

INDOCID®

indometacina

Aspen Pharma Indústria Farmacêutica Ltda.

Cápsulas

25 mg

50 mg

I. IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

INDOCID®

indometacina

FORMA FARMACÊUTICA E APRESENTAÇÃO

INDOCID® (indometacina) é apresentado em:

Caixa contendo blisters com 30 cápsulas de 25mg.

Caixa contendo blisters com 30 cápsulas de 50 mg.

VIA ORAL

USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 2 ANOS DE IDADE

COMPOSIÇÃO.

Cada cápsula de **Indocid® 25mg** contém:

indometacina..... 25 mg

Excipientes (lecitina de soja, lactose monoidratada, dióxido de silício coloidal e estearato de magnésio)

.....q.s.p 1 cápsula

Cada cápsula de **Indocid® 50mg** contém:

indometacina..... 50 mg

Excipientes (lecitina de soja, lactose monoidratada, dióxido de silício coloidal e estearato de magnésio)

.....q.s.p 1 cápsula

II. INFORMAÇÕES TÉCNICAS AO PROFISSIONAL DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

- Nos estados ativos de: artrite reumatoide, artrite reumatoide juvenil moderada a severa, osteoartrite, artropatia degenerativa do quadril, espondilite anquilosante e artrite gotosa aguda.
- Distúrbios musculoesqueléticos agudos, como bursite, tendinite, sinovite, tenossinovite, capsulite do ombro, entorses e distensões.
- Lombalgia (lumbago), febre (como adjunto, a curto prazo, de terapia específica), inflamação, dor, trismo e edema após procedimentos odontológicos.
- Inflamação, dor e edema após procedimentos cirúrgicos ortopédicos e procedimentos não cirúrgicos associados com redução e imobilização de fraturas ou deslocamentos.

- Dor e sintomas associados da dismenorreia primária.

A indometacina promove alívio aos sintomas. A indometacina não altera o curso progressivo das doenças citadas.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

A indometacina é um anti-inflamatório amplamente usado há mais de 40 anos, especialmente nas doenças osteoarticulares. Lockie LM *et al.* (1986) avaliaram a tolerabilidade e eficácia a longo prazo do uso da indometacina, num estudo retrospectivo com 67 pacientes que apresentavam artrite reumatoide de moderada a severa, osteoartrite ou, ainda, espondilite anquilosante, que utilizaram o medicamento por um período entre 3 e 20 anos. Somente os pacientes que não apresentaram efeitos colaterais relacionados ao uso da indometacina, nos primeiros 10 a 14 dias de tratamento foram incluídos. Durante o período do estudo não foram usados outros anti-inflamatórios. A dose diária média de indometacina variou de 50 a 150 mg. Nesse estudo apenas 9 (13%) dos 67 pacientes apresentaram efeitos colaterais, os quais foram transitórios e moderados. Comparando-se os achados clínicos e laboratoriais do início do tratamento com os da última visita médica observou-se que os sinais inflamatórios foram bem controlados pela administração diária da indometacina. Claramente, na última visita médica (ou seja, evolutivamente), o VHS (velocidade de hemossedimentação) tendia a ser mais baixa e a hemoglobina mais alta. Clinicamente, os pacientes pareciam apresentar benefício do uso a longo prazo da indometacina administrada diariamente tanto em relação à eficácia quanto à tolerabilidade.^[1]

Carcassi *et al* (1990) também evidenciaram a efetividade da indometacina no tratamento da espondilite anquilosante.^[9]

McArthur AW *et al.*(1979), num ensaio duplo-cego com 20 pacientes, observaram que a eficácia de 1600 mg diários de ibuprofeno e 100 mg diários de indometacina era comparável no tratamento a curto prazo da artrite reumatoide. Os efeitos colaterais foram semelhantes, com discreta predominância de epigastralgia no grupo da indometacina. Cinco dos sete doentes que tiveram concentrações comparáveis de ambas as drogas demonstraram preferência pela indometacina. ^[2]

A eficácia da indometacina em pacientes com dismenorreia primária severa foi observada em vários ensaios clínicos e muito bem estudada por Kaianoia Pem (1978) em um estudo, duplo-cego com *crossover*, usando aspirina, placebo e a indometacina por 6 ciclos menstruais consecutivos. Os pacientes tratados com indometacina obtiveram níveis de alívio, que variaram de bom a moderado, em 71 % dos ciclos; os tratados com aspirina, em 40 % e os tratados com placebo, 21 %. Em 14 pacientes (30%) em

uso de indometacina, observou-se sonolência e vertigem, mas as pacientes optaram por não suspender a droga devido a melhora significativa que obtiveram na dismenorreia. ^[3] Outro estudo controlado de Cornely *et al.* (1978), com indometacina, em 54 pacientes, com dismenorreia primária também evidenciou redução de 66-73% dos sintomas relacionadas à patologia em relação ao grupo controle. ^[4]

A indometacina tem papel importante no tratamento de lesões agudas de tecidos moles. Edwards V *et al.* (1984) realizaram um estudo multicêntrico comparando piroxicam e indometacina nas lesões agudas de tecido mole, oriundas de atividades esportivas. O ensaio controlado randomizou 105 pacientes com essa patologia. Os pacientes foram tratados por 7 dias e, em ambos os grupos, houve melhora da dor, do edema e da sensibilidade articular. No grupo que recebeu indometacina essa melhora foi de 79%. ^[5] -

