

אוגוסט 2023

## IBUFEN® 400, Caplets

צוות רפואי נכבד,

חברת דקסל בע"מ מבקשת להודיעכם על עדכון בעלונים לרופא ולצרכן של התכשיר איבופן 400

בהודעה זו מפורטים העדכונים המהווים החמרה במידע הבטיחותי בלבד. למידע מלא, יש לעיין בעלונים.

העלונים לרופא ולצרכן נשלחו לפרסום במאגר התרופות שבאתר משרד הבריאות וניתן לקבלם מודפסים ע"י פנייה לבעל הרישום: דקסל בע"מ, רח' דקסל 1, אור עקיבא 3060000, ישראל, טל': 04-6364000.

### הרכב התכשיר:

Each caplet contains Ibuprofen 400 mg

### ההתוויות המאושרות:

For the relief of mild to moderate pain such as headache, toothache, primary dysmenorrhea, backache, muscular pain.

Anti-inflammatory and relieves pain in rheumatoid arthritis and osteoarthritis.

For the treatment of pain associated with migraine

העלון לרופא עודכן באוגוסט 2023. להלן העדכונים המהווים החמרה במידע הבטיחותי (מסומנים באדום):

[...]

### 4.3 Contraindications

- Known hypersensitivity to the active substance, ibuprofen, or to any of the constituents listed in section 6.1, acetylsalicylic acid (aspirin) or other NSAIDs.
- History of gastrointestinal bleeding or perforation related to previous NSAIDs therapy.
- Active or history of recurrent peptic ulcer/haemorrhage (two or more distinct episodes of proven ulceration or bleeding **or other gastrointestinal disorders**).
- Patients who have previously shown hypersensitivity reactions (e.g. **bronchospasm**, asthma, rhinitis, angioedema or urticaria) in response to **ibuprofen**, acetylsalicylic acid (aspirin) or other anti-inflammatory drugs (NSAIDs).
- Use in children under 12 years of age.
- Patients with severe hepatic failure, severe renal failure.
- Severe heart failure (NYHA Class IV).
- During the third trimester of pregnancy.

### 4.4 Special warnings and precautions for use

**Masking of symptoms of underlying infections:**

Ibuprofen can mask symptoms of infection, which may lead to delayed initiation of appropriate treatment and thereby worsening the outcome of the infection. This has been observed in bacterial community acquired pneumonia and bacterial complications to varicella. When Ibuprofen is administered for fever or pain relief in relation to infection, monitoring of infection is advised. In non-hospital settings, the patient should consult a doctor if symptoms persist or worsen.

Undesirable effects may be minimised by using the lowest effective dose for the shortest duration necessary to relieve symptoms.

If symptoms persist for more than 3 days, patients should be advised to consult their doctor.

Elderly: The elderly have an increased frequency of adverse reactions to NSAIDs especially gastrointestinal bleeding and perforation which may be fatal.

Prolonged use of NSAIDs in the elderly is not recommended. Where prolonged therapy is required, patients should be reviewed regularly.

[...]

**Renal:** Caution is required in patients with renal impairment since renal function may deteriorate.

The dose should be as low as possible and renal function should be monitored.

[...]

**Gastrointestinal effects:** NSAIDs should be given with care to patients with a history of gastrointestinal disease (ulcerative colitis, Crohn's disease) as their condition may be exacerbated.

Gastrointestinal (GI) bleeding, ulceration or perforation, which can be fatal, has been reported with all NSAIDs at any time during treatment, with or without any warning symptoms or a previous history of serious GI events.

When GI bleeding or ulceration occurs in patients receiving Ibuprofen, the treatment should be withdrawn.

The risk of GI bleeding, ulceration or perforation is higher with increasing NSAID doses, in patients with a history of ulcers, particularly if complicated with haemorrhage or perforation, and in the elderly. These patients should commence treatment on the lowest dose available.

Combination therapy with protective agents (e.g. misoprostol or proton pump inhibitors) should be considered for these patients, and also for patients requiring concomitant low dose aspirin, or other drugs likely to increase gastrointestinal risk.

Patients with a history of GI toxicity, particularly when elderly, should report any unusual abdominal symptoms (especially GI bleeding) particularly in the initial stages of treatment.

Caution should be advised in patients receiving concomitant medications which could increase the risk of ulceration or bleeding, such as oral corticosteroids, anticoagulants such as warfarin, selective serotonin-reuptake inhibitors or anti-platelet agents such as aspirin.

