HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis
19 octobre 2016

indométacine

CHRONO-INDOCID 75 mg, gélule
Boite de 20 gélules (CIP: 34009 323 101 3 5)

INDOCID 25 mg, gélule
Boite de 30 gélules (CIP: 34009 305 256 9 2)

INDOCID 100 mg, suppositoire
Boite de 10 suppositoires (CIP: 34009 305 257 5 3)

Laboratoire HAC PHARMA

Code ATC (2013)	M01AB01 (anti-inflammatoire non stéroïdien, dérivé de l'acide acétique)
Motif de l'examen	**Renouvellement de l'inscription**
Liste concernée	**Sécurité Sociale** (CSS L.162-17)
Indication(s) concernée(s)	**CHRONO-INDOCID 75 mg, gélule** **« Elles procèdent de l'activité anti-inflammatoire de l'indométacine, de l'importance des manifestations d'intolérance auxquelles le médicament donne lieu et de sa place dans l'éventail des produits anti-inflammatoires actuellement disponibles.** **Elles sont limitées, chez l'adulte (plus de 15 ans), au traitement symptomatique au long cours :** • **des rhumatismes inflammatoires chroniques, notamment polyarthrite rhumatoïde, spondylarthrite ankylosante,** • **de certaines arthroses invalidantes et douloureuses »** **INDOCID 25 mg, gélule** **INDOCID 100 mg, suppositoire** **« Elles procèdent de l'activité anti-inflammatoire de l'indométacine, de l'importance des manifestations d'intolérance auxquelles le médicament donne lieu et de sa place dans l'éventail des produits anti-inflammatoires actuellement disponibles.** **Elles sont limitées, chez l'adulte (plus de 15 ans), au :** **- traitement symptomatique au long cours :** ▪ **des rhumatismes inflammatoires chroniques, notamment**

	polyarthrite rhumatoïde, spondylarthrite ankylosante, ▪ **de certaines arthroses invalidantes et douloureuses.** **- traitement symptomatique de courte durée des poussées aiguës de :** ▪ **rhumatismes abarticulaires (péri-arthrites scapulo-humérale, tendinites, bursites),** ▪ **arthrites microcristallines,** ▪ **radiculalgies sévères,** ▪ **arthroses. »**

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	Date initiale (procédure nationale) ; CHRONO-INDOCID : 20/08/1979 INDOCID 25 mg et 100 mg : 10/12/1997	
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I	
Classement ATC	M : M01 : M01A : M01AB M01AB01	Muscle et squelette Anti-inflammatoires et anti-rhumatismaux Anti-inflammatoires et anti-rhumatismaux non stéroïdiens Dérivés de l'acide acétique et apparentés Indométacine

02 CONTEXTE

Examen des spécialités réinscrites tacitement sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux pour une durée de 5 ans à compter du 31/12/2010.

Dans son dernier avis de renouvellement du 30 novembre 2011, la Commission a considéré que le service médical rendu par :

- INDOCID 25 mg et CHRONO-INDOCID était important dans l'ensemble des indications de l'AMM, sauf dans le traitement de l'arthrose et des rhumatismes abarticulaires où il est insuffisant.
- INDOCID 100 mg, suppositoire, était modéré dans l'ensemble des indications de l'AMM, sauf dans le traitement de l'arthrose et des rhumatismes abarticulaires où il est insuffisant.

03 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

03.1 Indications thérapeutiques

3.1.1 CHRONO-INDOCID 75 mg, gélule

« Elles procèdent de l'activité anti-inflammatoire de l'indométacine, de l'importance des manifestations d'intolérance auxquelles le médicament donne lieu et de sa place dans l'éventail des produits anti-inflammatoires actuellement disponibles.

Elles sont limitées, chez l'adulte (plus de 15 ans), au traitement symptomatique au long cours :

- des rhumatismes inflammatoires chroniques, notamment polyarthrite rhumatoïde, spondylarthrite ankylosante,
- de certaines arthroses invalidantes et douloureuses »

3.1.2 INDOCID 25 mg, gélule - INDOCID 100 mg, suppositoire

« Elles procèdent de l'activité anti-inflammatoire de l'indométacine, de l'importance des manifestations d'intolérance auxquelles le médicament donne lieu et de sa place dans l'éventail des produits anti-inflammatoires actuellement disponibles.

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

- traitement symptomatique au long cours :
  - des rhumatismes inflammatoires chroniques, notamment polyarthrite rhumatoïde, spondylarthrite ankylosante,
  - de certaines arthroses invalidantes et douloureuses.
- traitement symptomatique de courte durée des poussées aiguës de :
  - rhumatismes abarticulaires (péri-arthrites scapulo-humérale, tendinites, bursites),
  - arthrites microcristallines,
  - radiculalgies sévères,
  - arthroses. »

03.2 Posologie

Cf RCP.

04 ANALYSE DES NOUVELLES DONNEES DISPONIBLES

04.1 Efficacité

Le laboratoire n'a fourni aucune nouvelle donnée clinique d'efficacité.

04.2 Tolérance/Effets indésirables

◗ Le laboratoire a fourni des nouvelles données de tolérance (PSUR couvrant la période du 22/06/2009 au 21/06/2012).
◗ Depuis la dernière évaluation par la Commission, des modifications des rubriques « effets indésirables », « mises et garde et précautions d'emploi » ou « contre-indications ». Ces modifications avaient notamment pour objet de prendre en compte les recommandations du CHMP concernant les AINS (cf tableau en annexe).
◗ Le profil de tolérance connu de ces spécialités n'est pas modifié.

04.3 Données d'utilisation/de prescription

Selon les données IMS-EPPM (cumul mobile annuel printemps 2016), CHRONO-INDOCID a fait l'objet de 42 079 prescriptions et INDOCID a fait l'objet de 51 370 prescriptions. Le faible nombre de prescriptions de ces spécialités ne permet pas l'analyse qualitative des données.

04.4 Stratégie thérapeutique

Les données acquises de la science sur la polyarthrite rhumatoïde[1,2,3] et la spondylarthrite[4] et leurs modalités de prise en charge ont été prises en compte.
Depuis la dernière évaluation du 30 novembre 2011 par la Commission, la place dans la stratégie thérapeutique de CHRONO-INDOCID et de INDOCID n'a pas été modifiée.

[1] Smolen JS, Landewé R, Breedveld FC, et al. Ann Rheum Dis Published Online First: October 25, 2013 doi:10.1136/annrheumdis-2013-204573.
[2] Cécile Gaujoux Viala, Laure Gossec, Alain Cantagrel et al. Recommandations de la Société française de rhumatologie pour la prise en charge de la polyarthrite rhumatoïde. Revue du rhumatisme 2014;81:303–12.
[3] Singh JA, Saag KG, Bridges SL et al. 2015 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Rheumatoid Arthritis. Arthritis Rheumatol 2016; 68:1-26.
[4] Wendling D et al. Recommendations of the French Society for Rheumatology (SFR) on the everyday management of patients with spondyloarthritis, Joint Bone Spine 2014 ; 81:6-14.

05 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que les conclusions de son avis précédent du 30 novembre 2011 n'ont pas à être modifiées.

05.1 Service Médical Rendu

◗ **La polyarthrite rhumatoïde** est un rhumatisme inflammatoire chronique, potentiellement grave et invalidant, qui touche plus souvent les femmes.
La spondylarthrite ankylosante est une maladie inflammatoire chronique qui touche avec prédilection la colonne vertébrale et les articulations sacro-iliaques (forme axiale) ainsi que des enthèses périphériques (en particulier au talon). La maladie qui débute généralement entre 15 et 40 ans, touche trois fois plus souvent l'homme que la femme.
L'arthrose est une maladie de l'articulation dont la prévalence augmente avec l'âge. Elle peut entraîner une douleur et un handicap fonctionnel plus ou moins marqué. Les formes invalidantes, en particulier de la hanche et du genou, relèvent de la chirurgie.
Les rhumatismes abarticulaires tels que périarthrites scapulo-humérales, tendinites, bursites sont douloureux et/ou invalidants, mais leur évolution est en règle générale spontanément favorable au bout de quelques semaines.
L'arthrite microcristalline est une arthrite inflammatoire aiguë liée à la formation de cristaux (urate de sodium dans la goutte, pyrophosphate de calcium dans la chondrocalcinose) dans les articulations. Les arthrites micro-cristallines se caractérisent par une évolution potentielle vers un handicap et/ou une dégradation marquée de la qualité de vie.

◗ Ces spécialités entrent dans le cadre d'un traitement symptomatique.

◗ Il existe des alternatives thérapeutiques médicamenteuses.

◗ Le traitement de la **polyarthrite rhumatoïde** vise à soulager la douleur, améliorer le handicap fonctionnel et conserver la fonction articulaire. Le traitement médicamenteux comprend un traitement symptomatique d'action immédiate (AINS, corticoïdes à faible dose et/ou antalgiques) et un traitement de fond qui vise à mettre la maladie en rémission et à ralentir la destruction articulaire. Les anti-TNF s'adressent aux formes rebelles aux médicaments de fond classiques, dont le méthotrexate, et aux formes sévères, actives et évolutives de la maladie.
L'objectif principal de la prise en charge thérapeutique de la **spondylarthrite ankylosante** est de soulager la douleur, d'améliorer le handicap fonctionnel, et de prévenir l'enraidissement et les déformations.
Les AINS sont utilisés en première intention. Les médicaments de fond sont utiles dans les formes avec atteintes périphériques.
La rééducation vise à prévenir l'ankylose (amplitudes articulaires et ampliation thoracique) et les déformations.
Les anti-TNF sont indiqués chez les patients ayant des formes sévères insuffisamment contrôlées par les AINS prescrits à la dose maximale tolérée.