A indometacina também apresenta potente efeito analgésico como evidenciou um estudo de Isomäki H *et al.* (1984), onde foram comparados 10 agentes anti-inflamatórios quanto ao seu efeito analgésico. As drogas consideradas mais potentes foram o diclofenaco, indometacina, naproxeno e o ácido tolfenâmico, sendo os resultados altamente significantes ($p < 0.01$) ^[6]. Os estudos, como o de Carey *et al.* (1988), também evidenciaram esse efeito analgésico e anti-inflamatório da indometacina. ^[7] -

Um estudo inglês de Twiston-Davies CW *et al.* (1990) comparou o uso da indometacina na apresentação de supositório, com placebo, nos pacientes submetidos a cirurgias de quadril e de pés. No pós-operatório imediato não observaram diferenças estatisticamente significantes quanto ao escore de dor entre os dois grupos. No entanto, 48 h após os procedimentos cirúrgicos, o grupo que recebeu a indometacina, apresentou escores de dor significativamente melhores, justificando para os autores a padronização do uso de supositórios de indometacina no pós-operatório de cirurgias ortopédicas no serviço deles. ^[8]

Scott JT (1969) numa revisão quanto ao manejo da gota em suas manifestações agudas e crônicas evidenciou o papel terapêutico da indometacina, especialmente no controle artrite gotosa aguda, porque, nessa indicação, a duração do tratamento se limita a poucos dias, com menor probabilidade de ocorrência de efeitos colaterais. ^[10]

Referências

- [1] Lockie LM. Tolerability and efficacy of long-term daily administration of indomethacin for moderate to severe chronic arthritic disorders. *Clin Ther.* 1986;8(4):398-405;
- [2] McArthur AW, Ferry DG, Palmer DG. A comparative study of indomethacin and ibuprofen *Med J Aust.* 1979 Jan 13;1(1):25-7.

- [3] Kajanoja P. Indomethacin in the treatment of primary dysmenorrhoea. Arch Gynakol. 1978 Feb 22;225(1):1-5;
- [4] Cornely M, Beutnagel H, Schönhöfer PS. Symptomatic therapy of primary dysmonorrhea by inhibition of prostaglandin synthesis with indomethacin (author's transl). Geburtshilfe Frauenheilkd. 1978 Jan;38(1):18-24;
- [5] Edwards V, Wilson AA, Harwood HF, Manning SI, Brabbin W, Walker JW, Jones DG, Thomas DV, Rimmer R, Berry WH, et al. A multicentre comparison of piroxicam and indomethacin in acute soft tissue sports injuries. J Int Med Res. 1984;12(1):46-50
- [6] Isomäki H, Martio J, Kaarela K, Kajander A, Koota K, Lehtinen K, Luukkainen R, Martio T, Nissilä M, Nuotio P, et al. Comparison of the analgesic effect of ten nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Br J Rheumatol. 1984 Feb;23(1):61-5;
- [7] Carey F, Haworth D, Edmonds AE, Forder RA Simple procedure for measuring the pharmacodynamics and analgesic potential of lipooxygenase inhibitors. J Pharmacol Methods. 1988 Dec;20(4):347-56;
- [8] Twiston-Davies CW, Goodwin MI, Baxter PJ. Rectal indomethacin for postoperative pain in orthopaedic surgery. A double-blind study. J Bone Joint Surg Br. 1990 May;72(3):510-1;
- [9] Carcassi C, La Nasa G, Perpignano G. A 12-week double-blind study of the efficacy, safety and tolerance of pirazolac b.i.d. compared with indomethacin t.i.d. in patients with ankylosing spondylitis. Drugs Exp Clin Res. 1990;16(1):29-37;
- [10] Scott JT. Management of gout. Br Med J. 1969 Aug 23;3(5668):456-7;

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

INDOCID® é um anti-inflamatório não esteroide altamente eficaz, dotado de marcada atividade analgésica e antipirética.

INDOCID® é um potente inibidor da síntese de prostaglandinas *in vitro*. As concentrações obtidas durante o tratamento têm se demonstrado eficazes *in vivo* também.

A indometacina tem se mostrado um agente anti-inflamatório efetivo e adequado para uso a longo prazo no tratamento da artrite reumatoide, espondilite anquilosante e osteoartrite.

INDOCID® (indometacina) tem se mostrado eficaz no alívio da dor, na redução da febre, do edema, da hiperemia e da hiperestesia da artrite gotosa aguda.

O efeito inibitório de **INDOCID®** sobre a síntese de prostaglandinas tem se mostrado útil também no alívio da dor e outros sintomas associados à dismenorreia.

Farmacocinética

Em doses orais únicas de **INDOCID®** 25 mg e 50 mg, a indometacina é rapidamente absorvida, atingindo pico de concentração plasmática de aproximadamente 1 e 2 mcg/mL, respectivamente, em torno de 2 horas. A indometacina administrada oralmente é praticamente 100% biodisponível, sendo 90% da sua dose absorvida em 4 horas.

A indometacina é eliminada por excreção renal, metabólica e biliar. A indometacina passa pela circulação entero-hepática. A meia-vida média da indometacina é estimada em cerca de 4,5 horas. Com as doses terapêuticas de 25 e 50mg três vezes ao dia, o estado de equilíbrio das concentrações plasmáticas de indometacina são, em média, 1,4 vezes daquelas encontradas na primeira dose.

A indometacina *in natura* e os seus metabólitos desmetil, desbenzoil e desmetil-desbenzoil, estão presentes no plasma, todos em sua forma não-conjugada. Em torno de 60% da dose oral é recuperado na urina como fármaco e metabólitos (26% como indometacina e seu glicuronídeo), e 33% são recuperados nas fezes (1,5% como indometacina).

