recommandée est de 25 mg par voie rectale deux ou trois fois par jour. Si cette posologie est bien tolérée, la dose peut être augmentée par paliers de 25 à 50 mg à intervalles d'une semaine, jusqu'à ce que les symptômes soient totalement maîtrisés ou que la dose quotidienne ait atteint 150 à 200 mg/jour. Dans le cas des patients qui ont des douleurs nocturnes persistantes ou des raideurs matinales, on peut administrer 100 mg de la dose quotidienne totale au coucher.

Douleur aiguë – douleur scapulaire

Pour la bursite et la tendinite, la dose initiale recommandée est de 75 à 150 mg/jour par voie rectale en 3 ou 4 doses fractionnées. Une fois les signes et symptômes maîtrisés depuis plusieurs jours, l'administration d'indométacine doit être interrompue. En général, le traitement par l'indométacine est nécessaire pendant 7 à 14 jours.

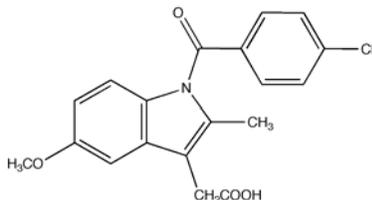
ENFANTS

ratio-INDOMETHACIN ne doit pas être prescrit aux enfants, car son innocuité n'a pas été établie dans cette population (voir Mises en garde).

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Dénomination courante : Indométacine
Dénomination systématique : Acide 1-(4-chlorobenzoyl)-5-méthoxy-2-méthyl-1*H*-indole-3-acétique

Formule développée :



Masse moléculaire : 357,81

Aspect physique : Poudre cristalline jaune pâle à ocre ne dégageant qu'une légère odeur.

Solubilité : Soluble dans l'acétone et l'huile de ricin. Pratiquement insoluble dans l'eau; modérément soluble dans l'alcool, le chloroforme et l'éther.

pKa : 4,5

Point de fusion : 158 °C – 162 °C

Composition : Un suppositoire **ratio-INDOMETHACIN** (indométacine) contient 100 mg d'indométacine. Ingrédients non médicinaux (en ordre alphabétique) : chlorure de sodium, EDTA, glycérine, hydroxyanisole butylé, hydroxytoluène butylé et polyéthylèneglycol.

Stabilité et recommandation pour la conservation : Conserver les suppositoires **ratio-INDOMETHACIN** (indométacine) à 100 mg à une température inférieure à 30 °C, à l'abri de la lumière et de l'humidité élevée. Protéger de la chaleur excessive. Conserver à température contrôlée, dans un contenant fermé hermétiquement.

PRÉSENTATION ET CONSERVATION

Les suppositoires **ratio-INDOMETHACIN** sont offerts en teneur de 100 mg. De couleur jaunâtre à blanche, ils ont une forme de torpille et possèdent une surface lisse. Craignant la chaleur excessive, ils doivent être rangés à une température inférieure à 30 °C. À conserver à

température contrôlée, dans un contenant fermé hermétiquement. Offerts en boîtes de 30 suppositoires.

RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AU PATIENT

Le médicament que vous a prescrit le médecin, **ratio-INDOMETHACIN** (indométacine), fait partie d'une grande classe d'agents appelés anti-inflammatoires non stéroïdiens (ou AINS). On l'utilise pour traiter les symptômes de certains types d'arthrite telles la polyarthrite rhumatoïde, la spondylarthrite ankylosante et la goutte ainsi que des cas choisis d'arthrose, dont la coxarthrose (maladie dégénérative de la hanche). L'indométacine aide à soulager la fièvre ainsi que la douleur, l'enflure et la raideur articulaires en réduisant la production de certaines substances (les prostaglandines) et en aidant à contenir l'inflammation. Les AINS ne guérissent pas l'arthrite, mais ils favorisent la suppression de l'inflammation et des lésions tissulaires qui en découlent. Ce médicament ne soulagera vos symptômes qu'à condition que vous continuiez à le prendre.

Prenez **ratio-INDOMETHACIN** (indométacine) conformément aux directives de votre médecin. Ne dépassez ni la dose, ni la fréquence, ni la durée du traitement recommandé. La prise d'une dose trop élevée peut augmenter le risque d'effets secondaires, en particulier chez les personnes âgées.

Veillez à prendre **ratio-INDOMETHACIN** (indométacine) à la fréquence prescrite par le médecin. Dans certains types d'arthrite, il peut s'écouler jusqu'à deux semaines avant que les effets de ce médicament se fassent pleinement sentir. En outre, il est possible que le médecin décide de modifier votre posologie au cours du traitement, selon votre réaction à ce médicament.

LES MALAISES GASTRIQUES SONT L'UN DES PROBLÈMES COURANTS DUS AUX AINS. Afin d'en réduire l'ampleur, prenez ce médicament immédiatement après un repas ou encore avec des aliments ou du lait. De plus, demeurez debout ou assis le dos droit (c.-à-d. ne vous étendez pas) pendant environ 15 à 30 minutes après l'avoir pris, afin de prévenir l'irritation, qui pourrait causer des troubles de déglutition. En cas de troubles d'estomac (indigestion, nausées, vomissements, douleur gastrique ou diarrhée), et en particulier s'ils persistent, consultez votre médecin.

À moins d'indications contraires de la part de votre médecin, ne prenez pas d'AAS (acide acétylsalicylique) ou de produits qui en contiennent pendant le traitement par **ratio-INDOMETHACIN** (indométacine), ni aucun autre médicament destiné à soulager les symptômes de l'arthrite.