La prise en charge médicale des patients atteints **d'arthrose** repose sur :
- des traitements non médicamenteux : réduction d'un excès de poids, rééducation fonctionnelle, utilisation de cannes…
- des traitements médicamenteux (dont les antalgiques) lors des phases douloureuses.

Le paracétamol est l'antalgique de premier choix et, s'il est efficace, le médicament à privilégier au long cours.
Les AINS sont employés en seconde intention (échec du paracétamol), pour la durée minimale nécessaire et à la plus faible posologie efficace.

Dans les rhumatismes abarticulaires tels que périarthrites scapulo-humérales, tendinites, bursites, les AINS et/ou les antalgiques sont des médicaments de première intention. L'utilisation

d'un AINS par voie orale peut se justifier au stade aigu des rhumatismes abarticulaires pour contrôler une réaction inflammatoire excessive ; cependant une réévaluation clinique est nécessaire avant de prolonger éventuellement le traitement au-delà d'une dizaine de jours.

Dans l'arthrite microcristalline, les AINS ou la colchicine sont les médicaments de première intention des accès aigus microcristallins. La tendance actuelle est de préférer, en l'absence de contre-indications, les AINS en première intention.

Les effets indésirables de ces spécialités sont d'ordre gastro-intestinal, oculaire, et biologique. Elles peuvent entraîner également des réactions d'hypersensibilité, et avoir des effets sur le système nerveux central.
Pour la forme suppositoire, des effets locaux liés à la voie d'administration peuvent survenir. La toxicité locale est d'autant plus fréquente et intense que la durée de traitement est prolongée, le rythme d'administration et la posologie élevés.
En conséquence, la voie orale est à privilégier par rapport à la voie rectale dans le traitement au long cours.

Compte tenu des effets indésirables spécifiques de l'indométacine en termes d'effets digestifs et neurosensoriels, le rapport efficacité/effets indésirables de ces spécialités est moyen dans les indications suivantes :

- traitement symptomatique au long cours :
  - des rhumatismes inflammatoires chroniques, notamment polyarthrite rhumatoïde, spondylarthrite ankylosante,
- traitement symptomatique de courte durée des poussées aiguës de :
  - arthrites microcristallines,
  - radiculalgies sévères,

Ce rapport efficacité/effets indésirables est faible dans le traitement de l'arthrose et des rhumatismes abarticulaires.

Les spécialités INDOCID et CHRONO-INDOCID, moins bien tolérées, n'ont pas de place dans la prise en charge de l'arthrose et des rhumatismes abarticulaires.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par INDOCID 25 mg et CHRONO-INDOCID reste important dans les indications de l'AMM, excepté dans le traitement de l'arthrose et des rhumatismes abarticulaires où il est insuffisant.
Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par INDOCID 100 mg, suppositoire reste modéré dans l'ensemble des indications de l'AMM excepté dans le traitement de l'arthrose et des rhumatismes abarticulaires où il est insuffisant.

05.2 Recommandations de la Commission

La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription de INDOCID 25 mg et 100 mg, CHRONO-INDOCID sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans les indications :

- traitement symptomatique au long cours :
  - des rhumatismes inflammatoires chroniques, notamment polyarthrite rhumatoïde, spondylarthrite ankylosante,
- traitement symptomatique de courte durée des poussées aiguës de :
  - arthrites microcristallines,
  - radiculalgies sévères,

et un avis défavorable au maintien de l'inscription de INDOCID 25 mg et 100 mg, CHRONO-INDOCID sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans les indications :

- arthrose,
- rhumatismes abarticulaires.

◗ Taux de remboursement proposé :

INDOCID 25 mg et CHRONO-INDOCID : 65%
INDOCID 100 mg, suppositoire : 30%

◗ Conditionnements

Ils sont adaptés aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

◗ Portée de l'avis

Tenant compte des arguments ayant fondé ses conclusions, la Commission recommande que son avis s'applique :

- **à la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités,**
- **à la présentation INDOCID 50 mg, suppositoire (CIP 34009 306 258 1 4, arrêt de commercialisation en 1988, inscrit au remboursement).**

06 ANNEXE : MODIFICATIONS DU RCP DEPUIS LE DERNIER EXAMEN EN COMMISSION

INDOCID 25mg, gélule RCP initial (24/03/2009)	INDOCID 25mg, gélule RCP actuel (23/05/2014)
4.2. Posologie **Posologie**	**4.2. Posologie** **Posologie** La survenue d'effets indésirables peut être minimisée par l'utilisation de la dose la plus faible possible pendant la durée de traitement la plus courte nécessaire au soulagement des symptômes (voir rubrique 4.4).
4.3. Contre-indications Ce médicament est contre-indique dans les cas suivants: • à partir du 6ème mois de grossesse (cf. Chapitre Grossesse et Allaitement), • antécédent d'allergie ou d'asthme déclenché par la prise de ce médicament ou de substances d'activité proche telles que autres AINS, aspirine, • antécédent d'allergie à l'un des excipients, • ulcère gastroduodénal en évolution, • hémorragie gastro-intestinale, • insuffisance hépatocellulaire sévère, • insuffisance rénale sévère, • insuffisance cardiaque sévère non contrôlée, • enfant de moins de 15 ans.	**4.3. Contre-indications** Ce médicament est contre-indiqué dans les cas suivants: • au-delà de 24 semaines d'aménorrhée (5 mois de grossesse révolus) (voir rubrique 4.6), • antécédent d'allergie ou d'asthme déclenché par la prise de ce médicament ou de substances d'activité proche telles que autres AINS, acide acétylsalicylique, • antécédent d'allergie à l'un des excipients, • antécédents d'hémorragie ou de perforation digestive au cours d'un précédent traitement par AINS, • ulcère peptique évolutif, antécédents d'ulcère peptique ou d'hémorragie récurrente (2 épisodes distincts, ou plus, d'hémorragie ou d'ulcération objectivés), • insuffisance hépato-cellulaire sévère, • insuffisance rénale sévère, • insuffisance cardiaque sévère, • enfant de moins de 15 ans.
4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi • Les patients présentant un asthme associé à une rhinite chronique, à une urticaire, à une sinusite chronique et/ou à une polypose nasale, ont un risque de manifestation allergique lors de la prise d'aspirine et/ou d'anti-inflammatoires non stéroïdiens plus élevé que le reste de la population. • L'administration de cette spécialité peut entraîner une crise d'asthme. • Les hémorragies gastro-intestinales ou les ulcères/perforations peuvent se produire à n'importe quel moment en cours de traitement sans qu'il y ait nécessairement de signes avant-coureurs ou d'antécédents. Le risque relatif augmente chez le sujet âgé, fragile, de faible poids corporel ou présentant des troubles de la fonction plaquettaire ainsi que chez le malade soumis à un traitement anticoagulant (voir rubrique 4.5). En cas d'hémorragie gastro-intestinale ou d'ulcère, interrompre immédiatement le traitement. • La prescription d'indométacine n'est pas recommandée pour le traitement des affections rhumatologiques ou post-traumatiques spontanément régressives ou	**4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi** **Mises en garde spéciales** L'utilisation concomitante d'INDOCID 25 mg, gélule avec d'autres AINS, y compris les inhibiteurs sélectifs de la cyclooxygénase 2 (cox-2), doit être évitée. La survenue d'effets indésirables peut être minimisée par l'utilisation de la dose la plus faible possible pendant la durée de traitement la plus courte nécessaire au soulagement des symptômes (voir rubrique 4.2 et paragraphes "Effets gastro-intestinaux" et "Effets cardiovasculaires et cérébro-vasculaires" ci-dessous). Les patients présentant un asthme associé à une rhinite chronique, à une urticaire, à une sinusite chronique et/ou à une polypose nasale, ont un risque de manifestation allergique lors de la prise d'acide acétylsalicylique et/ou d'anti-inflammatoires non stéroïdiens plus élevé que le reste de la population. L'administration de cette spécialité peut entraîner une crise d'asthme notamment chez les sujets allergiques à l'acide acétylsalicylique ou à un AINS (voir rubrique 4.3). ***Sujet âgé*** Les sujets âgés présentent un risque accru d'effets indésirables aux AINS, en particulier d'hémorragie gastro-intestinale et de perforations pouvant être fatales (voir rubrique 4.2 et