Na faixa da dose terapêutica, em torno de 99% de indometacina está ligada às proteínas plasmáticas. A indometacina atravessa a barreira hematoencefálica e a placenta.

4. CONTRAINDICAÇÕES

INDOCID® não deve ser usado em pacientes com hipersensibilidade a qualquer componente da sua fórmula, nem em pacientes com quadros de crises asmáticas agudas, urticária ou rinite precipitados pelo ácido acetilsalicílico ou outro anti-inflamatório não esteroide. Assim como outros agentes anti-inflamatórios, a indometacina pode mascarar os sinais e sintomas da úlcera péptica. Como a indometacina por si só pode causar ulceração péptica ou irritação no trato gastrointestinal, a indometacina não deve ser administrada a pacientes com doença péptica ativa ou com história recorrente de ulceração gastrointestinal.

INDOCID® é contraindicado para o tratamento da dor peri-operatória na cirurgia de revascularização miocárdica (ponte de safena).

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Os potenciais riscos e benefícios do **INDOCID®** e de outras opções de tratamento devem ser considerados antes de optar pelo tratamento com **INDOCID®**. A menor dose efetiva deve ser utilizada para a menor duração de acordo com os objetivos individuais de tratamento do paciente.

Efeitos no sistema nervoso central: Pode ocorrer cefaleia, geralmente no início do tratamento, algumas vezes acompanhada por perturbação dos sentidos ou tonturas. Embora a gravidade desses efeitos raramente requeira interrupção da terapia, se a cefaleia persistir, apesar da redução posológica, a terapia com indometacina deve ser interrompida. Os pacientes devem ser alertados que poderão ter tonturas e, nesse caso, não devem dirigir veículos motorizados e devem evitar atividades potencialmente perigosas que requeiram estado de alerta. A indometacina deve ser usada com cautela em pacientes com distúrbios psiquiátricos, epilepsia ou parkinsonismo, já que pode, em alguns casos, tender a agravar essas afecções.

Efeitos gastrointestinais: Por causa da ocorrência e, às vezes, da severidade das reações gastrointestinais, os riscos de continuar a terapia com **INDOCID®** em face desses sintomas devem ser confrontados com

os possíveis benefícios para cada paciente.

Foram relatadas ocorrências de ulcerações únicas ou múltiplas, incluindo perfuração e hemorragia do esôfago, estômago, duodeno ou intestino delgado com **INDOCID®**. Esses eventos podem ocorrer a qualquer momento durante o tratamento e sem sintomas de aviso. Há relatos de óbito em alguns casos. Raramente a ulceração intestinal foi associada à estenose e obstrução. Há referência de casos de hemorragia gastrointestinal sem ulceração óbvia e perfuração de lesões sigmoides pré-existent (divertículo, carcinoma etc). Foram relatados casos raros de aumento da dor abdominal em pacientes com colite ulcerativa ou de desenvolvimento de colite ulcerativa e ileíte regional.

Os efeitos gastrointestinais podem ser reduzidos pela administração de **INDOCID®** imediatamente após refeições, com alimentos ou com antiácidos.

Efeitos cardiovasculares:

Eventos trombóticos cardiovasculares: Anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) podem levar ao aumento no risco de eventos trombóticos cardiovasculares, infarto do miocárdio e acidente vascular cerebral, o que pode ser fatal. Todos os AINEs, tanto os COX-2 seletivos quanto os não seletivos, podem apresentar risco semelhante. Este risco pode aumentar com a duração do tratamento. Pacientes portadores de doença cardiovascular ou com fatores de risco para doença cardiovascular podem estar sob maior risco. Para minimizar o risco potencial para um evento adverso cardiovascular em pacientes tratados com AINEs, a menor dose efetiva deve ser utilizada para o mais curto período de tratamento possível.

Hipertensão: Os AINEs, incluindo a indometacina, podem levar ao aparecimento de nova hipertensão ou piora da hipertensão pré-existente, que podem contribuir para o aumento da incidência de eventos cardiovasculares. Pacientes em tratamento com tiazidas ou diuréticos em alça podem ter uma resposta prejudicada a essas terapias ao tomar AINEs. Os AINEs, incluindo a indometacina, devem ser utilizados com precaução em pacientes com hipertensão. A pressão arterial (PA) deve ser monitorada de perto durante o início do tratamento com AINE e ao longo da terapia.

Insuficiência cardíaca congestiva, retenção hídrica e edema: Foram observados insuficiência cardíaca congestiva, retenção hídrica e edema periférico em alguns pacientes usando **INDOCID®**. Portanto, assim como com outros anti-inflamatórios não esteroides, **INDOCID®** deve ser usado com cautela em pacientes com disfunção cardíaca, hipertensão ou outras condições que predisponham a retenção hídrica.

Infecções: À semelhança de outros medicamentos anti-inflamatórios, analgésicos e antipiréticos, a indometacina possui o potencial de mascarar os sinais e sintomas que comumente acompanham as doenças infecciosas. O médico deve estar alerta sobre essa possibilidade para evitar demora indevida no início do tratamento apropriado da infecção. A indometacina deve ser usada com cautela em pacientes com infecção subjacente não controlada.

Efeitos oculares: Depósitos na córnea e distúrbios na retina, inclusive na mácula, foram observados em

alguns pacientes que receberam terapia prolongada com **INDOCID®**. O médico deve estar alerta para a possível associação entre estas alterações observadas e a terapia com **INDOCID®**. Contudo, têm sido observadas alterações oculares semelhantes em pacientes com artrite reumatoide que não receberam indometacina. É recomendável interromper a terapia se tais alterações forem observadas. Visão embaçada pode ser um sintoma significativo e indica a necessidade de exame oftalmológico detalhado. Já que essas alterações podem ser assintomáticas, o exame oftalmológico em intervalos periódicos é recomendável em pacientes sob terapia prolongada.