Si l'indométacine vous a été prescrite pour une période prolongée, votre médecin vérifiera régulièrement votre état de santé, afin d'évaluer s'il y a du progrès et de s'assurer que ce médicament ne cause pas d'effets indésirables.

N'OUBLIEZ PAS

LES RISQUES QUE COMPORTE LA PRISE DE CE MÉDICAMENT DOIVENT ÊTRE MIS EN BALANCE AVEC LES BIENFAITS ÉVENTUELS.

AVANT DE PRENDRE CE MÉDICAMENT, MENTIONNEZ À VOTRE MÉDECIN ET À VOTRE PHARMACIEN SI :

- vous ou un membre de votre famille êtes allergiques à l'indométacine ou à d'autres anti-inflammatoires (tels que l'acide acétylsalicylique [AAS], le diclofénac, le diflunisal, le fénoprofène, le flurbiprofène, l'ibuprofène, le kétoprofène, l'acide méfénamique, le piroxicam, l'acide tiaprofénique, la tolmétine, la nabumétone ou le ténoxycam) ou avez déjà eu une réaction se manifestant par une augmentation de la sinusite, de l'urticaire, par le déclenchement ou l'aggravation d'une crise d'asthme ou par une anaphylaxie (collapsus soudain);
- vous ou un membre de votre famille avez déjà fait de l'asthme ou eu des polypes nasaux, une sinusite chronique ou une urticaire chronique;
- vous avez des antécédents de troubles gastriques, d'ulcères, de maladie hépatique ou de maladie rénale;
- vous avez des résultats anormaux d'analyses sanguines ou urinaires;
- vous faites de l'hypertension;
- vous souffrez de diabète;
- vous suivez un régime alimentaire particulier, comme un régime hyposodé ou hypoglycémique;
- vous êtes enceinte ou avez l'intention de le devenir pendant la prise de ce médicament;
- vous allaitez ou avez l'intention de le faire pendant la prise de ce médicament;
- vous prenez d'autres médicaments (en vente libre ou non), comme d'autres AINS, des antihypertenseurs, des anticoagulants, des corticostéroïdes, du méthotrexate, de la cyclosporine, du lithium, de la phénytoïne ou du probénécide;
- vous avez d'autres problèmes médicaux, comme des problèmes d'alcool, de saignements, etc.
- vous avez déjà souffert d'inflammation rectale ou, récemment, d'hémorragie rectale (s'applique aux suppositoires **ratio-INDOMETHACIN**).

PENDANT LA PRISE DE CE MÉDICAMENT :

- Mentionnez à tout médecin, dentiste ou pharmacien que vous consultez que vous prenez ce médicament;
- Faites preuve de prudence si vous êtes somnolent, étourdi ou avez une sensation de tête légère et que vous devez prendre le volant ou effectuer des tâches qui requièrent de la vigilance, car certains AINS peuvent causer de la somnolence ou de la fatigue chez certaines personnes;
- Vérifiez ce qu'il en est auprès de votre médecin si ce médicament ne soulage pas votre arthrite ou qu'un problème survient;
- Signalez toute réaction indésirable au médecin. Cela est très important, car vous l'aidez ainsi à déceler rapidement les complications potentielles et à les prévenir;
- Vous risquez davantage d'avoir des problèmes d'estomac si vous consommez de l'alcool. Par conséquent, abstenez-vous de boissons alcoolisées durant ce traitement;
- Consultez immédiatement votre médecin si vous ressentez une faiblesse inexplicée, ou si vous vomissez du sang ou que vos selles en contiennent ou sont foncées;
- Il arrive que certaines personnes soient plus sensibles au soleil que d'habitude. L'exposition au soleil ou à une lampe solaire, même pendant une courte période, peut causer une insolation, des cloques sur la peau, une éruption, de la rougeur ou des démangeaisons

cutanées, un changement de couleur de la peau ou encore des perturbations visuelles. Si vous avez une réaction de ce type après vous être exposé au soleil, consultez votre médecin;

- Consultez immédiatement votre médecin en cas de frissons, de fièvre, de douleurs musculaires ou d'autres symptômes pseudo-grippaux, en particulier s'ils surviennent peu avant ou pendant une éruption cutanée, car dans de très rares cas, ces manifestations peuvent être les premiers signes d'une réaction grave à ce médicament;
- IL EST ESSENTIEL QUE VOUS SOYEZ SUIVI RÉGULIÈREMENT PAR LE MÉDECIN.

EFFETS INDÉSIRABLES DE CE MÉDICAMENT

Comme les autres AINS, l'indométacine peut, en sus de ses bienfaits, causer certains effets indésirables, en particulier s'il est pris pendant une période prolongée ou en fortes doses.

Il semble que les effets secondaires de ce médicament soient souvent plus fréquents ou plus prononcés chez les patients âgés, frêles ou affaiblis.

Bien que les effets secondaires de ce médicament ne soient pas tous fréquents, des soins médicaux peuvent être nécessaires lorsqu'ils se produisent.

CONSULTEZ IMMÉDIATEMENT VOTRE MÉDECIN SI L'UN OU L'AUTRE DES EFFETS SUIVANTS SE PRODUIT :

- Selles sanguinolentes ou noires (goudronneuses);
- Essoufflement, respiration sifflante, trouble de la respiration quelconque ou oppression thoracique;
- Éruption cutanée, urticaire, enflure ou démangeaisons;
- Vomissements ou indigestion persistante, nausées, douleur gastrique ou diarrhée;
- Jaunissement de la peau ou des yeux;
- Changement de la couleur (rouge foncé ou brun) ou de la quantité d'urine;
- Difficulté à uriner ou douleur pendant la miction;
- Enflure des pieds ou des mollets;
- Malaise, fatigue ou perte de l'appétit;
- Vue brouillée ou toute autre perturbation visuelle;
- Confusion mentale, dépression, étourdissements, sensation de tête légère;
- Troubles auditifs;
- Constipation, maux de tête, vertiges;
- Également possibilité d'ulcères ou d'hémorragie touchant l'œsophage, l'estomac, le duodénum ou les intestins;
- L'utilisation des suppositoires **ratio-INDOMETHACIN** est parfois associée à une hémorragie ou à de l'inconfort rectal.