INDOCID 25mg, gélule RCP initial (24/03/2009)	INDOCID 25mg, gélule RCP actuel (23/05/2014)
peu invalidantes. • En raison de la présence de lactose, ce médicament ne doit pas être administré en cas de galactosémie congénitale, de syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose ou de déficit en lactase. • Ce médicament existe sous d'autres dosages et autres formes pharmaceutiques qui peuvent être plus adaptes. • L'indométacine sera administrée avec prudence et sous surveillance particulière chez les malades ayant des antécédents digestifs (ulcère gastroduodénal, hernie hiatale, hémorragie digestive...); • En cas de troubles de l'hémostase, utiliser avec précaution l'indométacine, surveillance biologique accrue; • Utiliser avec précaution en cas de troubles psychiques, d'épilepsie, de maladie de Parkinson, l'indométacine pourrait dans certains cas aggraver ces affections; • Comme l'indométacine et ses métabolites sont éliminés en grande partie dans les urines par filtration glomérulaire, l'indométacine doit être utilisée avec prudence chez les patients dont la fonction rénale est perturbée; le contrôle de la créatinine est recommandé. Des doses les plus faibles possible doivent être utilisées chez ces patients, ainsi que chez les sujets âgés; • En début de traitement, une surveillance attentive du volume de la diurèse et de la fonction rénale est nécessaire chez les malades insuffisants cardiaques, hépatiques et rénaux chroniques, chez les patients prenant un diurétique, après une intervention chirurgicale majeure ayant entraîné une hypovolémie, et particulièrement chez les sujets âges; • Lors d'un traitement prolongé, il est conseillé de faire des examens ophtalmologiques périodiques car des anomalies rétiniennes y compris de la macula et des dépôts cornéens ont été signalés, imposant l'arrêt du traitement. Une sensation de brouillard visuel est un symptôme d'alerte; • Une surveillance attentive de la fonction hépatique est nécessaire, notamment chez les patients porteurs d'anomalies des tests hépatiques, l'aggravation ou la persistance des modifications du bilan hépatique imposent l'arrêt du traitement. • En cas de céphalées persistantes malgré la diminution des doses, arrêter le traitement; • Test à la dexaméthasone: des faux négatifs ont été rapportés chez des patients traités par indométacine. Les résultats de ces tests doivent donc être interprétés avec prudence chez ces patients.	ci-dessous). ***Effets gastro-intestinaux*** Des hémorragies, ulcérations ou perforations gastro-intestinales parfois fatales, ont été rapportées avec tous les AINS, à n'importe quel moment du traitement, sans qu'il y ait eu nécessairement de signes d'alerte ou d'antécédents d'effets indésirables gastro-intestinaux graves. Le risque d'hémorragie, d'ulcération ou de perforation gastro-intestinale augmente avec la dose utilisée chez les patients présentant des antécédents d'ulcère, en particulier en cas de complication à type d'hémorragie ou de perforation (voir rubrique 4.3) ainsi que chez le sujet âgé. Chez ces patients, le traitement doit être débuté à la posologie la plus faible possible. Un traitement protecteur de la muqueuse (par exemple misoprostol ou inhibiteur de la pompe à protons) doit être envisagé pour ces patients, comme pour les patients nécessitant un traitement par de faible dose d'acide acétylsalicylique ou traités par d'autres médicaments susceptibles d'augmenter le risque gastro-intestinal (voir ci dessous et rubrique 4.5). Les patients présentant des antécédents gastro-intestinaux, surtout s'il s'agit de patients âgés, doivent signaler tout symptôme abdominal inhabituel (en particulier les saignements gastro-intestinaux), notamment en début de traitement. Une attention particulière doit être portée aux patients recevant des traitements associés susceptibles d'augmenter le risque d'ulcération ou d'hémorragie, comme les corticoïdes administrés par voie orale, les anticoagulants oraux tels que la warfarine, les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) et les antiagrégants plaquettaires comme l'acide acétylsalicylique (voir rubrique 4.5). En cas d'apparition d'hémorragie ou d'ulcération survenant chez un patient recevant INDOCID 25 mg, gélule, le traitement doit être arrêté. Les AINS doivent être administrés avec prudence et sous étroite surveillance chez les malades présentant des antécédents de maladies gastro-intestinales (recto-colite hémorragique, maladie de Crohn), en raison d'un risque d'aggravation de la pathologie (voir rubrique 4.8). ***Effets cardiovasculaires et cérébrovasculaires*** Une surveillance adéquate et des recommandations sont requises chez les patients présentant des antécédents d'hypertension et/ou d'insuffisance cardiaque légère à modérée, des cas de rétention hydrosodée et d'œdème ayant été rapportés en association au traitement par AINS. Des études cliniques et des données épidémiologiques suggèrent que l'utilisation de certains AINS (surtout lorsqu'ils sont utilisés à doses élevées et sur une longue durée) peut être associée à une légère augmentation du risque d'événements thrombotiques artériels (par exemple, infarctus du myocarde ou accident vasculaire cérébral). Les données sont actuellement insuffisantes pour écarter cette augmentation du risque pour l'indométacine. Les patients présentant une hypertension non contrôlée, une insuffisance cardiaque congestive, une cardiopathie ischémique, une maladie artérielle périphérique, et/ou ayant un antécédent d'accident vasculaire cérébral (y compris l'accident ischémique transitoire)

INDOCID 25mg, gélule RCP initial (24/03/2009)	INDOCID 25mg, gélule RCP actuel (23/05/2014)
	ne devront être traités par l'indométacine qu'après une évaluation attentive du rapport bénéfice/risque. Une attention similaire doit être portée avant toute initiation d'un traitement à long terme chez les patients présentant des facteurs de risques pour les pathologies cardiovasculaires (comme une hypertension, une hyperlipidémie, un diabète ou une consommation tabagique). ***Effets cutanés*** Des réactions cutanées graves, dont certaines d'évolution fatale, incluant des dermatites exfoliatives, des syndromes de Stevens-Johnson et des syndromes de Lyell ont été très rarement rapportées lors de traitements par AINS (voir rubrique 4.8). L'incidence de ces effets indésirables semble plus importante en début de traitement, le délai d'apparition se situant, dans la majorité des cas, pendant le premier mois de traitement. INDOCID 25 mg, gélule devra être arrêté dès l'apparition d'un rash cutané, de lésions des muqueuses ou de tout autre signe d'hypersensibilité. ***Insuffisance rénale fonctionnelle*** Les AINS, en inhibant l'action vasodilatatrice des prostaglandines rénales, sont susceptibles de provoquer une insuffisance rénale fonctionnelle par diminution de la filtration glomérulaire. Cet effet indésirable est dose dépendant. En début de traitement ou après une augmentation de la posologie, une surveillance de la diurèse et de la fonction rénale est recommandée chez les patients présentant les facteurs de risque suivants: · sujets âgés, · médicaments associés tels que: IEC, sartans, diurétiques (voir rubrique 4.5), · hypovolémie quelle qu'en soit la cause, · insuffisance cardiaque, · insuffisance rénale chronique, · syndrome néphrotique, · néphropathie lupique, · cirrhose hépatique décompensée. ***Rétention hydro-sodée*** Rétention hydrosodée avec possibilité d'œdème, d'HTA ou de majoration d'HTA, d'aggravation d'insuffisance cardiaque. Une surveillance clinique est nécessaire, dès le début de traitement en cas d'HTA ou d'insuffisance cardiaque. Une diminution de l'effet des antihypertenseurs est possible (voir rubrique 4.5). ***Hyperkaliémie*** · Hyperkaliémie favorisée par le diabète ou un traitement concomitant par des médicaments hyperkaliémiants (voir rubrique 4.5). · Une surveillance régulière de la kaliémie doit être effectuée dans ces circonstances. **Précautions d'emploi** · La prescription d'indométacine n'est pas recommandée pour le traitement des affections rhumatologiques ou post-traumatiques spontanément régressives ou peu invalidantes. · L'indométacine sera administrée avec prudence et sous surveillance particulière chez les malades ayant des antécédents digestifs (ulcère gastro-duodénal, hernie hiatale,

INDOCID 25mg, gélule RCP initial (24/03/2009)	INDOCID 25mg, gélule RCP actuel (23/05/2014)
	hémorragie digestive...); · En cas de troubles de l'hémostase, utiliser avec précaution l'indométacine, surveillance biologique accrue; · Utiliser avec précaution en cas de troubles psychiques, d'épilepsie, de maladie de Parkinson, l'indométacine pourrait dans certains cas aggraver ces affections; · Lors d'un traitement prolongé, il est conseillé de faire des examens ophtalmologiques périodiques car des anomalies rétiniennes y compris de la macula et des dépôts cornéens ont été signalés, imposant l'arrêt du traitement. Une sensation de brouillard visuel est un symptôme d'alerte; · Une surveillance attentive de la fonction hépatique est nécessaire, notamment chez les patients porteurs d'anomalies des tests hépatiques, l'aggravation ou la persistance des modifications du bilan hépatique imposent l'arrêt du traitement. · En cas de céphalées persistantes malgré la diminution des doses, arrêter le traitement; · Test à la dexaméthasone: des faux négatifs ont été rapportés chez des patients traités par indométacine. Les résultats de ces tests doivent donc être interprétés avec prudence chez ces patients. · L'indométacine, comme tout médicament inhibiteur de la synthèse des cyclooxygénases et des prostaglandines, peut altérer la fertilité. Son utilisation n'est pas recommandée chez les femmes qui souhaitent concevoir un enfant. · Ce médicament contient du lactose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp ou un syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose (maladies héréditaires rares). · Ce médicament existe sous d'autres dosages et autres formes pharmaceutiques qui peuvent être plus adaptés.