Agregação plaquetária: **INDOCID®**, como outros agentes anti-inflamatórios não esteroides, pode inibir a agregação plaquetária. Esse efeito é de duração mais curta do que o observado com o ácido acetilsalicílico e geralmente desaparece em 24 horas após a interrupção do tratamento com **INDOCID®**. **INDOCID®** pode prolongar o tempo de sangramento (porém dentro da faixa normal) em pacientes normais. Como esse efeito pode estar exacerbado em pacientes com distúrbios hemostáticos subjacentes, **INDOCID®** deve ser usado com cautela em pessoas com distúrbios da coagulação.

Testes laboratoriais: Foram relatados resultados falso-negativos no teste de supressão de dexametasona (TSD) em pacientes tratados com **INDOCID®**. Desta maneira, resultados do TSD deverão ser interpretados com cautela nestes pacientes.

Interferência na função renal: Semelhantemente ao já observado com outros anti-inflamatórios não esteroides, foram relatados casos de nefrite intersticial aguda com hematúria, proteinúria e, ocasionalmente, síndrome nefrótica em pacientes recebendo indometacina a longo prazo.

O tratamento de longo prazo com AINEs tem resultado em necrose papilar renal e outras lesões renais. Em pacientes com fluxo plasmático renal reduzido, quando as prostaglandinas renais têm um papel importante na manutenção da perfusão renal, a administração de um anti-inflamatório não esteroide pode precipitar a descompensação renal. Os pacientes com maiores riscos são aqueles com disfunção hepática ou renal, diabetes mellitus, idade avançada, depleção de volume extracelular, insuficiência cardíaca congestiva, sepse ou uso concomitante de qualquer droga nefrotóxica. Deve-se ter cautela ao iniciar o tratamento com **INDOCID®** em pacientes com desidratação considerável. É aconselhável reidratar os pacientes primeiro e depois iniciar a terapia com **INDOCID®**. O cuidado também é recomendado em pacientes com doença renal pré-existente. Qualquer medicamento anti-inflamatório não esteroide deve ser administrado com precaução e a função renal deve ser monitorada em qualquer paciente que tenha reduzido a reserva renal. A descontinuação do anti-inflamatório é geralmente seguida de reversão ao estado pré-tratamento.

Aumentos na concentração do potássio sérico, incluindo hipercalemia, foram observados em alguns pacientes sem disfunção renal. Em pacientes com função renal normal, estes efeitos foram atribuídos a um estado de hipoaldosteronismo/hiporreninêmico (ver item **6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**).

Como **INDOCID®** é eliminado primariamente pelos rins, os pacientes com função renal gravemente comprometida devem ser monitorizados cuidadosamente. Nesse caso, uma posologia diária menor deve ser usada para evitar o acúmulo excessivo do medicamento

Portanto, o tratamento com **INDOCID®** não é recomendado nestes pacientes com doença renal avançada. Caso a terapia **INDOCID®** deva ser iniciada, é aconselhável monitorizar de perto a função renal do paciente.

Efeitos hepáticos: Como ocorre com outros anti-inflamatórios não-esteroides, podem ocorrer elevações limítrofes de um ou mais testes hepáticos. Elevações significativas (3 vezes o limite superior do normal) de TGP (ALT) ou TGO (AST) ocorreram em ensaios clínicos controlados em menos de 1% dos pacientes recebendo terapia com anti-inflamatórios não-esteroides. Um paciente com sintomas e/ou sinais indicativos de disfunção hepática, ou com teste hepático anormal, deve ser avaliado quanto à possibilidade de desenvolvimento de reação hepática mais severa, durante terapia com **INDOCID®**. Devem ser realizadas avaliações periódicas da função hepática em intervalos apropriados. Se os testes hepáticos anormais persistirem ou piorarem, se sinais e sintomas clínicos típicos de hepatopatia foram desenvolvidos ou se ocorrerem manifestações sistêmicas (p.ex., eosinofilia, exantema etc.), a terapia deve ser interrompida.

Reações cutâneas: Os AINEs, incluindo o **INDOCID®**, podem causar eventos adversos cutâneos graves, como dermatite esfoliativa, Síndrome de Stevens-Johnson e necrólise epidermal tóxica, os quais podem ser fatais. Esses eventos graves podem ocorrer sem sinais indicativos prévios. Os pacientes devem ser informados sobre os sinais e sintomas de manifestações cutâneas graves e o tratamento com **INDOCID®** deve ser interrompido ao primeiro aparecimento de erupção cutânea ou qualquer outro sinal de hipersensibilidade.

Uso no período da gravidez e lactação: A administração de **INDOCID®** não é recomendada durante a gestação ou lactação. Os efeitos conhecidos da indometacina e outras drogas desta classe no feto humano durante o terceiro trimestre da gravidez incluem: constrição do ducto arterioso pré-natal, insuficiência tricúspide e hipertensão pulmonar; não fechamento do canal arterial no pós-natal, o que pode gerar dificuldades para os cuidados médicos; alterações degenerativas do miocárdio, disfunção plaquetária com consequente hemorragia, hemorragia intracraniana, disfunção ou insuficiência renal, lesão renal/disgênese, o que pode resultar em insuficiência renal prolongada ou permanente, oligodrômios, sangramento ou perfuração gastrointestinal e aumento do risco de enterocolite necrotizante. **INDOCID®** é secretado no leite materno.