D'autres effets indésirables ne figurant pas dans la liste ci-dessus peuvent également se produire chez certains patients. Si vous observez tout autre effet secondaire, vérifiez ce qu'il en est auprès de votre médecin.

POSOLOGIE

Pour le traitement des troubles chroniques, on recommande l'administration d'une dose initiale de 25 mg deux ou trois fois par jour. En effet, en commençant le traitement par une dose faible que l'on augmentera graduellement au besoin, les bienfaits seront maximaux, et les effets secondaires, moins nombreux.

L'indométacine doit toujours être administrée avec des aliments, immédiatement après un repas ou encore avec des antiacides, afin de réduire l'irritation gastrique.

Comme dans le cas de tout autre médicament, on doit utiliser la plus petite dose faisant preuve d'efficacité chez un patient donné.

Ce médicament ne doit pas être prescrit aux enfants, car son innocuité n'a pas été établie dans cette population.

Étant donné qu'il semble que le vieillissement s'accompagne d'un risque plus élevé d'effets indésirables, l'indométacine doit être utilisée avec grande prudence chez les personnes âgées.

Recommandations posologiques pour les adultes

Spondylarthrite ankylosante et polyarthrite rhumatoïde

Dans le cas des patients qui ont des douleurs nocturnes persistantes ou des raideurs matinales, on peut administrer 100 mg de la dose quotidienne totale au coucher. La dose quotidienne totale ne doit pas dépasser 200 mg.

Arthrose

La dose initiale recommandée est de 25 mg par voie rectale deux ou trois fois par jour. Si cette posologie est bien tolérée, la dose peut être augmentée par paliers de 25 à 50 mg à intervalles d'une semaine, jusqu'à ce que les symptômes soient totalement maîtrisés ou que la dose quotidienne ait atteint 150 à 200 mg/jour. Dans le cas des patients qui ont des douleurs nocturnes persistantes ou des raideurs matinales, on peut administrer 100 mg de la dose quotidienne totale au coucher.

Douleur aiguë – douleur scapulaire

Pour la bursite et la tendinite, la dose initiale recommandée est de 75 à 150 mg/jour par voie rectale en 3 ou 4 doses fractionnées. Une fois les signes et symptômes maîtrisés depuis plusieurs jours, l'administration d'indométacine doit être interrompue. En général, le traitement par l'indométacine est nécessaire pendant 7 à 14 jours.

ENFANTS

ratio-INDOMETHACIN ne doit pas être prescrit aux enfants, car son innocuité n'a pas été établie dans cette population (voir Mises en garde).

QUE FAIRE SI VOUS AVEZ OUBLIÉ UNE DOSE?

Si vous avez oublié une dose de **ratio-INDOMETHACIN** et qu'il ne s'est écoulé qu'une heure environ depuis le moment où vous auriez dû la prendre, prenez-la immédiatement, puis poursuivez votre traitement selon l'horaire habituel.

Par contre, s'il s'est écoulé plus d'une heure depuis la dose oubliée, laissez-la tomber et prenez simplement la prochaine à l'heure prévue. Ne prenez toutefois pas deux doses à la fois pour tenter de vous rattraper.

CONSERVATION

Les suppositoires **ratio-INDOMETHACIN** à 100 mg doivent être conservés à une température inférieure à 30 °C, à l'abri de la lumière et d'une forte humidité. Protéger de la chaleur excessive. Conserver à température contrôlée, dans un contenant fermé hermétiquement.

ratio-INDOMETHACIN N'EST PAS RECOMMANDÉ CHEZ LES ENFANTS, CAR SON EFFICACITÉ ET SON INNOCUITÉ N'ONT PAS ÉTÉ ÉTABLIES DANS CETTE POPULATION.

NE CONSERVEZ PAS DE MÉDICAMENTS PÉRIMÉS OU DONT VOUS N'AVEZ PLUS BESOIN.

CONSERVEZ CE MÉDICAMENT AINSI QUE TOUS LES AUTRES HORS DE LA PORTÉE DES ENFANTS.

CE MÉDICAMENT VOUS A ÉTÉ PRESCRIT POUR TRAITER UN PROBLÈME DE SANTÉ QUI VOUS EST PROPRE. N'EN DONNEZ PAS À QUELQU'UN D'AUTRE.

POUR PLUS D'INFORMATIONS SUR CE MÉDICAMENT, CONSULTEZ VOTRE MÉDECIN OU VOTRE PHARMACIEN.

PHARMACOLOGIE

Action anti-inflammatoire

L'activité anti-inflammatoire de l'indométacine a d'abord été montrée chez l'animal. Pour ce faire, on a mesuré sa capacité à inhiber la formation de granulomes ou l'œdème induits par l'injection sous-plantaire de carraghénine chez le rat. Il semble qu'il existe une bonne corrélation entre les résultats obtenus à l'essai d'œdème de la patte de rat et l'activité antirhumatismale chez l'être humain.

Comme en témoigne la DE₅₀ obtenue dans le test contre les effets de la carraghénine, l'indométacine s'est révélée plus puissante que les autres agents antirhumatismaux.