INDOCID 25mg, gélule RCP initial (24/03/2009)	INDOCID 25mg, gélule RCP actuel (23/05/2014)
4.8. Effets indésirables • Effets gastro-intestinaux: ont été surtout rapportes des troubles gastro-intestinaux à type d'épigastralgies, souvent légères ou modérées, de nausées, de vomissements, diarrhées, constipation; rarement peuvent apparaître, des ulcérations isolées ou multiples du tube digestif parfois responsables de sténoses ou d'occlusions, des hémorragies gastro-intestinal es et/ou de perforations. Ces hémorragies digestives sont d'autant plus fréquentes que la posologie utilisée est élevée. Des travaux (par la méthode des hématies marquées au chrome 51) ont montré que les pertes sanguines digestives observées sont moindre sous indométacine à la posologie orale de 50 mg quatre fois par jour, que sous acide acétylsalicylique à la posologie orale de 600 mg quatre fois par jour. Exacerbation des douleurs abdominales chez les sujets préalablement atteints de colite ulcéreuse. • Réactions d'hypersensibilité : • dermatologique: rash cutané, urticaire, prurit, dermite exfoliatrice, angéite, érythème noueux, érythème polymorphe, syndrome de Stevens- Johnson, Syndrome de Lyell; exceptionnels cas de photosensibilisation, • respiratoire: asthme, détresse respiratoire aigüe, œdème pulmonaire, • générales: œdème de Quincke, choc anaphylactique. • Effets sur le système nerveux central: • le plus souvent céphalées, vertiges, asthénie, • peu fréquemment, confusion mentale, syncope, somnolence, insomnies, angoisse, convulsions, coma, neuropathie périphériques, mouvements involontaires, faiblesse musculaire, troubles psychiques avec délire, hallucinations, épisodes psychotiques. • plus rarement paresthésies, dysarthrie, aggravation d'épilepsie et de maladie de Parkinson. • Le plus souvent transitoires ou disparaissant après réduction de la posologie, ces manifestations nécessitent parfois l'arrêt du traitement. • Effets indésirables oculaires: • rares, à type de douleurs orbitaires et périorbitaires, diplopie, brouillard visuel pouvant révéler des anomalies rétiniennes (y compris de la macula) ou des dépôts cornéens. • Autres: • • alopécie, • des réactions rénales: protéinurie, élévation de la créatinine, syndrome néphrotique, néphrite interstitielle, insuffisance rénale parfois aigue et sévère, oligurie, hématurie. • survenue possible d'œdèmes périphériques légers, chez les patients dont la fonction cardiaque est compromise;	**4.8. Effets indésirables** Des études cliniques et des données épidémiologiques suggèrent que l'utilisation de certains AINS (surtout lorsqu'ils sont utilisés à doses élevées et sur une longue durée) peut être associée à une légère augmentation du risque d'évènement thrombotique artériel (par exemple, infarctus du myocarde ou accident vasculaire cérébral) (voir rubrique 4.4). • Effets gastro-intestinaux: Les effets indésirables les plus fréquemment observés sont de nature gastro-intestinale. Des ulcères peptiques, perforations ou hémorragies gastro-intestinales, parfois fatales, peuvent survenir, en particulier chez le sujet âgé, (voir rubrique 4.4). Des nausées, vomissements, diarrhées, flatulences, constipation, dyspepsie, stomatite ulcérative, douleur abdominale, melæna, hématémèse, exacerbation d'une recto-colite ou d'une maladie de Crohn (voir rubrique 4.4) ont été rapportées à la suite de l'administration d'AINS. Moins fréquemment, des gastrites ont été observées. • Effets cardiovasculaires: Œdème, hypertension et insuffisance cardiaque ont été rapportés en association au traitement par AINS. Rarement ont été rapportés: élévation de la pression artérielle, tachycardie, douleur thoracique, arythmie, palpitations, hypotension, insuffisance cardiaque congestive. • Réactions d'hypersensibilité: Respiratoire: asthme, détresse respiratoire aiguë, œdème pulmonaire. Générales: œdème de Quincke, choc anaphylactique. • Réactions cutanées: Très rarement des réactions bulleuses (comprenant le syndrome de Stevens-Jonhson et le syndrome de Lyell) ont été observées. Ont également été rapportées: rash cutané, urticaire, prurit, dermite exfoliatrice, angéite, érythème noueux. Des cas de photosensibilisation ont été exceptionnellement rapportés. • Effets rénaux: Rétention hydrosodée, hyperkaliémie (voir rubriques 4.4 et 4.5). Insuffisance rénale aigue (IRA) fonctionnelle chez les patients présentant des facteurs de risque (voir rubrique 4.4). Atteintes rénales organiques pouvant se traduire par une IRA: des cas isolés de néphrite intersticielle, de nécrose tubulaire aiguë, de syndrome néphrotique, de nécrose papillaire ont été rapportés. • Effets sur le système nerveux central: Le plus souvent céphalées, vertiges, asthénie. Peu fréquemment, confusion mentale, syncope, somnolence, insomnies, angoisse, convulsions, coma, neuropathie périphériques, mouvements involontaires, faiblesse musculaire, troubles psychiques avec délire, hallucinations, épisodes psychotiques. Plus rarement paresthésies, dysarthrie, aggravation d'épilepsie et de maladie de Parkinson.

INDOCID 25mg, gélule RCP initial (24/03/2009)	INDOCID 25mg, gélule RCP actuel (23/05/2014)
• rarement, élévation de la pression artérielle, tachycardie, douleur thoracique, arythmie, palpitations, hypotension, insuffisance cardiaque congestive, • modifications des seins (augmentation du volume et de la sensibilité) ou gynécomastie, saignements vaginaux, • troubles de l'audition, surdité rarement, • flush, hypersudation, fièvre, épistaxis. • Quelques modifications biologiques ont pu être observées: • hématologiques: leucopénie, thrombocytopénie, aplasie médullaire, anémie par saignement ou anémie hémolytique; • rarement, agranulocytose et hypoplasie médullaire, • hépatiques: rarement, anomalies biologiques avec ictère et hépatites, quelques décès ont été rapportés. • 0métaboliques: hyperglycémie, glycosurie, hyperkaliémie.	Le plus souvent transitoires ou disparaissant après réduction de la posologie, ces manifestations nécessitent parfois l'arrêt du traitement. • Effets indésirables oculaires: Rares, à type de douleurs orbitaires et péri-orbitaires, diplopie, brouillard visuel pouvant révéler des anomalies rétiniennes (y compris de la macula) ou des dépôts cornéens. • Autres: Alopécie. Modifications des seins (augmentation du volume et de la sensibilité) ou gynécomastie, saignements vaginaux. Troubles de l'audition, surdité rarement. Flush, hypersudation, fièvre, épistaxis. • Quelques modifications biologiques ont pu être observées: Hématologiques: leucopénie, thrombocytopénie, aplasie médullaire, anémie par saignement ou anémie hémolytique. Rarement, agranulocytose et hypoplasie médullaire. Hépatiques: rarement, anomalies biologiques avec ictère et hépatites, quelques décès ont été rapportés. Métaboliques: hyperglycémie, glycosurie, hyperkaliémie.

INDOCID 100mg, suppositoire RCP initial (24/03/2009)	INDOCID 100mg, suppositoire RCP actuel (20/09/2012)
4.2. Posologie **Posologie**	**4.2. Posologie** **Posologie** La survenue d'effets indésirables peut être minimisée par l'utilisation de la dose la plus faible possible pendant la durée de traitement la plus courte nécessaire au soulagement des symptômes (voir rubrique 4.4).

INDOCID 100mg, suppositoire RCP initial (24/03/2009)	INDOCID 100mg, suppositoire RCP actuel (20/09/2012)
4.3. Contre-indications Ce médicament est contre-indique dans les cas suivants: • à partir du 6ème mois de grossesse (voir rubrique 4.6), • antécédent d'allergie ou d'asthme déclenché par la prise de ce médicament ou de substances d'activité proche telles que autres AINS, aspirine, • antécédent d'allergie à l'un des excipients, • ulcère gastroduodénal en évolution, • hémorragie gastro-intestinale, • insuffisance hépatocellulaire sévère, • insuffisance rénale sévère, • insuffisance cardiaque sévère non contrôlée, • antécédent récents de rectite ou de rectorragie (contre-indication liée à la voie d'administration, • enfant de moins de 15 ans.	**4.3. Contre-indications** Ce médicament est contre-indiqué dans les cas suivants: • au-delà de 24 semaines d'aménorrhée (5 mois de grossesse révolus) (voir rubrique 4.6), • antécédent d'allergie ou d'asthme déclenché par la prise de ce médicament ou de substances d'activité proche telles que autres AINS, acide acétylsalicylique, • antécédent d'allergie à l'un des excipients, • antécédents d'hémorragie ou de perforation digestive au cours d'un précédent traitement par AINS, • ulcère peptique évolutif, antécédents d'ulcère peptique ou d'hémorragie récurrente (2 épisodes distincts, ou plus, d'hémorragie ou d'ulcération objectivés), • insuffisance hépato-cellulaire sévère, • insuffisance rénale sévère, • insuffisance cardiaque sévère, • enfant de moins de 15 ans, • antécédent récents de rectite ou de rectorragie (contre-indication liée à la voie d'administration.
4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi • Les patients présentant un asthme associé à une rhinite chronique, à une urticaire, à une sinusite chronique et/ou à une polypose nasale, ont un risque de manifestation allergique lors de la prise d'aspirine et/ou d'anti-inflammatoires non stéroïdiens plus élevé que le reste de la population. L'administration de cette spécialité peut entraîner une crise d'asthme. • Les hémorragies gastro-intestinales ou les ulcères/perforations peuvent se produire à n'importe quel moment en cours de traitement sans qu'il y ait nécessairement de signes avant-coureurs ou d'antécédents. Le risque relatif augmente chez le sujet âgé, fragile, de faible poids corporel ou présentant des troubles de la fonction plaquettaire ainsi que chez le malade soumis à un traitement anticoagulant (voir rubrique 4.5). En cas d'hémorragie gastro-intestinale ou d'ulcère, interrompre immédiatement le traitement. • La prescription d'indométacine n'est pas recommandée pour le traitement des affections rhumatologiques ou post-traumatiques spontanément régressives ou peu invalidantes. • Ce médicament contient des excipients (butylhydroxyanisole, butylhydroxytoluène) irritants pour les muqueuses. • Ce médicament existe sous d'autres dosages et autres formes pharmaceutiques qui peuvent être plus adaptes. • L'indométacine sera administrée avec prudence et sous surveillance particulière chez les malades ayant des antécédents digestifs (ulcère gastroduodénal, hernie hiatale, hémorragie digestive...);	**4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi** **Mises en garde spéciales** L'utilisation concomitante d'INDOCID 100 mg, suppositoire avec d'autres AINS, y compris les inhibiteurs sélectifs de la cyclooxygénase 2 (cox-2), doit être évitée. La survenue d'effets indésirables peut être minimisée par l'utilisation de la dose la plus faible possible pendant la durée de traitement la plus courte nécessaire au soulagement des symptômes (voir rubrique 4.2 et paragraphes "Effets gastro-intestinaux" et "Effets cardiovasculaires et cérébro-vasculaires" ci-dessous). Les patients présentant un asthme associé à une rhinite chronique, à une urticaire, à une sinusite chronique et/ou à une polypose nasale, ont un risque de manifestation allergique lors de la prise d'acide acétylsalicylique et/ou d'anti-inflammatoires non stéroïdiens plus élevé que le reste de la population. L'administration de cette spécialité peut entraîner une crise d'asthme notamment chez les sujets allergiques à l'acide acétylsalicylique ou à un AINS (voir rubrique 4.3). ***Sujet âgé*** Les sujets âgés présentent un risque accru d'effets indésirables aux AINS, en particulier d'hémorragie gastro-intestinale et de perforations pouvant être fatales (voir rubrique 4.2 et ci-dessous). ***Effets gastro-intestinaux*** Des hémorragies, ulcérations ou perforations gastro-intestinales parfois fatales, ont été rapportées avec tous les AINS, à n'importe quel moment du traitement, sans qu'il y ait eu nécessairement de signes d'alerte ou d'antécédents d'effets indésirables gastro-intestinaux graves. Le risque d'hémorragie, d'ulcération ou de perforation gastro-intestinale augmente avec la dose utilisée chez les patients présentant des antécédents d'ulcère, en particulier en cas

