



ינואר 2021

משרד ראשי

רח' החרש 4
הוד השרון 45240
ת.ד. 10 ת"א 61000

Head Office

4 Haharash St.
Hod-Hasharon 45240
P.O.Box 10 Tel-Aviv 61000
Israel

Tel. +972-9-7626333
Fax. +972-9-7626300

רופא/ה, רוקח/ת נכבד/ה,

הנדון: עדכון עלון לצרכן ועלון לרופא של אינדוביס כמוסות

Indovis Capsules

אנו מבקשים להודיעכם כי העלונים לצרכן ולרופא של התכשיר שבנדון עודכנו. עדכון העלונים כולל החמרות.

ההתוויה המאושרת:

Non steroidal anti-inflammatory indicated for the active stages of rheumatoid arthritis, osteoarthritis, ankylosing spondylitis, degenerative joint disease of the hip, acute musculoskeletal disorders, low back pain.

הרכב וחוזק חומר פעיל:

INDOMETHACIN 25 MG

בפירוט שלהלן מובא המידע בו בוצעו שינויים מהותיים בלבד.
תוספת טקסט או טקסט בעל שינוי משמעותי מסומן בצבע. מחיקת טקסט מסומנת בקו חוצה.

העדכונים בעלון לרופא נעשו בסעיפים הבאים:

4.3 Contraindications

- Severe heart failure, hepatic failure and renal failure (See section 4.4).
- History of gastrointestinal bleeding or perforation, related to previous NSAIDs therapy.
- During the last trimester of pregnancy or lactation (See section 4.6) ~~Indovis should not be used during pregnancy or lactation~~

4.4 Special warnings and precautions for use

- Undesirable effects may be minimised by using the lowest effective dose for the shortest duration necessary to control symptoms (see section 4.2, and GI and cardiovascular risks below).
- The use of Indovis capsules with concomitant NSAIDs including cyclooxygenase-2-selective inhibitors, should be avoided (See section 4.5).
- Cardiovascular and cerebrovascular effects:
Appropriate monitoring and advice are required for patients with a history of hypertension and/or mild to moderate congestive heart failure as fluid retention and oedema have been reported in association with NSAID therapy.
Clinical trial and epidemiological data suggest that use of some NSAIDs (particularly at high doses and in long



term treatment) may be associated with a small increased risk of arterial thrombotic events (for example myocardial infarction or stroke). There are insufficient data to exclude such a risk for Indovis.

Patients with uncontrolled hypertension, congestive heart failure, established ischemic heart disease, peripheral arterial disease, and/or cerebrovascular disease should only be treated with Indovis after careful consideration. Similar consideration should be made before initiating longer-term treatment of patients with risk factors for cardiovascular disease (e.g. hypertension, hyperlipidaemia, diabetes mellitus, smoking).

- Indovis may mask the signs and symptoms of an infection. Indovis should be used with caution in patients with existing but controlled infection, so antibiotic therapy should be initiated promptly if an infection occurs during therapy with Indovis. It should be used with caution in patients with existing but controlled infection. Caution is advised with concomitant use of live vaccines
- Patients should be carefully observed to detect any unusual manifestations of drug sensitivity.
- **SLE and mixed connective tissue disease:**
In patients with systemic lupus erythematosus (SLE) and mixed connective tissue disorders there may be an increased risk of aseptic meningitis (See section 4.8).
- **Impaired female fertility:**
The use of Indovis may impair female fertility and is not recommended in women attempting to conceive. In women who have difficulties conceiving or who are undergoing investigation of infertility, withdrawal of Indovis should be considered.
- Caution is required in post-operative patients as bleeding time is prolonged (but within normal range) in normal adults.
- Avoid concomitant use of two or more NSAIDs.
- **Dermatological:**
Serious skin reactions, some of them fatal, including exfoliative dermatitis, Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis have been reported very rarely in association with the use of NSAIDs (see section 4.8). Patients appear to be at highest risk for these reactions early in the course of therapy: the onset of the reaction occurring in the majority of cases within the first month of treatment. Indovis should be discontinued at the first appearance of skin rash, mucosal lesions or any other sign of hypersensitivity.
- **Excipient with known effect:**
Indovis Capsules contain lactose. Patients with rare hereditary problems of galactose intolerance, total lactase deficiency or glucosegalactose malabsorption should not take this medicine.