Substance	DE₅₀
Indométacine	2,2
Acide méfénamique	9,0

Acide flufénamique	10
Phénylbutazone	25
Amidopyrine	31
Phénacétine	57
Aspirine	72
Phénazone	87
Acétaminophène	88
Cinchophène	92
Salicylate de sodium	98

Tous ces composés ont exercé une action anti-inflammatoire à des doses non toxiques. Chez le rat, l'administration d'une dose équivalant au vingtième de la dose employée chez l'homme produit un effet anti-inflammatoire satisfaisant. L'indométacine s'est avérée deux fois moins active que le piroxicam dans le test d'œdème induit par la carraghénine chez le rat.

L'indométacine s'est révélée plus puissante que les agents auxquels on l'a comparée — aspirine, phénylbutazone, dexaméthasone, acide méfénamique et acide flufénamique — pour réduire le volume du pied (mesure utilisée pour évaluer l'activité anti-inflammatoire). On a en outre constaté que les effets de l'indométacine persistent même après l'interruption du traitement.

L'inhibition que produit l'indométacine sur l'œdème induit par la carraghénine est spécifique; en effet, aucune inhibition n'a été observée dans les cas où l'œdème a été induit par d'autres agents que la carraghénine, ni lorsque le médicament a été administré après l'établissement de l'œdème.

Comme celui d'autres anti-inflammatoires, le mécanisme d'action de l'indométacine n'est pas connu. Chez l'animal cependant, l'indométacine produit une hausse des taux d'ACTH et de CS, et donc augmente l'activité sécrétoire de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien. Cette augmentation de l'activité a été associée à une réduction des PG. Après l'administration de l'indométacine par voie générale, son action sur l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien s'exerce principalement au niveau de l'adénohypophyse. Ce fait a été vérifié chez l'homme, chez qui l'indométacine produit une augmentation significative des taux plasmatiques d'hormone de croissance. L'indométacine est pleinement active en l'absence des surrénales, et son activité peut être vérifiée d'emblée par l'application directe du composé sur le site d'action. Contrairement aux anti-inflammatoires stéroïdiens, l'indométacine, administrée à un animal intact, n'a pas d'effet sur le volume des surrénales ou du thymus et ne retarde pas le gain pondéral; ces observations sont des indices sensibles d'une activation surrénalienne. L'activité anti-inflammatoire d'une combinaison des deux produits est supérieure à l'activité de l'indométacine seule ou du stéroïde seul, administrés à des doses comparables.

De récentes expériences ont montré que l'indométacine exerce un effet favorable sur la polyarthrite à adjuvant chez le rat. Elle est plus active que la phénylbutazone ou l'acide acétylsalicylique dans la suppression des manifestations tardives de l'arthrite disséminée, et moins que la prednisolone. Cette réponse présente, dit-on, une bonne corrélation avec l'activité anti-arthritique observée en clinique.

L'indométacine s'est révélée être un agent antirhumatismal efficace chez l'être humain. En fait, une amélioration significative de l'affection rhumatismale a été observée chez les patients qui ont reçu cet agent.

Activité antipyrétique

L'activité antipyrétique de l'indométacine a été montrée chez des lapins et des rats ayant reçu une injection pyrétogène de bactéries, ainsi que dans le modèle classique de fièvre induite par la levure chez le rat. L'administration rectale a produit un effet antipyrétique plus rapide, plus puissant et de plus longue durée que l'administration par voie orale.

Aucune corrélation ne peut être établie entre l'effet de l'indométacine sur le taux de prostaglandines et la température rectale : en effet, on observe une diminution dose-dépendante du taux de prostaglandines sans effet sur la température rectale.

Une comparaison directe de l'activité antipyrétique dans le test de la fièvre induite par la levure montre que l'indométacine est environ 9 fois plus puissante que l'aminopyrine, 24 fois plus que la phénylbutazone et 43 fois plus que l'acide acétylsalicylique.

L'activité antipyrétique de l'indométacine a été confirmée par plusieurs observations cliniques chez des patients atteints de diverses affections fébriles, mais ce médicament ne devrait pas être employé pour autant comme antipyrétique.

Activité analgésique

Les tests de laboratoire utilisés pour mettre en évidence une activité analgésique légère indiquent que l'indométacine est plus puissante que l'acide acétylsalicylique ou que l'aminopyrine. Dans le test des contorsions provoquées par la phénylquinone, l'activité analgésique de l'indométacine est supérieure à celle du piroxicam et largement supérieure à celle de la phénylbutazone, ce dont témoignent les DE_{50} de ces trois composés, qui, chez la souris, s'élèvent à respectivement 0,25, 1,08 et 76 mg/kg. De plus, dans un autre essai d'évaluation de l'activité analgésique utilisant une autre méthode chez cette espèce, l'indométacine seule n'a produit aucun effet analgésique, mais elle a potentialisé l'action analgésique de la morphine.

Chez l'homme, l'indométacine réduit l'intensité de la douleur et des raideurs. De plus, elle a une action analgésique efficace dans la douleur pleurétique. L'indométacine ne doit cependant pas être utilisée comme simple analgésique.

TOXICOLOGIE ANIMALE

Toxicité aiguë

Espèce	DL_{50} (mg/kg)			
	s.c.	p.o.	i.p.	i.v.
Souris	—	50	28	40
Rat	13	12	15	—

Cochon d'Inde	—	543	40	—
Lapin	—	130	—	—

Des décès sont souvent survenus environ 1 heure après l'administration. Les signes n'étaient pas apparents immédiatement. Une diminution de l'activité et un ptosis ont été observés avant le décès des animaux. La plupart des décès ont été le résultat de lésions gastro-intestinales.