Categoria de risco C

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

Fertilidade: A indometacina deve ser usada com precaução em mulheres em idade fértil que pensam em

Bula do profissional – Indocid_BU_PS_007

engravidar. Deve-se considerar a retirada de AINEs, incluindo **INDOCID®**, em mulheres que têm dificuldades na concepção ou que estão sendo avaliadas clinicamente quanto à infertilidade. As prostaglandinas têm desempenhado um papel importante na ovulação e implantação humana. A inibição da síntese de prostaglandinas pode afetar adversamente a gravidez e/ou o desenvolvimento embrionário/fetal. Estudos clínicos demonstraram que os AINEs, incluindo a indometacina, têm um efeito reversível inibitório (atraso) na ovulação saudável das mulheres.

Uso em crianças: O uso de **INDOCID®** não é recomendado em crianças abaixo de 2 anos, já que as condições de segurança não foram estabelecidas para uso em nessa faixa etária. As crianças devem ser cuidadosamente monitoradas e avaliações periódicas devem ser realizadas para checar a função renal. Casos de hepatotoxicidade, incluindo óbitos foram relatados.

Uso em idosos: O avançar da idade parece aumentar a possibilidade de reações adversas. Por isso, **INDOCID®** deve ser usado com maior cuidado nos pacientes idosos.

INDOCID® pode causar tonturas em alguns pacientes. Caso esse sintoma apareça, não dirija, evite operar máquinas e realizar outras atividades que requeiram atenção.

Atenção: Contém lactose. Este medicamento não deve ser usado por pessoas com síndrome de má-absorção de glicose-galactose.

Indocid 25 mg:

Atenção: Contém lactose (tipo de açúcar) abaixo de 0,25g/cápsula.

Indocid 50 mg:

Atenção: contém 274,5 mg de lactose (tipo de açúcar)/cápsula.

Este medicamento não deve ser usado por pessoas com síndrome de má-absorção de glicose-galactose.

Este medicamento é contraindicado em caso de suspeita de dengue, pois pode aumentar o risco de sangramentos.

Este produto contém indometacina, que pode causar reações alérgicas, como a asma, especialmente em pessoas alérgicas ao ácido acetilsalicílico.

O tratamento com este medicamento por mais de 7 dias aumenta o risco de ocorrência de graves efeitos renais, cardiovasculares e gastrintestinais.

Este medicamento não deve ser utilizado por pacientes que tenham úlcera estomacal.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Ácido acetilsalicílico: Não é recomendado o uso concomitante com ácido acetilsalicílico ou outros salicilatos. Estudos clínicos controlados mostraram que o uso concomitante de **INDOCID®** e ácido acetilsalicílico não produz efeito terapêutico maior que quando somente **INDOCID®** é administrado. Além da ausência de qualquer benefício terapêutico, a incidência de reações adversas gastrointestinais tende a ser significativamente mais elevada com a terapia concomitante. Em um estudo em voluntários normais, foi demonstrado que a administração simultânea de 3,6 g de ácido salicílico por dia diminui os níveis sanguíneos de indometacina em aproximadamente 20 %.

Diálunisol: O uso combinado de **INDOCID®** e diálunisol foi associado à hemorragia gastrointestinal fatal. A administração conjunta de diálunisol e **INDOCID®** resulta em aumento de 30 - 35% nos níveis plasmáticos de indometacina e diminuição concomitante da depuração renal de indometacina e seu conjugado. Portanto, **INDOCID®** e diálunisol não devem ser usados concomitantemente.

Outros AINEs: O uso concomitante de **INDOCID®** e outros AINEs não é recomendado em virtude do aumento da possibilidade de toxicidade gastrointestinal, com pouco ou nenhum aumento na eficácia.

Anticoagulantes: Estudos clínicos têm demonstrado que **INDOCID®** não influencia a hipoprotrombinemia produzida por anticoagulantes em pacientes e em indivíduos normais. Entretanto, quando qualquer outro medicamento, inclusive **INDOCID®**, for acrescentado ao tratamento de pacientes sob terapia anticoagulante, o paciente deve ser cuidadosamente observado quanto a alterações do tempo de protrombina. De acordo com a experiência de pós-comercialização, eventos de sangramento foram relatados em pacientes em tratamento concomitante de anticoagulantes e **INDOCID®**. Deve-se ter cautela quando **INDOCID®** e anticoagulantes são administrados concomitantemente.

Probenecida: Quando **INDOCID®** é administrado a pacientes que estão recebendo probenecida, é provável que os níveis plasmáticos de indometacina aumentem. Portanto, a posologia diária total menor de **INDOCID®** pode produzir efeitos terapêuticos satisfatórios. Quando os aumentos na dose de **INDOCID®** são feitos nessas circunstâncias, eles devem ser realizados com cautela e em pequenas quantidades.

Metotrexato: Deve-se ter precaução quando **INDOCID®** for administrado simultaneamente com metotrexato. Tem sido relatado que **INDOCID®** diminui a secreção tubular de metotrexato e potencializa a sua toxicidade.

Lítio: Indometacina 50 mg três vezes ao dia produziu elevação clinicamente relevante do lítio plasmático e redução no *clearance* renal do lítio em pacientes psiquiátricos e em pessoas normais, com concentração plasmática de lítio estabilizada. Esse efeito foi atribuído à inibição da síntese de prostaglandinas. Como consequência, quando AINEs e o lítio são administrados simultaneamente, o paciente deve ser

cuidadosamente observado quanto aos sinais de toxicidade do lítio. (Consultar as informações das preparações de lítio antes de usar essa terapia simultânea). Além disso, a frequência do controle das concentrações séricas de lítio deve ser aumentada quando for dado início ao tratamento medicamentoso combinado.