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

- **Antacids:** the bioavailability of indomethacin may be reduced by concomitant antacid therapy
- **Anticoagulants:** NSAIDs may enhance the effects of anti-coagulants, such as warfarin (See section 4.4).
- **Anti-diabetics:** The effect of sulphonylureas may be increased by NSAIDs.
- **Antidepressants (SSRI):** increased risk of bleeding (see section 4.4)
- **Diuretics:** NSAIDs may reduce the effect of diuretics and antihypertensive medicinal products. The risk of acute renal insufficiency, which is usually reversible, may be increased in some patients with compromised renal function (e.g. dehydrated patients or elderly patients) when angiotensin II receptor antagonists are combined with NSAIDs. Therefore, the combination should be administered with caution, especially in the elderly. Patients should be adequately hydrated and consideration should be given to monitoring of renal function after initiation of concomitant therapy, and periodically thereafter.
Indovis may reduce the diuretic and antihypertensive effect of thiazides and furosemide in some patients. Indovis may cause blocking of the furosemide- induced increase in plasma rennin activity. Diuretics can increase the risk of nephrotoxicity of NSAIDs.
Therefore, when Indovis and diuretics are used concomitantly, the patient should be observed closely to determine if the desired effect of the diuretic is obtained.



~~Indovis reduces basal plasma renin activity (PRA), as well as those elevations of PRA induced by frusemide administration, or salt or volume depletion. These facts should be considered when evaluating plasma renin activity in hypertensive patients.~~

~~It has been reported that the addition of triamterene to a maintenance schedule of Indovis resulted in reversible acute renal failure in two of four healthy volunteers. Indovis and triamterene should not be administered together.~~

~~Indovis and potassium-sparing diuretics each may be associated with increased plasma potassium levels. The potential effects of Indovis and potassium-sparing diuretics on potassium kinetics and renal function should be considered when these agents are administered concurrently.~~

~~Most of the above effects concerning diuretics have been attributed, at least in part, to mechanisms involving inhibition of prostaglandin synthesis by Indovis.~~

- **Anti-platelet agents:** increased risk of gastrointestinal bleeding. Indovis can inhibit platelet aggregation, an effect which disappears within 24 hours of discontinuation; the bleeding time may be prolonged and this effect may be exaggerated in patients with an underlying haemostatic defect (see section 4.4).
- **Antipsychotics:** increased drowsiness with Indovis and haloperidol.
- **Antivirals:** Increased risk of haematological toxicity when NSAIDs are given with zidovudine. There is evidence of an increased risk of haemarthroses and haematoma in HIV (+) haemophiliacs receiving concurrent treatment with zidovudine and ibuprofen.
Risk of Indovis toxicity with ritonavir, avoid concomitant use.
- **Cardiac glycosides:** NSAIDs may exacerbate cardiac failure, reduce GFR and increase plasma glycoside levels
~~Digoxin: Indovis given concomitantly with digoxin has been reported to increase the serum concentration and prolong the half life of digoxin. Therefore, when Indovis and digoxin are used concomitantly, serum digoxin levels should be closely monitored.~~
- **Desmopressin:** effect potentiated by Indovis.
- **Muscle Relaxants:** increased risk of baclofen toxicity due to reduced rate of excretion.
- **Pentoxifylline:** possible increased risk of bleeding when taken with NSAIDs
- **Tacrolimus:** Possible increased risk of nephrotoxicity when NSAIDs are given with tacrolimus.
- **Tiludronic acid:** the bioavailability of tiludronic acid is increased by Indovis.
- **Triamterene:** Indovis and triamterene should not be administered together since reversible renal failure may be induced.
- **Laboratory tests:** false-negative results in the dexamethasone suppression test (DST) in patients being treated with Indovis have been reported. Thus, results of this test should be used with caution in these patients.
- ~~**Phenylpropanolamine:** hypertensive crises have been reported due to oral phenylpropanolamine alone and, rarely, to phenylpropanolamine given with Indovis. This additive effect is probably due partly to indomethacin's inhibition of prostaglandin synthesis. Caution should be exercised when Indovis and phenylpropanolamine are administered concomitantly.~~

4.6 Fertility, Pregnancy and lactation

Pregnancy

Data from epidemiological studies suggest an increased risk of miscarriage and of cardiac malformation after use of a prostaglandin synthesis inhibitor in early pregnancy. The absolute risk for cardiovascular malformation was increased from less than 1%, up to approximately 1.5 %. The risk is believed to increase with dose and duration of therapy. In animals, administration of a prostaglandin synthesis inhibitor has been shown to result in increased pre- and post-implantation loss and embryo-foetal lethality. In addition, increased incidences of various malformations, including cardiovascular, have been reported in animals given a prostaglandin synthesis inhibitor during the organogenetic period.