Comme en témoigne le rapport des valeurs de DU_{50} , DP_{50} et DL_{50} à la DE_{50} des différents composés, l'indice thérapeutique de l'indométacine est plus faible que celui de la phénylbutazone et du piroxicam.

	Doses (mg/kg)			
	DE_{50}	DU_{50}	DP_{50}	DL_{50}
Indométacine	7,4	2,0	4,5	14,2
Piroxicam	3,9	5,7	25,5	255
Phénylbutazone	91,0	230	390	665

En doses d'égale efficacité, le piroxicam et l'indométacine produisent des ulcères. Toutefois, le premier a tendance à être moins ulcérogène que le second. Dans les deux cas toutefois, la production d'ulcères est dose-dépendante. Chez le rat, l'indométacine produit deux fois plus d'ulcères gastriques que le piroxicam.

L'indométacine (2,5 à 20 mg/kg) a produit une ulcération de la portion glandulaire de l'estomac. Elle a entraîné une perte de poids, un méléna, une gastrite érosive grave et une ulcération prépylorique ou antrale. Le mécanisme à l'origine de l'ulcération au cours de l'administration d'indométacine consiste en une nécrose progressive avec érosion des glandes dans la muqueuse de l'antra gastrique. Le caractère ulcérogène du composé a été lié à la teneur de la muqueuse en prostacycline (PGI_2), celle-ci ayant un rôle protecteur sur la muqueuse gastrique.

L'indométacine s'est révélée plus ulcérogène au niveau de l'intestin que de l'estomac. Le contact direct est un mécanisme nettement plus important dans l'ulcérogénicité gastrique de la tolmétine sodique et de l'AAS que dans celle de l'indométacine. La présence d'une circulation entérohépatique peut être un facteur de complication en ce qui concerne le potentiel ulcérogène de l'indométacine. En effet, alors que des lésions intestinales ont été observées chez les animaux témoins, l'indométacine n'en a produit aucune chez les animaux chez lesquels le canal biliaire avait été ligaturé.

L'administration orale ou sous-cutanée d'une dose unique de 16 mg/kg d'indométacine a produit des lésions intestinales chez tous les rats traités, le plus souvent dans le segment moyen du grêle. Le jeûne prévient la formation des lésions. Tout aussi efficace à cet effet a été la ligature du canal biliaire.

Toxicité chronique

Neuf espèces animales ont reçu de l'indométacine dans le cadre d'études à court et à long termes. Toutefois, sauf chez le porc et le poulet, l'administration d'indométacine en doses utilisées chez l'homme n'a pas été bien tolérée. Les principaux signes de toxicité étaient la diarrhée et l'inflammation et/ou l'ulcération de la muqueuse gastro-intestinale.

La toxicité de l'indométacine se limitait à l'action ulcéreuse du composé sur le tractus gastro-intestinal. Les doses et le site de l'effet toxique n'étaient pas les mêmes d'une espèce à l'autre, mais les effets du médicament ont surtout eu lieu dans l'iléon et le jéjunum. La dose toxique était plus élevée que la dose anti-inflammatoire. Les animaux ayant survécu à une dose toxique ont pleinement récupéré après l'interruption du traitement. L'administration répétée du composé a induit des lésions gastriques chez le chien. Une augmentation ou une augmentation significative des nodules lymphoïdes du corps et de l'antrum de l'estomac a été observée par suite de l'administration unique ou répétée d'indométacine.

Études sur la reproduction

Les études sur la reproduction et le pouvoir tératogène menées chez la souris, le rat et le lapin n'ont montré aucun effet de l'indométacine sur le développement du fœtus ou le cycle de reproduction. Toutefois, tout comme avec d'autres anti-inflammatoires non stéroïdiens, une certaine diminution de la viabilité des fœtus a été observée, de même qu'un retard du déclenchement de l'accouchement chez le rat. Par contre, aucun retard de ce genre n'a été observé chez le lapin. Les études menées chez la souris montrent que l'indométacine traverse le placenta.

Durant la grossesse, une augmentation significative des ulcères gastroduodénaux a été observée chez le rat.

L'indométacine n'a pas présenté de propriétés tératogènes ou cytotoxiques vis-à-vis de cellules provenant de bourgeons de pattes arrière d'embryons de rats. L'indométacine traverse le placenta à l'approche de l'accouchement, mais non aux autres stades de l'organogenèse.

Études sur le pouvoir carcinogène et mutagène

L'indométacine a produit une régression de la prolifération de tumeurs cancéreuses chez la souris. Elle a également produit une inhibition significative du cancer mammaire induit par le DMBA. On ignore le mécanisme par lequel l'indométacine s'oppose au cancer, mais chez certains groupes, la chimioprophylaxie offerte par cet agent s'est accompagnée d'une toxicité liée au traitement.

L'indométacine possède une activité mutagène chez la souris.