Ciclosporina: A administração de AINEs concomitantemente com a ciclosporina tem sido associada ao aumento da toxicidade induzida pela ciclosporina, possivelmente atribuída a um decréscimo da síntese renal da prostaciclina. AINEs devem ser usados com precauções em pacientes que estejam usando ciclosporina e a função renal deve ser monitorada cuidadosamente.

Digoxina: Tem sido reportado que **INDOCID®**, utilizado concomitantemente com a digoxina, aumenta a concentração sérica e a meia-vida da digoxina. Portanto, quando **INDOCID®** e digoxina forem administrados concomitantemente, o nível de digoxina no soro deve ser rigorosamente monitorizado.

Medicações anti-hipertensivas (incluindo diuréticos, antagonistas dos receptores da angiotensina II e inibidores da ECA): A coadministração de **INDOCID®** e alguns agentes anti-hipertensivos têm resultado em atenuação aguda do efeito hipotensivo destes últimos, atribuída, pelo menos em parte, à inibição da síntese de prostaglandinas pela indometacina. O prescritor deve, portanto, ter cuidado quando estiver considerando a administração de **INDOCID®** a um paciente que já esteja tomando um dos seguintes agentes anti-hipertensivos: bloqueador alfa-adrenérgico (como prazosin), inibidor de enzima conversora da angiotensina (como captopril e lisinopril), bloqueador beta-adrenérgico, diurético, hidralazina ou losartana (um antagonista dos receptores de angiotensina II).

Em alguns pacientes, a administração de **INDOCID®** pode reduzir os efeitos diuréticos, natriuréticos e anti-hipertensivos de diuréticos de alça, poupadores de potássio e tiazídicos. Portanto, quando **INDOCID®** e diuréticos são usados concomitantemente, o paciente deve ser cuidadosamente observado para determinar se o efeito desejado do diurético é obtido.

Em alguns pacientes com função renal comprometida (por exemplo, pacientes idosos ou pacientes que estão em depleção volumétrica, incluindo aqueles em terapia diurética) que estão sendo tratados com AINEs, incluindo inibidores seletivos de ciclooxigenase-2, a coadministração dos antagonistas dos receptores da angiotensina II ou inibidores da ECA podem resultar em uma deterioração adicional da função renal, incluindo possível insuficiência renal aguda. Estes efeitos são geralmente reversíveis.

Portanto, a combinação deve ser administrada com precaução em pacientes com função renal comprometida.

INDOCID® reduz a atividade basal plasmática de renina (APR), bem como as elevações de APR induzidas pela administração de furosemida, ou depleção de sal ou volume. Esses fatos devem ser considerados na avaliação da atividade da renina plasmática em pacientes hipertensos. Foi relatado que

a adição de triantereno a um cronograma de manutenção de **INDOCID®** resultou em insuficiência renal aguda reversível em dois dos quatro voluntários saudáveis. **INDOCID®** e triantereno não devem ser administrados em conjunto. Os diuréticos poupadores de potássio e **INDOCID®** podem ser associados individualmente a níveis aumentados de potássio sérico. Os efeitos potenciais dos diuréticos **INDOCID®** e dos diuréticos poupadores de potássio na cinética do potássio e na função renal devem ser considerados quando esses agentes são administrados concomitantemente. A maioria dos efeitos acima descritos em relação aos diuréticos foi atribuída, pelo menos em parte, a mecanismos que envolvem a inibição da síntese de prostaglandinas por **INDOCID®**.

Fenilpropanolamina: Ocorrência de crises hipertensivas tem sido atribuída, na maioria das vezes, exclusivamente à fenilpropanolamina oral e raramente à fenilpropanolamina administrada com indometacina. Este efeito aditivo é provavelmente atribuído, pelo menos em parte, à inibição da síntese de prostaglandina pela indometacina. Devem ser tomadas precauções quando **INDOCID®** e a fenilpropanolamina são administrados concomitantemente.

Antibióticos:

Vancomicina: na população pediátrica tratada para Persistência do Canal Arterial (PCA), a administração concomitante de **INDOCID®** (indometacina) e vancomicina pode ter efeitos nefrotóxicos aditivos. Dessa forma, recomenda-se cautela durante o uso concomitante ou subsequente destes medicamentos, pois a indometacina pode aumentar o risco de toxicidade relacionada à vancomicina. Sempre que possível, monitore os níveis de vancomicina e ajuste adequadamente a dose e/ou o intervalo da dosagem.

Interação com alimento:

A ingestão de indometacina após uma refeição implica em demora e redução dos seus níveis séricos máximos, mas as flutuações nos níveis são um tanto reduzidas.

O alimento reduz a taxa de absorção da indometacina (e da maioria dos anti-inflamatórios não esteroides), mas tem pouco ou nenhum efeito na sua extensão. Essas alterações, no entanto, terão pouca relevância clínica quando a indometacina é usada regularmente para tratamento de dor e inflamação crônicas. Essa demora na absorção, contudo, pode ser importante se ela estiver sendo administrada para controle da dor aguda.

Interação com álcool:

Como ocorre com outros agentes anti-inflamatórios não esteroides, o consumo de álcool durante o tratamento com indometacina pode aumentar o risco de hemorragia gastrointestinal associado a estes agentes.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Manter a embalagem fechada.

Armazenar em temperatura ambiente (15°C a 30°C). Proteger da luz e umidade.