[...]

**Blood effects:** As NSAIDs can interfere with platelet function, they should be used with caution in patients with idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP), intracranial haemorrhage and bleeding diathesis.

[...]

**Severe skin reactions:** Serious skin reactions, some of them fatal, including exfoliative dermatitis, Stevens-Johnson syndrome, and toxic epidermal necrolysis, have been reported rarely in association with the use of NSAIDs. 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. **Acute generalised exanthematous pustulosis (AGEP) has been reported in relation to ibuprofen-containing products.** Ibuprofen should be discontinued at the first appearance of signs and symptoms of severe skin reactions, such as skin rash, mucosal lesions, or any other sign of hypersensitivity.

Exceptionally, varicella can be at the origin of serious cutaneous and soft tissue infectious complications. It is advisable to avoid use of ibuprofen in cases of varicella.

[...]

Prolonged use of any type of painkiller for headaches can make them worse. If this situation is experienced or suspected, medical advice should be obtained and treatment should be discontinued.

The diagnosis of "Medication Overuse Headache" should be suspected in patients who have frequent or daily headaches despite (or because of) the regular use of headache medications.

[...]

#### **4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction**

[...]

**Ibuprofen (like other NSAIDs) should be used with caution in combination with:**

**Anticoagulants:** NSAIDs may enhance the effects of anti-coagulants, such as warfarin. **It is considered unsafe to take NSAIDs in combination with warfarin or heparin unless under direct medical supervision.**

[...]

**Aminoglycosides:** reduction in renal function in susceptible individuals, decreased elimination of aminoglycoside and increased plasma concentrations.

[...]

**Probenecid:** reduction in metabolism and elimination of NSAID and metabolites.

**Oral hypoglycaemic agents:** Inhibition of metabolism of sulfonylurea drugs, prolonged half-life and increase risk of hypoglycaemia.

#### 4.6 Fertility, pregnancy and lactation

##### Pregnancy:

[...]

Rarely, taking NSAIDs after the 20<sup>th</sup> week of pregnancy may cause impaired renal function of the foetus, which may cause low levels of amniotic fluid (oligohydramnios).

The effects were observed after days to weeks of treatment. However, in rare cases, low levels of amniotic fluid were observed already after 48 hours of taking NSAIDs. In most cases, oligohydramnios passed with the treatment discontinuation.

Using NSAIDs after the 20<sup>th</sup> week of pregnancy should be limited. If it was decided that the benefit outweighs the risk for the foetus and the treatment with the medicine is essential after the 20<sup>th</sup> week of pregnancy, the lowest effective dose should be used for the shortest possible period.

Referring the patient to ultrasound scan should be considered, in order to estimate the amount of amniotic fluid when the treatment with therapeutic dosage of these medicines exceeding 5 days and stopping the treatment if low levels of amniotic fluid is detected.

During the third trimester of pregnancy, all prostaglandin synthesis inhibitors may expose

- the foetus to:
  - cardiopulmonary toxicity (with premature closure of ductus arteriosus and pulmonary hypertension);
  - renal dysfunction, which may progress to renal failure with oligo-hydroamniosis;
- the mother and the neonate, at the end of pregnancy to:
  - possible prolongation of bleeding time, an anti-aggregating effect which may occur even at very low doses;
  - inhibition of uterine contractions resulting in delayed or prolonged labour.

Increased formation of oedema in the mother could occur.

[...]

## 4.8 Undesirable effects

[...]

Skin and Subcutaneous Tissue Disorders	Uncommon Very rare  Not known	skin rash Severe forms of skin reactions such as bullous reactions including Stevens-Johnson syndrome, erythema multiforme and toxic epidermal necrolysis can occur. <b>Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS syndrome)</b> <b>Acute generalised exanthematous pustulosis (AGEP)</b> <b>Photosensitivity reactions</b>
[...]		
Investigations	Very rare	Decreased haemoglobin levels, <b>urea renal clearance decreased</b>
Infections and infestations	Very rare	<b>Exacerbation of infections related inflammation (e.g. development of necrotizing fasciitis), in exceptional cases severe skin infections and soft-tissue complications may occur during a varicella infection.</b>

[...]