BIBLIOGRAPHIE

1. Aguwa CN. Ulcerogenic effect of indomethacin in pregnant rats. *Jpn J Pharmacol* 1984; 34: 255-257
2. Aguwa CN. Incidence of gastric ulcers by indomethacin and piroxicam in rats. *Arch Toxicol* 1985; 56: 212-213
3. Alvan G, Orme M, Bertilsson L, Ekstrand R, Palmer L. Pharmacokinetics of indomethacin. *Clin Pharm Ther* 1975; 18(3): 364-373
4. Al-Waili NS. Prostaglandin synthetase inhibition with indomethacin rectal suppositories in the treatment of acute and chronic urinary calculus obstruction. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 1986; 13: 195-199
5. Baumgartner H, Hohmeister R, Blumenberg-Novoselac N. An observer-blind crossover study to compare the efficacies of flurbiprofen, indomethacin and naproxen given orally and rectally in the relief of night pain and morning stiffness due to rheumatoid arthritis. *J Int Med Res* 1988; 16: 189-196
6. Bergamo R, Cominetti F, Kopple JD, Zipser RD. Comparative acute effects of aspirin, diflunisal, ibuprofen and indomethacin on renal function in healthy man. *Am J Nephrol* 1989; 9: 460-463
7. Bernheim JL, Korzets Z. Indomethacin-induced renal failure. *Ann Int Med* 1979; 91(5): 792
8. Bilka PJ, Wollheim F, Williams RC Jr. Indomethacin: a new antirheumatic agent. *Minn Med* 1964; 47: 777-780
9. Bird HA, le Gallez P, Wright V. Drowsiness due to haloperidol/indomethacin in combination. *Lancet* 1983; 1: 830-831
10. Boardman PL, Hart FD. Side-effects of indomethacin. *Ann Rheum Dis* 1967; 26: 127-132
11. Boland EW. Non-specific anti-inflammatory agents. Some notes on their practical application, especially in rheumatic disorders. *California Med* 1964; 100(3): 145-155
12. Brodie DA, Cook PG, Bauer BJ, Dagle GE. Indomethacin-induced intestinal lesions in the rat. *Toxicol Appl Pharmacol* 1970; 17: 615-624

13. Burns CA. Indomethacin, reduced retinal sensitivity and corneal deposits. *Am J Ophthalmol* 1968; 66: 825-835
14. Chapman RA. Suspected adverse reactions to indomethacin. *Can Med Assoc J* 1966; 95: 1156
15. Clark GM. Indomethacin in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1964; 7: 300
16. Collier DS, Pain JA. Rectal indomethacin for control of postoperative pain. *Br Med J* 1983; 287: 1799-1800
17. Diwan PV, Kulkarni DR. Tolbutamide and indomethacin interaction. *Can Med Ass J* 1963; 89: 783-784
18. Djahanguiri B. The production of acute gastric ulceration by indomethacin in the rat. *Scand J Gastroenterol* 1969; 4: 265-267
19. Donnelly P, Lloyd K, Campbell H. Indomethacin in rheumatoid arthritis: an evaluation of its anti-inflammatory and side effects. *Br Med J* 1967; 1: 69-75
20. Falzon M, Whiting PH, Ewen SWB, Millon AS, Burke MD. Comparative effects of indomethacin on hepatic enzymes and histology and on serum indices of liver and kidney function in the rat. *Br J Exp Path* 1985; 66: 527-534
21. Fisher I, Rinkoff S. Gastrointestinal hemorrhage caused by indomethacin. *Am J Gastroenterol* 1969; 51: 42-47
22. Fracasso ME, Cuzzolin L, Del Soldato P, Leone R, Velo GP, Benoni G. Multisystem toxicity of indomethacin: effects on kidney, liver and intestine in the rat. *Agents Actions* 1987; 22(3/4): 310-313
23. Fredj G, Farinotti R, Hakkow F, Astien A, Dauphin A. Biodisponibilité de l'indométhacine par voie orale et par voie rectale. *J Pharm Belg* 1983; 38(2): 105-108
24. Fulton AM. *In vivo* effects of indomethacin on the growth of murine mammary tumors. *Cancer Res* 1984; 44: 2416-2420
25. Gerber JG. Indomethacin-induced rises in blood pressure. *Ann Intern Med* 1983; 99: 555-558
26. Griffin AJ, Grahame R, Block M, Gibson T. Ketoprofen: double-blind cross-over study with indomethacin administered as a combined suppository/capsule regime in patients with rheumatoid arthritis - A preliminary report. *Rheumatol Rehabil* 1978; Suppl.: 84-89

27. Guerra M. Toxicity of indomethacin: report of a case of acute pancreatitis. *JAMA* 1967; 200(6): 552-553
28. Harman RE, Meisinger MAP, Davis EG. The metabolites of indomethacin, a new anti-inflammatory drug. *J Pharmacol Exp Ther* 1964; 143: 215-220
29. Hart FD, Boardman PL. Indomethacin: a new non-steroid anti-inflammatory agent. *Br Med J* 1963; 2: 965-970
30. Hart FD, Boardman PL. Current therapeutics: Indomethacin. *Practitioner* 1964; 192: 828-832
31. Helleberg L. Clinical pharmacokinetics of indomethacin. *Clin Pharmacokin* 1981; 6: 245-258
32. Herschberg SN, Sierles FS. Indomethacin-induced lithium toxicity. *Am Fam Physician* 1983; 28: 155-157
33. Hodgkinson R, Woolf D. A five-year clinical trial of indomethacin in osteoarthritis of the hip. *Practitioner* 1973; 210: 392-396
34. Holt LPJ, Hawkins CF. Indomethacin: studies of absorption and of the use of indomethacin suppositories. *Br Med J* 1965; 1: 1354-1356
35. Hucker HB, Zacchei AG, Cox SV. Studies on the physiological disposition of indomethacin. *Fed Proc* 1963; 22: 544
36. Hucker HB, Zacchei AG, Cox VS, Brodie AD, Cantwell RHN. Studies on the absorption, distribution and excretion of indomethacin in various species. *J Pharmacol Exp Ther* 1966; 153(2): 237-249
37. Information Letter, Health Protection Branch. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs. DD-33; August 21, 1985
38. Itami T, Ema M, Kanoh S. Antipyretic effect of indomethacin suppository in rabbits. *J Pharmacobio-Dyn* 1986; 9: 265-270
39. Jansson R, Thornell E, Svanvik J. Effects of indomethacin on gallbladder pressure in patients with acute cholecystitis. *Scand J Urol nephrol* 1983; suppl 75:51-53
40. Jeremy R, Towson J. Interaction between aspirin and indomethacin in the treatment of rheumatoid arthritis. *Med J Aust* 1970; 2: 127-129
41. Johnson JS, Johnson MH. Clinical use of rectal indomethacin suppositories. *Med Times* 1968; 96(7): 741-743