O prazo de validade do produto é de 24 meses a partir da data de fabricação.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use o medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Características físicas e organolépticas: Cápsulas de cor marfim opaco, contendo um pó branco.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

A posologia recomendada de **INDOCID®** (indometacina) é de 50 mg a 200 mg por dia e deve ser ajustada individualmente de acordo com a resposta e a tolerabilidade do paciente ao medicamento. A dose total diária poderá ser fracionada com tomadas de 12 em 12 horas, 8 em 8 horas ou 6 em 6 horas. Ao contrário de outros anti-inflamatórios potentes, com o **INDOCID®** não é necessária a administração de uma dose inicial "de ataque".

Nos distúrbios reumáticos crônicos, o procedimento de iniciar a terapia com baixas doses, aumentá-la gradualmente, quando necessário, e mantê-la por período adequado (recomenda-se até 1 mês) proporcionará máximo benefício e minimizará a ocorrência de reações adversas.

Em pacientes com dor noturna persistente e/ou rigidez matinal, pode ser útil a administração de uma dose de até 100 mg ao deitar-se para proporcionar um melhor controle da dor. Raramente é necessário exceder a posologia de 200 mg por dia.

No tratamento da artrite gotosa aguda, a posologia diária recomendada é de 150 mg a 200 mg em doses fracionadas até que todos os sinais e sintomas desapareçam.

Na dismenorreia primária, a posologia recomendada é de 75 mg diariamente em dose única ou dividida, administrada no início das cólicas ou do sangramento e continuado pelo período em que os sintomas geralmente perduram.

Para minimizar a possibilidade de distúrbios gastrointestinais é recomendado que **INDOCID®** seja tomado com alimentos, leite ou com antiácidos.

Artrite reumatoide juvenil (Uso pediátrico): Para crianças com dois anos de idade ou mais com artrite

reumatoide juvenil, **INDOCID®** pode ser iniciado na posologia de 2 mg/kg/dia divididos em duas a três vezes por dia e aumentado semanalmente, se necessário, até o máximo de 4 mg/Kg/dia. A dose máxima diária não deve exceder a 200 mg ou 4 mg/kg, seja qual for o menor. Com a redução dos sintomas, a posologia diária total deve ser reduzida para o menor nível requerido para o controle sintomático, ou descontinuada.

Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Reações comuns (ocorrem entre 1% e 10% dos pacientes que utilizam este medicamento): **Reações sobre o sistema nervoso central:** Dor de cabeça (cefaleia), vertigem, tontura, fadiga, depressão, atordoamento, dispersão.

Reações gastrintestinais: Náusea, vômito, indigestão, dor abdominal, constipação e diarreia.

Reações incomuns (ocorrem entre 0,1% e 1% dos pacientes que utilizam este medicamento):

Reações gastrintestinais: perda do apetite

Quanto às reações adversas do INDOCID®, classificadas por frequência:

>10%:

Reações sobre o sistema nervoso central: cefaleia (12%);

De 1 e 10%:

Sobre o sistema nervoso central: Vertigem (3 a 9%), tontura ($\leq 1\%$), fadiga ($< 3\%$), depressão (3%), mal-estar geral ($< 3\%$), sonolência ($< 3\%$)

Reações gastrintestinais: Náusea (3 a 9%), dor epigástrica (3 a 9%), dor/cólica/desconforto abdominal ($< 3\%$), pirose (queimação retroesternal) (3 a 9%), dispepsia (3 a 9%), constipação intestinal ($< 3\%$), diarreia ($< 3\%$), vômito;

Reações Otológicas: zumbido ($< 3\%$);

<1% (limitadas àquelas importantes ou potencialmente letais): Angústia respiratória aguda, agranulocitose, rinite alérgica, anafilaxia, anemia, angioedema, anemia aplástica, arritmia, meningite asséptica, asma, supressão da medula óssea, broncoespasmo, dor torácica, coma, ICC (Insuficiência cardíaca congestiva), cistite, despersonalização, depressão, diplopia, coagulação intravascular disseminada, disartria, dispneia súbita, equimose, edema epistaxe, eritema multiforme, eritema nodoso, dermatite esfoliativa, retenção hídrica, fogacho, alopecia, gastrite, sangramento gastrointestinal, ulceração gastrointestinal, ginecomastia, diminuição da acuidade auditiva, hematúria, anemia hemolítica, hepatite (inclusive, casos fatais), ondas de calor (hot flashes), hipercalemia, reações de hipersensibilidade, hipertensão, nefrite intersticial, movimentos musculares involuntários, leucopenia, fascite necrosante, síndrome nefrótica, oligúria, parestesias, exacerbação de parkinsonismo, úlcera gástrica neuropatia periférica, psicose, edema pulmonar, púrpura, síncope, insuficiência renal, distúrbios retinianos/maculares,

exacerbação de convulsões, choque, sonolência, síndrome de Stevens-Johnson, estomatite, trombocitopenia, púrpura trombocitopênica, ambliopia tóxica, necrose epidérmica tóxica.

Reações com frequência desconhecida:

Sistema nervoso central: Apatia, ansiedade, fraqueza muscular, insônia, distúrbios psiquiátricos e agravamento/exacerbação de epilepsia. Estas reações adversas são frequentemente transitórias e desaparecem frequentemente com a continuação do tratamento ou com uma redução da dosagem. No entanto, a gravidade destes pode, ocasionalmente, requerer a interrupção da terapia.