INDOCID 100mg, suppositoire RCP initial (24/03/2009)	INDOCID 100mg, suppositoire RCP actuel (20/09/2012)
• En cas de troubles de l'hémostase, utiliser avec précaution l'indométacine, surveillance biologique accrue; • Utiliser avec précaution en cas de troubles psychiques, d'épilepsie, de maladie de Parkinson, l'indométacine pourrait dans certains cas aggraver ces affections; • Comme l'indométacine et ses métabolites sont éliminés en grande partie dans les urines par filtration glomérulaire, l'indométacine doit être utilisée avec prudence chez les patients dont la fonction rénale est perturbée; le contrôle de la créatinine est recommandé. Des doses les plus faibles possible doivent être utilisées chez ces patients, ainsi que chez les sujets âgés; • En début de traitement, une surveillance attentive du volume de la diurèse et de la fonction rénale est nécessaire chez les malades insuffisants cardiaques, hépatiques et rénaux chroniques, chez les patients prenant un diurétique, après une intervention chirurgicale majeure ayant entraîné une hypovolémie, et particulièrement chez les sujets âges; • Lors d'un traitement prolongé, il est conseillé de faire des examens ophtalmologiques périodiques car des anomalies rétiniennes y compris de la macula et des dépôts cornéens ont été signalés, imposant l'arrêt du traitement. Une sensation de brouillard visuel est un symptôme d'alerte; • Une surveillance attentive de la fonction hépatique est nécessaire, notamment chez les patients porteurs d'anomalies des tests hépatiques, l'aggravation ou la persistance des modifications du bilan hépatique imposent l'arrêt du traitement. • En cas de céphalées persistantes malgré la diminution des doses, arrêter le traitement; • Test à la dexaméthasone: des faux négatifs ont été rapportés chez des patients traités par indométacine. Les résultats de ces tests doivent donc être interprétés avec prudence chez ces patients.	de complication à type d'hémorragie ou de perforation (voir rubrique 4.3) ainsi que chez le sujet âgé. Chez ces patients, le traitement doit être débuté à la posologie la plus faible possible. Un traitement protecteur de la muqueuse (par exemple misoprostol ou inhibiteur de la pompe à protons) doit être envisagé pour ces patients, comme pour les patients nécessitant un traitement par de faible dose d'acide acétylsalicylique ou traités par d'autres médicaments susceptibles d'augmenter le risque gastro-intestinal (voir ci dessous et rubrique 4.5). Les patients présentant des antécédents gastro-intestinaux, surtout s'il s'agit de patients âgés, doivent signaler tout symptôme abdominal inhabituel (en particulier les saignements gastro-intestinaux), notamment en début de traitement. Une attention particulière doit être portée aux patients recevant des traitements associés susceptibles d'augmenter le risque d'ulcération ou d'hémorragie, comme les corticoïdes administrés par voie orale, les anticoagulants oraux tels que la warfarine, les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) et les antiagrégants plaquettaires comme l'acide acétylsalicylique (voir rubrique 4.5). En cas d'apparition d'hémorragie ou d'ulcération survenant chez un patient recevant INDOCID 100 mg, suppositoire, le traitement doit être arrêté. Les AINS doivent être administrés avec prudence et sous étroite surveillance chez les malades présentant des antécédents de maladies gastro-intestinales (recto-colite hémorragique, maladie de Crohn), en raison d'un risque d'aggravation de la pathologie (voir rubrique 4.8). ***Effets cardiovasculaires et cérébrovasculaires*** Une surveillance adéquate et des recommandations sont requises chez les patients présentant des antécédents d'hypertension et/ou d'insuffisance cardiaque légère à modérée, des cas de rétention hydrosodée et d'œdème ayant été rapportés en association au traitement par AINS. Des études cliniques et des données épidémiologiques suggèrent que l'utilisation de certains AINS (surtout lorsqu'ils sont utilisés à doses élevées et sur une longue durée) peut être associée à une légère augmentation du risque d'événements thrombotiques artériels (par exemple, infarctus du myocarde ou accident vasculaire cérébral). Les données sont actuellement insuffisantes pour écarter cette augmentation du risque pour l'indométacine. Les patients présentant une hypertension non contrôlée, une insuffisance cardiaque congestive, une cardiopathie ischémique, une maladie artérielle périphérique, et/ou ayant un antécédent d'accident vasculaire cérébral (y compris l'accident ischémique transitoire) ne devront être traités par l'indométacine qu'après une évaluation attentive du rapport bénéfice/risque. Une attention similaire doit être portée avant toute initiation d'un traitement à long terme chez les patients présentant des facteurs de risques pour les pathologies cardiovasculaires (comme une hypertension, une hyperlipidémie, un diabète ou une consommation tabagique). ***Effets cutanés***

INDOCID 100mg, suppositoire RCP initial (24/03/2009)	INDOCID 100mg, suppositoire RCP actuel (20/09/2012)
	Des réactions cutanées graves, dont certaines d'évolution fatale, incluant des dermatites exfoliatives, des syndromes de Stevens-Johnson et des syndromes de Lyell ont été très rarement rapportées lors de traitements par AINS (voir rubrique 4.8). L'incidence de ces effets indésirables semble plus importante en début de traitement, le délai d'apparition se situant, dans la majorité des cas, pendant le premier mois de traitement. INDOCID 100 mg, suppositoire devra être arrêté dès l'apparition d'un rash cutané, de lésions des muqueuses ou de tout autre signe d'hypersensibilité. ***Insuffisance rénale fonctionnelle*** Les AINS, en inhibant l'action vasodilatatrice des prostaglandines rénales, sont susceptibles de provoquer une insuffisance rénale fonctionnelle par diminution de la filtration glomérulaire. Cet effet indésirable est dose dépendant. En début de traitement ou après une augmentation de la posologie, une surveillance de la diurèse et de la fonction rénale est recommandée chez les patients présentant les facteurs de risque suivants: · sujets âgés, · médicaments associés tels que: IEC, sartans, diurétiques (voir rubrique 4.5), · hypovolémie quelle qu'en soit la cause, · insuffisance cardiaque, · insuffisance rénale chronique, · syndrome néphrotique, · néphropathie lupique, · cirrhose hépatique décompensée. ***Rétention hydro-sodée*** Rétention hydrosodée avec possibilité d'œdème, d'HTA ou de majoration d'HTA, d'aggravation d'insuffisance cardiaque. Une surveillance clinique est nécessaire, dès le début de traitement en cas d'HTA ou d'insuffisance cardiaque. Une diminution de l'effet des antihypertenseurs est possible (voir rubrique 4.5). ***Hyperkaliémie*** · Hyperkaliémie favorisée par le diabète ou un traitement concomitant par des médicaments hyperkaliémiants (voir rubrique 4.5). · Une surveillance régulière de la kaliémie doit être effectuée dans ces circonstances. **Précautions d'emploi** · La prescription d'indométacine n'est pas recommandée pour le traitement des affections rhumatologiques ou post-traumatiques spontanément régressives ou peu invalidantes. · L'indométacine sera administrée avec prudence et sous surveillance particulière chez les malades ayant des antécédents digestifs (ulcère gastro-duodénal, hernie hiatale, hémorragie digestive...); · En cas de troubles de l'hémostase, utiliser avec précaution l'indométacine, surveillance biologique accrue; · Utiliser avec précaution en cas de troubles psychiques, d'épilepsie, de maladie de Parkinson, l'indométacine pourrait dans certains cas aggraver ces affections; · Lors d'un traitement prolongé, il est conseillé de faire des examens ophtalmologiques