42. Jonkman JH, Van Der Boom WJ, Schoenmaker R, Holtkamp A. Clinical pharmacokinetic comparison of two indomethacin containing suppositories with different vehicula. *Arzneimittelforschung* 1984; 34: 523-525
43. Kass E. Indomethacin in ankylosing spondylitis. *Acta Rheumatol Scand* 1965; 11: 205-211
44. Katz Z, Lancet M, Borenstein R, Chemke J. Absence of teratogenicity of indomethacin in ovarian hyperstimulation syndrome. *Int J Fertil* 1984; 29(3): 186-188
45. Katz AM, Pearson CM, Kennedy JM. The anti-rheumatic effects of indomethacin in rheumatoid arthritis and other rheumatic diseases. *Arthritis Rheum* 1963; 6: 281-282
46. Kelly M. Indomethacin: an anti-rheumatic drug. *Lancet* 1964; 2: 474-475
47. Kelly M. Indomethacin, remarkable anti-rheumatic drug. *Med J Aust.* 1964; 2: 541-544
48. Kelsey WM, Scharyi M. Fatal hepatitis probably due to indomethacin. *JAMA* 1967; 199(8): 586-587
49. Klaassen CD. Studies on the mechanism of spironolactone protection against indomethacin toxicity. *Toxicol Appl Pharmacol* 1976; 38: 127-135
50. Klein KL, Scott WJ, Clark KE, Wilson JG. Indomethacin-placental transfer, cytotoxicity, and teratology in the rat. *Am J Obstet Gynecol* 1981; 141: 448-452
51. Kobayashi K, Arakawa T, Satoh H, Fukuda T, Nakamura H. Effect of indomethacin, tiaprofenic acid and diclofenac on rat gastric mucosal damage and content of prostacyclin and prostaglandin E₂. *Prostaglandins* 1985; 30(4): 609-618
52. Kraag GR, Lussier A, Tétreault LL, Segal NB, Percy JS, Thompson JM, Woodbury JF, Fritzler MJ, Latulippe L, Reynolds WJ, Ryan JP, McKendry RJ, Osterland CK, Baragar FD, Kinsella TD, de Champlain P, Le Riche NGH, Mewa AAM, Palit J, Robitaille A. Piroxicam vs indomethacin: a double-blind multicenter comparative study in osteoarthritis - a Canadian multicenter study. *J Rheumatol* 1985; 12(2): 328-336
53. Kwan KC, Breault GO, Umbenhauer ER, McMahon FG, Duggan DE. Kinetics of indomethacin absorption, elimination and enterohepatic circulation in man. *J Pharmacokin Biopharm* 1976; 4(3): 255-280

54. Levy N, Gaspar E. Rectal bleeding and indomethacin suppositories. *Lancet* 1975; March: 577
55. Lövgren O, Allander E. Side effects of indomethacin. *Br Med J* 1964; 1:118
1. (75, 108)
56. Mattila MJ, Saaranivaara L. Potentiation with indomethacin of the morphine analgesia in mice and rabbits. *Ann Med Exp Biol Fenn* 1967; 45: 360-363
57. McCormick DL, Madigan MJ, Moon RC. Modulation of rat mammary carcinogenesis by indomethacin. *Cancer Res* 1985; 45: 1803-1808
58. Millington D. Leucopenia and indomethacin. *Br Med J* 1966; 5478: 49
59. Moise KJ, Ou CN, Kirshon B, Cano LE, Rognerud C, Carpenter RJ. Placental transfer of indomethacin in the human pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1990; 162: 549-554
60. Nicoloff DM. Indomethacin. Effect on gastric secretion, parietal cell population and ulcer provocation in the dog. *Arch Surg* 1968; 97: 809-815
61. Niemegeers CJE, Verbruggen FJ, Janssen PAJ. Effect of various drugs on carrageenin-induced edema in the rat hind paw. *J Pharm Pharmacol* 1964; 16: 810-816
62. Norcross BM. Treatment of connective tissue diseases with a new non-steroidal compound (indomethacin). *Arthritis Rheum* 1963; 6: 290
63. Percy JS, Stephenson P, Thompson M. Indomethacin in the treatment of rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis* 1964; 23: 226-231
64. Poe TE, Scott RB, Keith JF Jr. Drug interactions of indomethacin with furosemide. *J Fam Pract* 1984; 18: 204
65. Poe TE, Scott RB, Keith JF Jr. Interaction of indomethacin with furosemide. *J Fam Pract* 1983; 16: 610-615
66. Robinson RG. Indomethacin in rheumatic disease - a re-assessment. *Med J Aust* 1966; 23: 971-972
67. Rothermich NO. An extended study of indomethacin. I Clinical Pharmacology. *JAMA* 1966; 195: 531-536
68. Rothermich NO. Clinical experiences with indomethacin in rheumatic diseases. *Arthritis Rheum* 1964; 7: 340-341