.....

the mother and the neonate, at the end of pregnancy, to:

...

□ inhibition of uterine contractions resulting in delayed or prolonged labour.

Consequently, Indovis is contraindicated during the third trimester of pregnancy. ~~Indovis should be used during the first two trimesters of pregnancy only if the potential benefit justifies the potential risk to the foetus.~~

4.7 Effects on ability to drive and use machines

..... fatigue.....



4.8 Undesirable effects

- Nervous system disorders:
Visual disturbances, optic neuritis,
Other CNS effects include reports of aseptic meningitis (especially in patients with existing autoimmune disorders, such as systemic lupus erythematosus or mixed connective tissue disease) with symptoms such as stiff neck, headache, nausea, vomiting, fever or disorientation (See section 4.4),, dysarthria,, cerebral oedema, nervousness
- Eye disorders:
Visual disturbances, .., optic neuritis macular disturbances
- Cardiac Disorders:
.... syncope and cardiac failure
- Gastrointestinal disorders
....dyspepsia,, melaena, haematemesis,
Pancreatitis has been reported very rarely
- Hepato-biliary disorders:
Cholestasis, Abnormal liver function,
- Skin and subcutaneous tissue disorders:
.... exacerbation of psoriasis
- Musculo-skeletal, connective tissue and bone disorders:
Muscle weakness and acceleration of cartilage degeneration.
- Renal and urinary disorders:
Haematuria, nephrotoxicity, proteinuria....

4.9 Overdose

- a) Symptoms
...., epigastric pain, gastrointestinal bleeding, rarely diarrhoea, ..., excitation, coma, drowsiness, ..., tinnitus, fainting,, abdominal pain, anorexia, restlessness and agitation. In cases of significant poisoning acute renal failure and liver damage are possible.
~~mental confusion, disorientation, or lethargy. There have been reports of paraesthesia, numbness, and convulsions.~~

5. Pharmacological properties בסעיף המידע בעלון לצרכן

העדכונים בעלון לצרכן נעשו בסעיפים הבאים:

2. לפני השימוש בתרופה:

X אין להשתמש בתרופה אם:

- הנך רגיש לאספירין, איבופרופן או תרופות אחרות מקבוצת נוגדי דלקת שאינם סטרואידים או שפיתחת תסמינים של אסטמה (צפצופים), נזלת, נפיחות של הפנים, השפתיים, הלשון או הגרון או פריחה עם תלמים מוגבהים בלתי סדירים בגוון חיוור או אדום וגרד עז בנטילת תרופות אלה.
- הנך ב-3 החודשים האחרונים להריון או הנך מניקה.
- הנך נוטל תרופות אחרות ממשפחת נוגדי דלקת שאינם סטרואידים (כגון: נפרוקסן) לרבות מעכבי COX 2 (כגון: סלקוקסיב).
- הנך סובל מבצקת אנגייונירוטית (נפיחות של הפנים, השפתיים, הלשון או הגרון).
- הנך סובל או סבלת בעבר משני אירועים או יותר של כיב בקיבה או במעי הדק או דימום בקיבה או במעיים. התסמינים יכולים לכלול הקאות דמויות משקע קפה, צואה שחורה ודם בצואה.
- יש לך בעיות חמורות בכבד, בכליות או בלב.
- ...