INDOCID 100mg, suppositoire RCP initial (24/03/2009)	INDOCID 100mg, suppositoire RCP actuel (20/09/2012)
	périodiques car des anomalies rétiniennes y compris de la macula et des dépôts cornéens ont été signalés, imposant l'arrêt du traitement. Une sensation de brouillard visuel est un symptôme d'alerte; · Une surveillance attentive de la fonction hépatique est nécessaire, notamment chez les patients porteurs d'anomalies des tests hépatiques, l'aggravation ou la persistance des modifications du bilan hépatique imposent l'arrêt du traitement. · En cas de céphalées persistantes malgré la diminution des doses, arrêter le traitement; · Test à la dexaméthasone: des faux négatifs ont été rapportés chez des patients traités par indométacine. Les résultats de ces tests doivent donc être interprétés avec prudence chez ces patients. · L'indométacine, comme tout médicament inhibiteur de la synthèse des cyclooxygénases et des prostaglandines, peut altérer la fertilité. Son utilisation n'est pas recommandée chez les femmes qui souhaitent concevoir un enfant. · Ce médicament contient des excipients (butylhydroxyanisole, butylhydroxytoluène) irritants pour les muqueuses. · Ce médicament existe sous d'autres dosages et autres formes pharmaceutiques qui peuvent être plus adaptés.
4.8. Effets indésirables • Effets gastro-intestinaux: ont été surtout rapportes des troubles gastro-intestinaux à type d'épigastralgies, souvent légères ou modérées, de nausées, de vomissements, diarrhées, constipation; rarement peuvent apparaître, des ulcérations isolées ou multiples du tube digestif parfois responsables de sténoses ou d'occlusions, des hémorragies gastro-intestinal es et/ou de perforations. Ces hémorragies digestives sont d'autant plus fréquentes que la posologie utilisée est élevée. Des travaux (par la méthode des hématies marquées au chrome 51) ont montré que les pertes sanguines digestives observées sont moindre sous indométacine à la posologie orale de 50 mg quatre fois par jour, que sous acide acétylsalicylique à la posologie orale de 600 mg quatre fois par jour. Exacerbation des douleurs abdominales chez les sujets préalablement atteints de colite ulcéreuse. • Réactions d'hypersensibilité : • dermatologique: rash cutané, urticaire, prurit, dermite exfoliatrice, angéite, érythème noueux, érythème polymorphe, syndrome de Stevens- Johnson, Syndrome de Lyell; exceptionnels cas de photosensibilisation, • respiratoire: asthme, détresse respiratoire aigüe, œdème pulmonaire, • générales: œdème de Quincke, choc anaphylactique. • Effets sur le système nerveux central: • le plus souvent céphalées, vertiges, asthénie, • peu fréquemment, confusion mentale, syncope, somnolence, insomnies, angoisse, convulsions, coma, neuropathie périphériques, mouvements involontaires, faiblesse musculaire, troubles psychiques avec délire, hallucinations, épisodes	**4.8. Effets indésirables** Des études cliniques et des données épidémiologiques suggèrent que l'utilisation de certains AINS (surtout lorsqu'ils sont utilisés à doses élevées et sur une longue durée) peut être associée à une légère augmentation du risque d'évènement thrombotique artériel (par exemple, infarctus du myocarde ou accident vasculaire cérébral) (voir rubrique 4.4). • Effets gastro-intestinaux: Les effets indésirables les plus fréquemment observés sont de nature gastro-intestinale. Des ulcères peptiques, perforations ou hémorragies gastro-intestinales, parfois fatales, peuvent survenir, en particulier chez le sujet âgé, (voir rubrique 4.4). Des nausées, vomissements, diarrhées, flatulences, constipation, dyspepsie, stomatite ulcérative, douleur abdominale, melæna, hématémèse, exacerbation d'une recto-colite ou d'une maladie de Crohn (voir rubrique 4.4) ont été rapportées à la suite de l'administration d'AINS. Moins fréquemment, des gastrites ont été observées. • Effets cardiovasculaires: Œdème, hypertension et insuffisance cardiaque ont été rapportés en association au traitement par AINS. Rarement ont été rapportés: élévation de la pression artérielle, tachycardie, douleur thoracique, arythmie, palpitations, hypotension, insuffisance cardiaque congestive. • Réactions d'hypersensibilité: Respiratoire: asthme, détresse respiratoire aiguë, œdème pulmonaire. Générales: œdème de Quincke, choc anaphylactique. • Réactions cutanées: Très rarement des réactions bulleuses (comprenant le syndrome de Stevens-Jonhson et le syndrome de Lyell) ont été observées.

INDOCID 100mg, suppositoire RCP initial (24/03/2009)	INDOCID 100mg, suppositoire RCP actuel (20/09/2012)
psychotiques. • plus rarement paresthésies, dysarthrie, aggravation d'épilepsie et de maladie de Parkinson. • Le plus souvent transitoires ou disparaissant après réduction de la posologie, ces manifestations nécessitent parfois l'arrêt du traitement. • Effets indésirables oculaires: • rares, à type de douleurs orbitaires et périorbitaires, diplopie, brouillard visuel pouvant révéler des anomalies rétiniennes (y compris de la macula) ou des dépôts cornéens. • Autres: • • alopécie, • des réactions rénales: protéinurie, élévation de la créatinine, syndrome néphrotique, néphrite interstitielle, insuffisance rénale parfois aigue et sévère, oligurie, hématurie. • survenue possible d'œdèmes périphériques légers, chez les patients dont la fonction cardiaque est compromise; • rarement, élévation de la pression artérielle, tachycardie, douleur thoracique, arythmie, palpitations, hypotension, insuffisance cardiaque congestive, • modifications des seins (augmentation du volume et de la sensibilité) ou gynécomastie, saignements vaginaux, • troubles de l'audition, surdité rarement, • flush, hypersudation, fièvre, épistaxis. • Quelques modifications biologiques ont pu être observées: • hématologiques: leucopénie, thrombocytopénie, aplasie médullaire, anémie par saignement ou anémie hémolytique; • rarement, agranulocytose et hypoplasie médullaire, • hépatiques: rarement, anomalies biologiques avec ictère et hépatites, quelques décès ont été rapportés. • 0métaboliques: hyperglycémie, glycosurie, hyperkaliémie.	Ont également été rapportées: rash cutané, urticaire, prurit, dermite exfoliatrice, angéite, érythème noueux. Des cas de photosensibilisation ont été exceptionnellement rapportés. • Effets rénaux: Rétention hydrosodée, hyperkaliémie (voir rubriques 4.4 et 4.5). Insuffisance rénale aigue (IRA) fonctionnelle chez les patients présentant des facteurs de risque (voir rubrique 4.4). Atteintes rénales organiques pouvant se traduire par une IRA: des cas isolés de néphrite intersticielle, de nécrose tubulaire aiguë, de syndrome néphrotique, de nécrose papillaire ont été rapportés. • Effets sur le système nerveux central: Le plus souvent céphalées, vertiges, asthénie. Peu fréquemment, confusion mentale, syncope, somnolence, insomnies, angoisse, convulsions, coma, neuropathie périphériques, mouvements involontaires, faiblesse musculaire, troubles psychiques avec délire, hallucinations, épisodes psychotiques. Plus rarement paresthésies, dysarthrie, aggravation d'épilepsie et de maladie de Parkinson. Le plus souvent transitoires ou disparaissant après réduction de la posologie, ces manifestations nécessitent parfois l'arrêt du traitement. • Effets indésirables oculaires: Rares, à type de douleurs orbitaires et péri-orbitaires, diplopie, brouillard visuel pouvant révéler des anomalies rétiniennes (y compris de la macula) ou des dépôts cornéens. • Autres: Alopécie. Modifications des seins (augmentation du volume et de la sensibilité) ou gynécomastie, saignements vaginaux. Troubles de l'audition, surdité rarement. Flush, hypersudation, fièvre, épistaxis. • Quelques modifications biologiques ont pu être observées: Hématologiques: leucopénie, thrombocytopénie, aplasie médullaire, anémie par saignement ou anémie hémolytique. Rarement, agranulocytose et hypoplasie médullaire. Hépatiques: rarement, anomalies biologiques avec ictère et hépatites, quelques décès ont été rapportés. Métaboliques: hyperglycémie, glycosurie, hyperkaliémie.

CHRONO-INDOCID 75mg, gélule RCP initial (24/03/2009)	CHRONO-INDOCID 75mg, gélule RCP actuel (20/09/2012)