Reações hepáticas: icterícia

Gastrointestinal: Perfuração, hemorragia, aumento da dor abdominal quando usado em pacientes com retocolite ulcerativa preexistente, flatulência, sangramento do cólon, perfuração de lesões sigmóides pré-existent, estenoses intestinais, ulceração intestinal seguida de estenose, obstrução, pancreatite, colite ulcerativa e ileíte regional.

Estudos em humanos com glóbulos vermelhos marcados com cromato radioativo indicam que a dose oral mais alta recomendada de indometacina (50 mg, 4 vezes ao dia) produz menos perda de sangue fecal do que doses médias de ácido acetilsalicílico (600 mg, 4 vezes ao dia).

Cardiovascular – renal: Edema, taquicardia, dor no peito, palpitações, hipotensão e elevação da ureia.

Hipersensibilidade: Prurido, urticária, angite, erupções cutâneas e necrólise epidermal tóxica.

Reações hematológicas: Petéquias.

Reações oculares: Visão turva e depósitos de córnea.

Reações do ouvido: Distúrbios auditivos e surdez.

Geniturinário: Proteinúria e falência renal.

Outras reações: Sangramento vaginal, glicosúria, rubor na pele, transpiração e alterações mamária (aumento e sensibilidade).

Em casos de eventos adversos, notifique pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE

Os seguintes sintomas podem ser observados após intoxicação com indometacina: náuseas, vômitos, cefaleia intensa, tontura, confusão mental, desorientação ou letargia. Houve ainda relatos de parestesia, dormência e convulsões.

O tratamento é sintomático e de suporte. O estômago deve ser esvaziado o mais rápido possível se a ingestão for recente. Se não ocorrerem vômitos espontâneos, o paciente deve ser induzido a vomitar com xarope de ipeca. Se o paciente não conseguir vomitar, deve ser realizada lavagem gástrica.

Com o estômago vazio, deve-se administrar 25 a 50 g de carvão ativado. Dependendo da condição do paciente, pode ser necessária cuidadosa observação médica, além de cuidados médicos. O paciente deve ser

observado por vários dias, pois ulcerações gastrintestinais e hemorragias têm sido descritas como reações adversas da indometacina. O uso de antiácidos pode ser útil.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações sobre como proceder.

III. DIZERES LEGAIS

Venda sob prescrição

Registro: 1.3764.0119



Produzido por: Aspen SA Operations (Pty) Ltd. Unidade 1,
Corner of Fairclough Road and Gibaud Road, Korsten, Gqeberha, 6020
República da África do Sul

Importado e Registrado por: **Aspen Pharma Indústria Farmacêutica Ltda.**

Avenida Acesso Rodoviário, Módulo 01, Quadra 09, TIMS

Serra-ES

CNPJ: 02.433.631/0001-20

Indústria Brasileira



Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 28/11/2025.

Indocid_BU_PS_007



Histórico de Alteração da Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
08/07/2014	0540079141	10458 - MEDICAMENTO NOVO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	Inclusão inicial	VP e VPS	25 MG CAP GEL CT BL AL PLAST TRANS X 30 50 MG CAP GEL CT BL AL PLAST TRANS X 30
04/06/2018	0445777183	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	4. Contraindicações 5. Advertências e Precauções 6. Interações medicamentosas 8. Posologia e modo de usar 10. Superdose	VPS	25 MG CAP GEL CT BL AL PLAST TRANS X 30 50 MG CAP GEL CT BL AL PLAST TRANS X 30
26/04/2021	1592049216	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	9. Reações adversas	VPS	25 MG CAP GEL CT BL AL PLAST TRANS X 30 50 MG CAP GEL CT BL AL PLAST TRANS X 30
10/02/2022	0508414229	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	III. Dizeres legais	VP e VPS	25 MG CAP GEL CT BL AL PLAST TRANS X 30 50 MG CAP GEL CT BL AL PLAST TRANS X 30
09/05/2022	2696721220	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	12/04/2022	2294493222	1432 - MEDICAMENTO NOVO - Aditamento	N/A	III. Dizeres legais	VP e VPS	25 MG CAP GEL CT BL AL PLAST TRANS X 30 50 MG CAP GEL CT BL AL PLAST TRANS X 30

18/08/2023	0873464231	10451 - MEDICAMENT O NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	1. Indicações 5. Advertências e Precauções 6. Interações Medicamentosas 8. Posologia e modo de usar 9. Reações adversas 10. Superdose 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 8. QUAIS MALES ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? 9. O QUE FAZER SE ALGUÉM USAR UMA QUANTIDADE MAIOR DO QUE A INDICADA DESTE MEDICAMENTO?	VP e VPS	25 MG CAP GEL CT BL AL PLAST TRANS X 30 50 MG CAP GEL CT BL AL PLAST TRANS X 30
31/01/2025	0140142258	10451 - MEDICAMENT O NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	I. IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO 5. Advertências e Precauções 7. Cuidados de Armazenamento do medicamento III – Dizeres Legais I. IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO 3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 5. ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO? III. DIZERES LEGAIS	VP e VPS	25 MG CAP GEL CT BL AL PLAST TRANS X 30 50 MG CAP GEL CT BL AL PLAST TRANS X 30

28/11/2025	Será gerado no fim do peticionamento	10451 - MEDICAMENT O NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	I. Identificação do medicamento 3. Quando não devo usar este medicamento? 4. O que devo saber antes de usar este medicamento? III. Dizeres legais 5. Advertências e Precauções	VP e VPS	25 MG CAP GEL CT BL AL PLAST TRANS X 30 50 MG CAP GEL CT BL AL PLAST TRANS X 30
------------	--------------------------------------	---	-----	-----	-----	-----	--	----------	--