69. Rothermich NO. Indomethacin: a new pharmacologic approach to the management of rheumatoid disease. *Arthritis Rheum* 1963; 6: 295
70. Sacks PV, Kanarkk D. Treatment of acute pleuritic pain. Comparison between indomethacin and a placebo. *Am Rev Respir Dis* 1973; 108: 666-669
71. Schiantarelli P, Cadel S. Piroxicam pharmacologic activity and gastrointestinal damage by oral and rectal route - comparison with oral indomethacin and phenylbutazone. *Arzneimittelforschung* 1981; 31(1): 87-91
72. Schmitt JK. Indomethacin increases plasma growth hormone levels in man. *Am J Med Sci* 1990; 300(3): 144-147
73. Shen TY, Winter CA. Chemical and biological studies on indomethacin, sulindac and their analogs. *Adv Drug Res* 1979; 12: 89-245
74. Shobha PD, Polasa H. Evaluation of the anti-inflammatory drug indomethacin for its genotoxicity in mice. *Mutat Res* 1987; 188: 343-347
75. Solomonovish A, Kaplanski J. Effects of salicylate and indomethacin in nonfebrile rats at different ambient temperatures. *Prostaglandins Leukotrienes Med* 1985; 19: 161-165
76. Somogyi A, Kovacs K, Selye H. Jejunal ulcers produced by indomethacin. *J Pharm Pharmacol* 1969; 21: 122-123
77. Sunshine A, Laska E, Meisner M, Morgan S. Analgesic studies of indomethacin as analyzed by computer techniques. *Clin Pharmacol Ther* 1964; 5(6): 699-707
78. Syvälathi EKG. The effect of indomethacin on serum growth hormone, immunoreactive insulin and blood glucose levels of young adult males. *Eur J Clin Pharmacol* 1974; 10(2): 111-116
79. Tabata K, Ohtsuki H, Okabe S. Role of lymphoid nodules in pathogenesis of indomethacin-induced gastric lesions in dogs. *Dig Dis Sci* 1984; 29(4): 346-352
80. Takeuchi K, Furukawa O, Okada M, Okabe S. Duodenal ulcers induced by indomethacin plus histamine in the dog. *Digestion* 1988; 39: 230-240
81. Taylor RT, Huskisson EC, Whitehouse GH, Hart FD, Trapnell DH. Gastric ulceration occurring during indomethacin therapy. *Br Med J* 1968; 4: 734-737
82. Thompson M, Percy JS. Further experience with indomethacin in the treatment of rheumatic disorders. *Br Med J* 1966; 1: 80-83

83. U.S. Food and Administration. Medical Officer Review of NDA 17-814. Original Summary dated June 17, 1985
84. US Food and Drug Administration. Pharmacological Review of NDA 16-059. Original Summary dated November 30, 1971
85. Van Hecken A, Verbesselt R, Tjandra-Maga TB, DeSheeper PJ. Pharmacokinetic interaction between indomethacin and diflunisal. *Eur J Clin Pharmacol* 1989; 36: 507-512
86. Wallush WW, Nowak H, Leopold G, Netter KJ. Comparative bioavailability: Influence of various diets on the bioavailability of indomethacin. *Int J Clin Pharmacol* 1978; 16(1): 40-44
87. Wanka J, Jones IL, Wood Philip NH, Dixon Allan St.J. Indomethacin in rheumatic diseases: a controlled clinical trial. *Ann Rheum Dis.* 1964; 23: 218-225
88. Ward JR, Cloud RS. Comparative effect of anti-rheumatic drugs on adjuvant-induced polyarthritis in rats. *J Pharmacol Exp Ther* 1966; 152(1): 116-121
89. Weidenfeld J, Siegel RA, Conforti N, Feldman S, Chowers I. Site and mode of action of indomethacin on the hypothalamo-hypophyseal-adrenal axis: a temporal study in intact, hypothalamic-deafferented and hypothalamic-lesioned male rats. *Endocrinology* 1981; 109(1): 205-209
90. Wheeler KL, Scott B. Indomethacin-furosemide drug interaction. *J Kans Med Soc* 1983; 84: 271
91. Winter CA, Nuss GW. Treatment of adjuvant arthritis in rats with anti-inflammatory drugs. *Arthritis Rheum* 1966; 9(3): 394-404
92. Winter CA. Anti-inflammatory testing methods: comparative evaluation of indomethacin and other agents. In: Garatni S, Dukes MNG eds. *Proceedings of an International Symposium on Non-steroidal Anti-inflammatory Drugs*. Excerpta Medica Foundation Intern 1964; Congress Series No. 82: 190-202
93. Winter CA, Flataker L. Nociceptive thresholds as affected by parenteral administration of irritants and of various antinociceptive drugs. *J Pharmacol Exp Ther* 1965; 148(3): 373-379
94. Winter CA, Risley EA, Nuss GW. Anti-inflammatory and antipyretic activities of indomethacin, 1-(p-Chlorobenzoyl)-5-Methoxy-2-Methyl indole-3 Acetic Acid. *J Pharmacol Exp Ther* 1963; 141: 369-376

95. Yesair DW, Callahan M, Remington L, Kensler CJ. Role of the enterohepatic cycle of indomethacin on its metabolism, distribution in tissues and its excretion by rats, dogs and monkeys. *Biochem Pharmacol* 1970; 19: 1579-1590
96. Yokoyama Y, Nakamura H, Shimizu M. Gastrointestinal ulcerogenic activity of tolmetin sodium in rats in comparison with those of indomethacin and aspirin. *Chem Pharm Bull* 1984; 32(11): 4580-4584
97. Interaction between methotrexate and NSAIDs in *Drug Interaction Facts. Facts and Comparisons*. July 1991, p. 496
98. Anti-inflammatory analgesics, nonsteroidal in *USP DI 1989*, ninth edition, volume 1A, pp. 386-436.
99. Information Letter, Health Protection Branch. Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs. DD-33; August 21, 1985.