! אזהרות מיוחדות הנוגעות לשימוש בתרופה

• לפני השימוש באינדוביס כמוסות, ספר לרופא אם:

- יש לך בעיות בלב, היה לך שבץ או שיש לך גורמי סיכון למצבים אלה (כגון: יתר לחץ דם, סוכרת, כולסטרול גבוה או אם אתה מעשן).
- הנך מבוגר, יש לך דלקת כיבית של המעי הגס או מחלת קרוהן, היות ואלה מגבירים את הסיכון לבעיות בקיבה (כגון: כיבים או דימום).
- יש או היו לך בעיות בכבד, בלב או בכליות שעלולות לגרום לאגירת נוזלים.
- יש לך אסטמה, הפרעה פסיכיאטרית, אפילפסיה או פרקינסון (רעד, צפידות, דשדוש).
- יש לך בעיות בקרישת הדם או שאתה נוטל תרופות לטיפול בקרישות יתר.
- יש לך זיהום או שהנך מקבל טיפול נגד זיהום או טיפול בחיסון חי.
- יש לך מחלת רקמת חיבור, לרבות זאבת אדמנתית מערכתית, שעלולה לגרום לכאבי פרקים, לפריחה ולחום.
- את מנסה להרות או נמצאת בברור בעיות פוריות. אינדומטאצין עלול להקשות על כניסה להריון. יש לידע את הרופא אם את מתכננת הריון או אם את מתקשה להיכנס להריון.
- אתה נוטל תרופות רעילות לכליות כגון: ציספלטין או ונקומיצין.
- יש לך זיהום או אלח דם.
- יש לך ירידה בכמות הנוזל החוץ תאי.
- יש לך מחלת עורקים פריפריאליים (בעיה בזרימת הדם ברגליים).

• בגיל מבוגר או במקרים של היסטוריה של כיב קיבה, הסיכון לתופעות לוואי, בעיקר בקיבה, הוא גבוה יותר. לכן, הרופא ימליץ על שימוש במינון הנמוך ביותר שישפיק הקלה. אם אתה חווה תסמינים כלשהם בקיבה, יש לידע את הרופא.

- נטילת משככי כאבים לכאבי ראש לעיתים קרובות או לאורך זמן עלולה לגרום להחרפתם.
- אם הנך סובל משגרונן, הרופא יכול לשלוח אותך לבדיקת עיניים בזמן הטיפול באינדוביס כמוסות. יש להתייעץ עם הרופא במידע והנך שם לב לשינוי כלשהו בראייה שלך.
- עליך לדווח לרופא אם הנך מרגיש שינוי בראייה שלך.

אינטראקציות / תגובות בין תרופתיות

- תרופות אחרות לכאבים ולנפיחות לרבות נוגדי דלקת שאינם סטרואידים, אספירין, נפרוקסן או מעכבי COX 2 (כגון: סלקוקסיב) או דיפלוניזל (לכאבים ודלקת).
-
- תרופות נגד קרישת דם או תרופות לטיפול במחלות לב כגון: קפטופריל וליזינופריל (מעכבי ACE), דוקזוסין ופראזוסין (חסמי אלפא), אטנולול ופרופרנולול (חסמי בטא), קנדסרטן ולוסרטן, הידראלאזין, ניפדיפין, פנטוקסיפילין או דיגוקסין.
- מדללי דם כגון: קומרינים, הפרין, פנינדיין וורפארין.
- מתטרקסט (לטיפול בעיקר במחלות ממאירות, ספחת ודלקת מפרקים שגרונית) וציקלופוספמיד.
- מעכבי קליטה חוזרת ברניים של סרטונין (SSRI) לטיפול בדיכאון.
- פניטואין (לטיפול באפילפסיה).
- דיאזפם (לחרדה, קשיי שינה, גמילה מאלכוהול, פרוכוסים ועוויתות שרירים).
- מטפורמין או סולפוניל-אוראה כגון: גליקלאזיד לסוכרת.
- ציקלופורין או טקרוזימוס או מורמונאב-CD3 למניעת דחיית השתלות.
- הלופרידול (תרופה אנטי פסיכוטית) או ליתיום לטיפול בהפרעה מנטלית.
- זאלסיטאבין, ריטונאביר או זידובדין לטיפול בזיהומים ויראליים.
- גליקוזידים לבביים כגון דיגוקסין (לאי ספיקת לב והפרעות קצב לב).
- פנטוקסיפילין (למחלת כלי דם וכיבים ברגליים).
- סותרי חומצה (להקלה על צרבת).
- בקלופן, מרפה שרירים.
- דסמופרסין להרטבת לילה.
- חומצה טילודרונית לטיפול במחלות עצם.
- מתטרקסט
- פנילפרופנונלאמין

! הריון, הנקה ופוריות

אין ליטול אינדוביס ב-3 החודשים האחרונים להריון. ניתן ליטול אינדוביס ב-6 חודשי ההריון הראשונים ובהנקה תחת פיקוח רפואי בלבד.