## 4.9 Overdose

In adults the dose response effect is less clear cut than in children where ingestion of more than 400mg/kg may cause symptoms. The half-life in overdose is 1.5-3 hours.

**Symptoms:** Most patients who have ingested clinically important amounts of NSAIDs will develop no more than nausea, vomiting, abdominal pain, or more rarely diarrhoea. Tinnitus, headache, **dizziness** and gastrointestinal bleeding are also possible. In more serious poisoning, toxicity is seen in the central nervous system, manifesting as drowsiness, **nystagmus, blurred vision**, occasionally excitation and disorientation or coma. Occasionally patients develop convulsions. In serious poisoning metabolic acidosis may occur and the prothrombin time/INR may be prolonged, probably due to interference with the actions of circulating clotting factors. Acute renal failure and **loss of consciousness, hypotension** and liver damage may occur. Exacerbation of asthma is possible in asthmatics. **A dose in excess of 200 mg/kg carries a risk of causing toxicity.**

**Management:** **No specific antidote is available.** Management should be symptomatic and supportive and include the maintenance of a clear airway and monitoring of

cardiac and vital signs until stable. Consider oral administration of activated charcoal if the patient presents within one hour of ingestion of a potentially toxic amount. If frequent or prolonged, convulsions should be treated with intravenous diazepam or lorazepam. Give bronchodilators for asthma.

[...]

**העלון לצרכן עודכן באוגוסט 2023. להלן העדכונים המהווים החמרה במידע הבטיחותי (מסומנים באדום):**

[...]

## **2. לפני השימוש בתרופה** **אין להשתמש בתרופה אם:**

- אתה רגיש (אלרגי) לחומר הפעיל (איבופרופן), או לכל אחד מהמרכיבים הנוספים אשר מכילה התרופה (ראה סעיף 6) או לאספירין או לתרופות אחרות ממשפחת נוגדי הדלקת שאינם סטרואידים (NSAIDs).
- סבלת מדימום או נקב במערכת העיכול בעקבות שימוש בתרופות ממשפחת ה-NSAIDs.
- אתה סובל או סבלת בעבר מכיב עיכולי חוזר (2 מקרים שונים או יותר של כיב עיכולי מוכח או דימום או הפרעות אחרות במערכת העיכול).
- חווית בעבר רגישות יתר (כגון עווית סימפונות, אסתמה, דלקת אף [ריניטיס], אנגיואדמה או סרפדת) בנטילת איבופרופן, אספירין או נוגד דלקת אחר (ממשפחת ה-NSAIDs).
- אתה מתחת לגיל 12 שנים.
- אתה סובל מאי ספיקת כבד חמורה או אי ספיקת כליות חמורה או אי ספיקת לב חמורה.
- את בשלושת החודשים האחרונים להיריון (ראי סעיף "היריון, הנקה ופוריות").

## **אזהרות מיוחדות הנוגעות לשימוש בתרופה:**

לפני הטיפול בתרופה, ספר לרופא אם:

[...]

- אתה סובל מפגיעת ראש, מדימום לא מוסבר או מעלייה בלחץ תוך גולגלתי.

[...]

- אתה מקבל טיפול תרופתי קבוע.
- מומלץ להימנע מהשימוש בתרופה זו במהלך פרק הזמן בו יש אבעבועות רוח (Varicella).
- אתה סובל מזיהום, כי איבופרופן עלול למסך סימנים של זיהומים כגון חום וכאב. לכן, ייתכן שתתפתח זיהום לעכב טיפול הולם בזיהום, דבר העלול להוביל לסיכון מוגבר לסיבוכים. דבר זה נצפה בדלקת ריאות הנגרמת על ידי חיידקים וזיהומי עור חיידקיים הקשורים לאבעבועות רוח. אם אתה נוטל תרופה זו בזמן שיש לך זיהום ותסמיני הזיהום שלך נמשכים או מחמירים, היוועץ ברופא ללא דיחוי.

[...]

## **תגובות בין תרופתיות:**

[...]

- קורטיקוסטרואידים (כגון פרדניזולון) כי זה עשוי לגרום לעלייה בסיכון לכיב ולדימום במערכת העיכול.

[...]

- תרופות היפוגליקמיות (תרופות הנלקחות דרך הפה לטיפול בסוכרת).
- אמינוגליקוזידים (אנטיביוטיקה).
- פרובנציד (לטיפול בשיגדון).