CHRONO-INDOCID 75mg, gélule RCP initial (24/03/2009)	CHRONO-INDOCID 75mg, gélule RCP actuel (20/09/2012)
4.2. Posologie **Posologie**	**4.2. Posologie** **Posologie** La survenue d'effets indésirables peut être minimisée par l'utilisation de la dose la plus faible possible pendant la durée de traitement la plus courte nécessaire au soulagement des symptômes (voir rubrique 4.4).
4.3. Contre-indications Ce médicament est contre-indique dans les cas suivants: • à partir du 6ème mois de grossesse (voir rubrique 4.6), • antécédent d'allergie ou d'asthme déclenché par la prise de ce médicament ou de substances d'activité proche telles que autres AINS, aspirine, • antécédent d'allergie à l'un des excipients, • ulcère gastroduodénal en évolution, • hémorragie gastro-intestinale, • insuffisance hépatocellulaire sévère, • insuffisance rénale sévère, • insuffisance cardiaque sévère non contrôlée, • enfant de moins de 15 ans.	**4.3. Contre-indications** Ce médicament est contre-indiqué dans les cas suivants: • au-delà de 24 semaines d'aménorrhée (5 mois de grossesse révolus) (voir rubrique 4.6), • antécédent d'allergie ou d'asthme déclenché par la prise de ce médicament ou de substances d'activité proche telles que autres AINS, acide acétylsalicylique, • antécédent d'allergie à l'un des excipients, • antécédents d'hémorragie ou de perforation digestive au cours d'un précédent traitement par AINS, • ulcère peptique évolutif, antécédents d'ulcère peptique ou d'hémorragie récurrente (2 épisodes distincts, ou plus, d'hémorragie ou d'ulcération objectivés), • insuffisance hépato-cellulaire sévère, • insuffisance rénale sévère, • insuffisance cardiaque sévère, • enfant de moins de 15 ans.
4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi • Les patients présentant un asthme associé à une rhinite chronique, à une urticaire, à une sinusite chronique et/ou à une polypose nasale, ont un risque de manifestation allergique lors de la prise d'aspirine et/ou d'anti-inflammatoires non stéroïdiens plus élevé que le reste de la population. • L'administration de cette spécialité peut entraîner une crise d'asthme. • Les hémorragies gastro-intestinales ou les ulcères/perforations peuvent se produire à n'importe quel moment en cours de traitement sans qu'il y ait nécessairement de signes avant-coureurs ou d'antécédents. Le risque relatif augmente chez le sujet âgé, fragile, de faible poids corporel ou présentant des troubles de la fonction plaquettaire ainsi que chez le malade soumis à un traitement anticoagulant (voir rubrique 4.5). En cas d'hémorragie gastro-intestinale ou d'ulcère, interrompre immédiatement le traitement. • La prescription d'indométacine n'est pas recommandée pour le traitement des affections rhumatologiques ou post-traumatiques spontanément régressives ou peu invalidantes. • En raison de la présence de lactose, ce médicament ne doit pas être administré en cas de galactosémie congénitale, de syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose ou de déficit en lactase. • Ce médicament existe sous d'autres dosages et autres formes pharmaceutiques	**4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi** **Mises en garde spéciales** L'utilisation concomitante de CHRONO-INDOCID 75 mg, gélule avec d'autres AINS, y compris les inhibiteurs sélectifs de la cyclooxygénase 2 (cox-2), doit être évitée. La survenue d'effets indésirables peut être minimisée par l'utilisation de la dose la plus faible possible pendant la durée de traitement la plus courte nécessaire au soulagement des symptômes (voir rubrique 4.2 et paragraphes "Effets gastro-intestinaux" et "Effets cardiovasculaires et cérébro-vasculaires" ci-dessous). Les patients présentant un asthme associé à une rhinite chronique, à une urticaire, à une sinusite chronique et/ou à une polypose nasale, ont un risque de manifestation allergique lors de la prise d'acide acétylsalicylique et/ou d'anti-inflammatoires non stéroïdiens plus élevé que le reste de la population. L'administration de cette spécialité peut entraîner une crise d'asthme notamment chez les sujets allergiques à l'acide acétylsalicylique ou à un AINS (voir rubrique 4.3). ***Sujet âgé*** Les sujets âgés présentent un risque accru d'effets indésirables aux AINS, en particulier d'hémorragie gastro-intestinale et de perforations pouvant être fatales (voir rubrique 4.2 et ci-dessous). ***Effets gastro-intestinaux*** Des hémorragies, ulcérations ou perforations gastro-intestinales parfois fatales, ont été rapportées avec tous les AINS, à n'importe quel moment du traitement, sans qu'il y ait eu nécessairement de signes d'alerte ou d'antécédents d'effets indésirables gastro-

CHRONO-INDOCID 75mg, gélule RCP initial (24/03/2009)	CHRONO-INDOCID 75mg, gélule RCP actuel (20/09/2012)
qui peuvent être plus adaptes. • L'indométacine sera administrée avec prudence et sous surveillance particulière chez les malades ayant des antécédents digestifs (ulcère gastroduodénal, hernie hiatale, hémorragie digestive...); • En cas de troubles de l'hémostase, utiliser avec précaution l'indométacine, surveillance biologique accrue; • Utiliser avec précaution en cas de troubles psychiques, d'épilepsie, de maladie de Parkinson, l'indométacine pourrait dans certains cas aggraver ces affections; • Comme l'indométacine et ses métabolites sont éliminés en grande partie dans les urines par filtration glomérulaire, l'indométacine doit être utilisée avec prudence chez les patients dont la fonction rénale est perturbée; le contrôle de la créatinine est recommandé. Des doses les plus faibles possible doivent être utilisées chez ces patients, ainsi que chez les sujets âgés; • En début de traitement, une surveillance attentive du volume de la diurèse et de la fonction rénale est nécessaire chez les malades insuffisants cardiaques, hépatiques et rénaux chroniques, chez les patients prenant un diurétique, après une intervention chirurgicale majeure ayant entraîné une hypovolémie, et particulièrement chez les sujets âges; • Lors d'un traitement prolongé, il est conseillé de faire des examens ophtalmologiques périodiques car des anomalies rétiniennes y compris de la macula et des dépôts cornéens ont été signalés, imposant l'arrêt du traitement. Une sensation de brouillard visuel est un symptôme d'alerte; • Une surveillance attentive de la fonction hépatique est nécessaire, notamment chez les patients porteurs d'anomalies des tests hépatiques, l'aggravation ou la persistance des modifications du bilan hépatique imposent l'arrêt du traitement. • En cas de céphalées persistantes malgré la diminution des doses, arrêter le traitement; • Test à la dexaméthasone: des faux négatifs ont été rapportés chez des patients traités par indométacine. Les résultats de ces tests doivent donc être interprétés avec prudence chez ces patients.	intestinaux graves. Le risque d'hémorragie, d'ulcération ou de perforation gastro-intestinale augmente avec la dose utilisée chez les patients présentant des antécédents d'ulcère, en particulier en cas de complication à type d'hémorragie ou de perforation (voir rubrique 4.3) ainsi que chez le sujet âgé. Chez ces patients, le traitement doit être débuté à la posologie la plus faible possible. Un traitement protecteur de la muqueuse (par exemple misoprostol ou inhibiteur de la pompe à protons) doit être envisagé pour ces patients, comme pour les patients nécessitant un traitement par de faible dose d'acide acétylsalicylique ou traités par d'autres médicaments susceptibles d'augmenter le risque gastro-intestinal (voir ci dessous et rubrique 4.5). Les patients présentant des antécédents gastro-intestinaux, surtout s'il s'agit de patients âgés, doivent signaler tout symptôme abdominal inhabituel (en particulier les saignements gastro-intestinaux), notamment en début de traitement. Une attention particulière doit être portée aux patients recevant des traitements associés susceptibles d'augmenter le risque d'ulcération ou d'hémorragie, comme les corticoïdes administrés par voie orale, les anticoagulants oraux tels que la warfarine, les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) et les antiagrégants plaquettaires comme l'acide acétylsalicylique (voir rubrique 4.5). En cas d'apparition d'hémorragie ou d'ulcération survenant chez un patient recevant CHRONO-INDOCID 75 mg, gélule, le traitement doit être arrêté. Les AINS doivent être administrés avec prudence et sous étroite surveillance chez les malades présentant des antécédents de maladies gastro-intestinales (recto-colite hémorragique, maladie de Crohn), en raison d'un risque d'aggravation de la pathologie (voir rubrique 4.8). ***Effets cardiovasculaires et cérébrovasculaires*** Une surveillance adéquate et des recommandations sont requises chez les patients présentant des antécédents d'hypertension et/ou d'insuffisance cardiaque légère à modérée, des cas de rétention hydrosodée et d'œdème ayant été rapportés en association au traitement par AINS. Des études cliniques et des données épidémiologiques suggèrent que l'utilisation de certains AINS (surtout lorsqu'ils sont utilisés à doses élevées et sur une longue durée) peut être associée à une légère augmentation du risque d'événements thrombotiques artériels (par exemple, infarctus du myocarde ou accident vasculaire cérébral). Les données sont actuellement insuffisantes pour écarter cette augmentation du risque pour l'indométacine. Les patients présentant une hypertension non contrôlée, une insuffisance cardiaque congestive, une cardiopathie ischémique, une maladie artérielle périphérique, et/ou ayant un antécédent d'accident vasculaire cérébral (y compris l'accident ischémique transitoire) ne devront être traités par l'indométacine qu'après une évaluation attentive du rapport bénéfice/risque. Une attention similaire doit être portée avant toute initiation d'un traitement à long terme chez les patients présentant des facteurs de risques pour les pathologies

CHRONO-INDOCID 75mg, gélule RCP initial (24/03/2009)	CHRONO-INDOCID 75mg, gélule RCP actuel (20/09/2012)
	cardiovasculaires (comme une hypertension, une hyperlipidémie, un diabète ou une consommation tabagique). ***Effets cutanés*** Des réactions cutanées graves, dont certaines d'évolution fatale, incluant des dermatites exfoliatives, des syndromes de Stevens-Johnson et des syndromes de Lyell ont été très rarement rapportées lors de traitements par AINS (voir rubrique 4.8). L'incidence de ces effets indésirables semble plus importante en début de traitement, le délai d'apparition se situant, dans la majorité des cas, pendant le premier mois de traitement. CHRONO-INDOCID 75 mg, gélule devra être arrêté dès l'apparition d'un rash cutané, de lésions des muqueuses ou de tout autre signe d'hypersensibilité. ***Insuffisance rénale fonctionnelle*** Les AINS, en inhibant l'action vasodilatatrice des prostaglandines rénales, sont susceptibles de provoquer une insuffisance rénale fonctionnelle par diminution de la filtration glomérulaire. Cet effet indésirable est dose dépendant. En début de traitement ou après une augmentation de la posologie, une surveillance de la diurèse et de la fonction rénale est recommandée chez les patients présentant les facteurs de risque suivants: · sujets âgés, · médicaments associés tels que: IEC, sartans, diurétiques (voir rubrique 4.5), · hypovolémie quelle qu'en soit la cause, · insuffisance cardiaque, · insuffisance rénale chronique, · syndrome néphrotique, · néphropathie lupique, · cirrhose hépatique décompensée. ***Rétention hydro-sodée*** Rétention hydrosodée avec possibilité d'œdème, d'HTA ou de majoration d'HTA, d'aggravation d'insuffisance cardiaque. Une surveillance clinique est nécessaire, dès le début de traitement en cas d'HTA ou d'insuffisance cardiaque. Une diminution de l'effet des antihypertenseurs est possible (voir rubrique 4.5). ***Hyperkaliémie*** · Hyperkaliémie favorisée par le diabète ou un traitement concomitant par des médicaments hyperkaliémiants (voir rubrique 4.5). · Une surveillance régulière de la kaliémie doit être effectuée dans ces circonstances. **Précautions d'emploi** · La prescription d'indométacine n'est pas recommandée pour le traitement des affections rhumatologiques ou post-traumatiques spontanément régressives ou peu invalidantes. · L'indométacine sera administrée avec prudence et sous surveillance particulière chez les malades ayant des antécédents digestifs (ulcère gastro-duodénal, hernie hiatale, hémorragie digestive...); · En cas de troubles de l'hémostase, utiliser avec précaution l'indométacine, surveillance