3. כיצד תשתמש בתרופה?

יש לבלוע את התרופה בשלמותה עם הרבה מים אוכל, חלב או סוטר חומצה (טיפול בצרבת).
אם נטלת בטעות מינון גבוה יותר, ייתכנו תופעות של מינון יתר: בחילה, הקאות, כאב ראש, כאב בטן ודימום בקיבה, שלשול, סחרחורת, נמנום, עילפון, חוסר התמצאות, עוררות, תרדמת, רדימות, פרוכוסים, צלצולים או מזמומים באוזניים, כשל כלייתי, נזק כבדי.

4. תופעות לוואי:

יש להפסיק את השימוש בתרופה ולפנות מיד לרופא או לבית חולים במקרה של:

- דלקת אספטית של קרום המוח שיכולה לגרום לקשיין צווארי, לכאב ראש, להקאות, לבחילות, לחום, לחוסר התמצאות במיוחד במטופלים עם מחלה אוטו אימונית כגון: זאבת אדמנתית מערכתית או מחלת רקמת חיבור מעורבת.
- דלקת, נזק לכליות או כשל כלייתי.
- סוכר, חלבון או דם בשתן.
- שינוי בתפקודי כבד.



- דלקת בכבד שעלולה לגרום לאובדן תיאבון, אי נוחות בטנית, שתן כהה והצהבת העור ולזבן העין (צהבת).
- שינוי ברמת סוגים שונים של תאי דם שעלול לגרום לדימום, לפציעות, לחום, לזיהומים תכופים ולכאבי גרון. יש לידע את הרופא שיייתכן שיפנה אותך לביצוע בדיקות דם.
- דימום מהאף, קרישת דם בגוף, הפרעות בספירת דם, ירידה בייצור תאי דם על ידי מח העצם.
- צלזולים באוזניים, הפרעות שמיעה לרבות חרשות במקרים נדירים.
- דלקת בעצב הראיה שעלולה לגרום לאובדן ראייה פתאומי או לכאב בתנועת העין.
- דלקת לבלב שעלולה לגרום לכאב חמור בבטן ובגב.
- דימום נרתיקי.
- שלפוחיות אדומות, קשקשיות או מתקלפות בעור, כגון: פריחה חמורה הכוללת אדמומיות, התקלפות ונפיחות של העור המזכירות כוויות קשות (toxic epidermal necrolysis), טלאים אדומים עגולים בלתי סדירים על עור הידיים והזרועות (erythema multiforme), פריחה חמורה בעור עם סומק, חום, שלפוחיות או כיבים (Stevens Johnson syndrome).

תופעות לוואי נוספות:

.....

השפעה על המוח ומערכת העצבים המרכזית:

- חוסר התמצאות, חוסר מודעות עצמית.
- עצבנות, חוסר מודעות עצמית.
- החרפה של אפילפסיה או של מחלת פרקינסון.
- הרגשת מחלה, תחושת טרום עילפון, אבדן הכרה, הצטברות נוזל במוח,

השפעה על העיניים:

-
- משקע בחלק הקדמי של העין (קרנית), הפרעות בחלק האחורי של העין (רשתית).

השפעה על הקיבה והמעיים:

-
- התפתחות או החמרת דלקת כיבית של המעי הגס או מחלת קרוהן.

השפעה על העור:

- החמרה של פסוריאזיס.
- נשירת שיער,
- גרד, פריחה.
- גושים אדומים רגישים מתחת לעור.
- רגישות לאור (לרבות מיטות שיזוף).

השפעה על השרירים והעצמות:

- שחיקת סחוסים מוגברת.

העלונים המעודכנים נשלחו לפרסום במאגר התרופות שבאתר משרד הבריאות <http://www.health.gov.il>. ניתן לקבלם מודפסים על ידי פניה לחברת כצט בע"מ, רח' החרש 4 הוד השרון, 09-7626323

בברכה,
אלון אופיר
רוקח ממונה
כצט תעשיות כימיות בע"מ