#### היריון, הנקה ופוריות:

- תרופה זו שייכת לקבוצת תרופות העלולה לפגוע בפוריות בנשים. מצב זה הפיך עם הפסקת השימוש בתרופה. ייתכן שהתרופה תשפיע על סיכויי הכניסה להיריון. אם את מתכננת להיכנס להיריון או אם נתקלת בקשיים להיכנס להיריון, היוועצי ברופא בטרם השימוש בתרופה.
  - לתרופה זו קיימת תופעת לוואי אפשרית של פגיעה כלייתית בעובר ומיעוט מי שפיר החל משבוע 20 להיריון. מומלץ להימנע משימוש בתרופות ממשפחת ה-NSAIDs החל משבוע 20 להיריון.
- [...]

### 3. כיצד תשתמש בתרופה?

- [...]
- אם נטלת בטעות מינון גבוה יותר או אם בטעות בלע ילד מן התרופה, פנה מיד לרופא או לחדר מיון של בית חולים, והבא אריזת התרופה איתך. התסמינים עלולים לכלול בחילה, כאב בטן, הקאה (עלולה להיות דמית), כאב ראש, צלצולים באוזניים, **בלבול ותנועות עיניים קופצניות**. במינונים גבוהים דווח על נמנום, **כאב בחזה, דפיקות לב חזקות**, אובדן הכרה, עוויתות (בעיקר אצל ילדים), **חולשה וסחרחורת, דם בשתן, תחושת קור בגוף ובעיות נשימה**.
- [...]

### 4. תופעות לוואי

- [...]
- יש להפסיק את השימוש ולפנות מיד לרופא בהופעת:**
- סימנים לדימום בקיבה או במעינים (הקאה דמית ו/או צואה שחורה)
  - תגובה עורית חמורה כגון: קילוף עור, לדוגמה תסמונת סטיבנס-ג'ונסון.
  - תגובה עורית חמורה הידועה כתסמונת DRESS (תסמונת התגובה התרופתית עם אאוזינופיליה ותסמינים מערכתיים). תסמיני DRESS כוללים: פריחה עורית, חום, נפיחות של בלוטות הלימפה ועלייה במספר האוזינופילים (סוג של תאי דם לבנים).
  - פריחה אדומה, עם קשקשים, ממושטת ועם בליטות מתחת לעור ושלפוחיות הממוקמות בעיקר בקפלי העור, מרכז הגוף והגפיים העליונות, המלווה בחום בתחילת הטיפול (פוסטולוזיס תפרחתית ממושטת חדה, AGEP). הפסק את השימוש בתרופה אם אתה מפתח תסמינים אלה ופנה מיד לקבלת טיפול רפואי.

#### **יש לפנות לרופא אם אתה סובל מ:**

- החמרה של דלקת כיבית (קוליטיס) ומחלת קרוהן.
- כיבים בקיבה.
- כאב גרון חמור המלווה בחום ותסמינים דמויי שפעת, עייפות קיצונית, דימום מהאף או מהעור, כיבים בפה.
- כאב ראש חמור, נוקשות בצוואר, בחילות, הקאות, חום, **בלבול**.
- תגובה אלרגית כגון צפצופים בלתי מוסברים, קוצר נשימה, התנפחות של הפנים, הלשון או הגרון, **מודעות לפעימות לב**, פריחה עורית או גרד (סרפדת).
- **אסתמה, החמרה של אסתמה או צפצופים**.
- הפרעות במערכת הדם, **נפיחות (בצקת), לחץ דם גבוה, אי ספיקת לב, טשטוש ראייה**.

- נטייה לחבורות או דימום (טרומבוציטופניה – מיעוט טסיות).
  - סיבוכים של זיהומים חמורים בעור וברקמות רכות במהלך אבעבועות רוח (Varicella).
  - העור נעשה רגיש לאור.
  - [...]
  - אם יש לך היסטוריה של מחלה אלרגית אתה עשוי לסבול מקוצר נשימה.
  - [...]
- קיימת עלייה בסיכון לדימום בקיבה, כיבים ונקב עם עלייה במינון תרופות ממשפחת NSAIDs בחולים בעלי היסטוריה של כיבים, ובאוכלוסייה מבוגרת. מומלץ להתחיל את הטיפול במינון הנמוך ביותר. יש להיוועץ ברופא לגבי הוספת תרופה המגינה על הקיבה.