CHRONO-INDOCID 75mg, gélule RCP initial (24/03/2009)	CHRONO-INDOCID 75mg, gélule RCP actuel (20/09/2012)
	biologique accrue; · Utiliser avec précaution en cas de troubles psychiques, d'épilepsie, de maladie de Parkinson, l'indométacine pourrait dans certains cas aggraver ces affections; · Lors d'un traitement prolongé, il est conseillé de faire des examens ophtalmologiques périodiques car des anomalies rétiniennes y compris de la macula et des dépôts cornéens ont été signalés, imposant l'arrêt du traitement. Une sensation de brouillard visuel est un symptôme d'alerte; · Une surveillance attentive de la fonction hépatique est nécessaire, notamment chez les patients porteurs d'anomalies des tests hépatiques, l'aggravation ou la persistance des modifications du bilan hépatique imposent l'arrêt du traitement. · En cas de céphalées persistantes malgré la diminution des doses, arrêter le traitement; · Test à la dexaméthasone: des faux négatifs ont été rapportés chez des patients traités par indométacine. Les résultats de ces tests doivent donc être interprétés avec prudence chez ces patients. · L'indométacine, comme tout médicament inhibiteur de la synthèse des cyclooxygénases et des prostaglandines, peut altérer la fertilité. Son utilisation n'est pas recommandée chez les femmes qui souhaitent concevoir un enfant. · Ce médicament contient du lactose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp ou un syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose (maladies héréditaires rares). · Ce médicament existe sous d'autres dosages et autres formes pharmaceutiques qui peuvent être plus adaptés.
4.8. Effets indésirables • Effets gastro-intestinaux: ont été surtout rapportes des troubles gastro-intestinaux à type d'épigastralgies, souvent légères ou modérées, de nausées, de vomissements, diarrhées, constipation; rarement peuvent apparaître, des ulcérations isolées ou multiples du tube digestif parfois responsables de sténoses ou d'occlusions, des hémorragies gastro-intestinal es et/ou de perforations. Ces hémorragies digestives sont d'autant plus fréquentes que la posologie utilisée est élevée. Des travaux (par la méthode des hématies marquées au chrome 51) ont montré que les pertes sanguines digestives observées sont moindre sous indométacine à la posologie orale de 50 mg quatre fois par jour, que sous acide acétylsalicylique à la posologie orale de 600 mg quatre fois par jour. Exacerbation des douleurs abdominales chez les sujets préalablement atteints de colite ulcéreuse. • Réactions d'hypersensibilité : • dermatologique: rash cutané, urticaire, prurit, dermite exfoliatrice, angéite, érythème noueux, érythème polymorphe, syndrome de Stevens- Johnson, Syndrome de Lyell; exceptionnels cas de photosensibilisation, • respiratoire: asthme, détresse respiratoire aigüe, œdème pulmonaire,	**4.8. Effets indésirables** Des études cliniques et des données épidémiologiques suggèrent que l'utilisation de certains AINS (surtout lorsqu'ils sont utilisés à doses élevées et sur une longue durée) peut être associée à une légère augmentation du risque d'évènement thrombotique artériel (par exemple, infarctus du myocarde ou accident vasculaire cérébral) (voir rubrique 4.4). • Effets gastro-intestinaux: Les effets indésirables les plus fréquemment observés sont de nature gastro-intestinale. Des ulcères peptiques, perforations ou hémorragies gastro-intestinales, parfois fatales, peuvent survenir, en particulier chez le sujet âgé, (voir rubrique 4.4). Des nausées, vomissements, diarrhées, flatulences, constipation, dyspepsie, stomatite ulcérative, douleur abdominale, melæna, hématémèse, exacerbation d'une recto-colite ou d'une maladie de Crohn (voir rubrique 4.4) ont été rapportées à la suite de l'administration d'AINS. Moins fréquemment, des gastrites ont été observées. • Effets cardiovasculaires: Œdème, hypertension et insuffisance cardiaque ont été rapportés en association au traitement par AINS. Rarement ont été rapportés: élévation de la pression artérielle, tachycardie, douleur thoracique, arythmie, palpitations, hypotension, insuffisance cardiaque congestive.

CHRONO-INDOCID 75mg, gélule RCP initial (24/03/2009)	CHRONO-INDOCID 75mg, gélule RCP actuel (20/09/2012)
• générales: œdème de Quincke, choc anaphylactique. • Effets sur le système nerveux central: • le plus souvent céphalées, vertiges, asthénie, • peu fréquemment, confusion mentale, syncope, somnolence, insomnies, angoisse, convulsions, coma, neuropathie périphériques, mouvements involontaires, faiblesse musculaire, troubles psychiques avec délire, hallucinations, épisodes psychotiques. • plus rarement paresthésies, dysarthrie, aggravation d'épilepsie et de maladie de Parkinson. • Le plus souvent transitoires ou disparaissant après réduction de la posologie, ces manifestations nécessitent parfois l'arrêt du traitement. • Effets indésirables oculaires: • rares, à type de douleurs orbitaires et périorbitaires, diplopie, brouillard visuel pouvant révéler des anomalies rétiniennes (y compris de la macula) ou des dépôts cornéens. • Autres: • • alopécie, • des réactions rénales: protéinurie, élévation de la créatinine, syndrome néphrotique, néphrite interstitielle, insuffisance rénale parfois aigue et sévère, oligurie, hématurie. • survenue possible d'œdèmes périphériques légers, chez les patients dont la fonction cardiaque est compromise; • rarement, élévation de la pression artérielle, tachycardie, douleur thoracique, arythmie, palpitations, hypotension, insuffisance cardiaque congestive, • modifications des seins (augmentation du volume et de la sensibilité) ou gynécomastie, saignements vaginaux, • troubles de l'audition, surdité rarement, • flush, hypersudation, fièvre, épistaxis. • Quelques modifications biologiques ont pu être observées: • hématologiques: leucopénie, thrombocytopénie, aplasie médullaire, anémie par saignement ou anémie hémolytique; • rarement, agranulocytose et hypoplasie médullaire, • hépatiques: rarement, anomalies biologiques avec ictère et hépatites, quelques décès ont été rapportés. • 0métaboliques: hyperglycémie, glycosurie, hyperkaliémie.	• Réactions d'hypersensibilité: Respiratoire: asthme, détresse respiratoire aiguë, œdème pulmonaire. Générales: œdème de Quincke, choc anaphylactique. • Réactions cutanées: Très rarement des réactions bulleuses (comprenant le syndrome de Stevens-Jonhson et le syndrome de Lyell) ont été observées. Ont également été rapportées: rash cutané, urticaire, prurit, dermite exfoliatrice, angéite, érythème noueux. Des cas de photosensibilisation ont été exceptionnellement rapportés. • Effets rénaux: Rétention hydrosodée, hyperkaliémie (voir rubriques 4.4 et 4.5). Insuffisance rénale aigue (IRA) fonctionnelle chez les patients présentant des facteurs de risque (voir rubrique 4.4). Atteintes rénales organiques pouvant se traduire par une IRA: des cas isolés de néphrite intersticielle, de nécrose tubulaire aiguë, de syndrome néphrotique, de nécrose papillaire ont été rapportés. • Effets sur le système nerveux central: Le plus souvent céphalées, vertiges, asthénie. Peu fréquemment, confusion mentale, syncope, somnolence, insomnies, angoisse, convulsions, coma, neuropathie périphériques, mouvements involontaires, faiblesse musculaire, troubles psychiques avec délire, hallucinations, épisodes psychotiques. Plus rarement paresthésies, dysarthrie, aggravation d'épilepsie et de maladie de Parkinson. Le plus souvent transitoires ou disparaissant après réduction de la posologie, ces manifestations nécessitent parfois l'arrêt du traitement. • Effets indésirables oculaires: Rares, à type de douleurs orbitaires et péri-orbitaires, diplopie, brouillard visuel pouvant révéler des anomalies rétiniennes (y compris de la macula) ou des dépôts cornéens. • Autres: Alopécie. Modifications des seins (augmentation du volume et de la sensibilité) ou gynécomastie, saignements vaginaux. Troubles de l'audition, surdité rarement. Flush, hypersudation, fièvre, épistaxis. • Quelques modifications biologiques ont pu être observées: Hématologiques: leucopénie, thrombocytopénie, aplasie médullaire, anémie par saignement ou anémie hémolytique. Rarement, agranulocytose et hypoplasie médullaire. Hépatiques: rarement, anomalies biologiques avec ictère et hépatites, quelques décès ont été rapportés. Métaboliques: hyperglycémie, glycosurie, hyperkaliémie.