REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Larofen Plus 200 mg/30 mg comprimate filmate

2. COMPOZIŢIA CALITATIVĂ ŞI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat conţine: ibuprofen 200 mg şi clorhidrat de pseudoefedrină 30 mg.

Excipient cu efect cunoscut: lactoză super tab spray-dried 108 mg.
Pentru lista tuturor excipienţilor, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat
Comprimate filmate, biconvexe, de culoare bleu, cu structură compactă și omogenă, aspect uniform și fără pete pe suprafață

4. DATE CLINICE

4.1. Indicaţii terapeutice

Larofen Plus este indicat pentru tratamentul simptomatic al răcelii comune sau gripei, precum: mialgii, artralgii, cefalee, febră, însoţite de congestie nazală (sinuzite, rinosinuzite).

4.2. Doze şi mod de administrare

Administrare orală.

Doze
Adulţi, adolescenţi şi copii cu vârsta peste 12 ani:
Doza iniţială recomandată este de 1-2 comprimate filmate. Dacă este necesar tratamentul se va continua cu 1 sau 2 comprimate filmate la 4-6 ore.
Doza maximă recomandată este de 6 comprimate filmate în 24 de ore (1200 mg ibuprofen).

Copii cu vârsta sub 12 ani:
Nu se administrează copiilor sub 12 ani şi greutatea sub 40 kg.

Vârstnici
Nu este necesară o scădere specifică a dozei, cu excepţia cazurilor în care funcţia renală sau hepatică sunt afectate. AINS trebuie administrate cu atenţie la pacienţii vârstnici care sunt mai predispuşi la evenimente adverse şi prezintă risc crescut de hemoragii gastro-intestinale, ulceraţii sau perforaţii (vezi pct. 4.4).

Insuficienţă renală
La pacienţii cu insuficienţă renală uşoară până la moderată nu este necesară reducerea dozei (pentru pacienţii cu insuficienţă renală severă, vezi pct. 4.3).

Insuficienţă hepatică
La pacienţii cu insuficienţă hepatică uşoară până la moderată nu este necesară reducerea dozei (pentru pacienţii cu insuficienţă hepatică severă, vezi pct. 4.3).

Mod de administrare
Se recomandă administrarea comprimatelor filmate împreună cu un pahar de apă; comprimatele filmate se înghit întregi. Administrarea împreună cu alimente îmbunătăţeşte tolerabilitatea medicamentului.

Dacă este necesar ca acest medicament să fie administrat mai mult de 3 zile pentru febră sau mai mult de 4 zile pentru calmarea durerilor sau dacă simptomele se agravează, pacientul trebuie avertizat să se adreseze unui medic pentru reevaluarea diagnosticului şi tratamentului.

De asemenea, pacientul trebuie avertizat să se adreseze medicului sau farmacistului pentru recomandări în cazul în care simptomele se reduc fie la inflamaţie/durere/febră, fie la congestia nazală.

Reacţiile adverse pot fi reduse la minim utilizând cea mai mică doză eficace, pentru cea mai scurtă durată necesară pentru controlul simptomatologiei (vezi pct. 4.4).

4.3. Contraindicaţii

- hipersensibilitate la substanțele active (ibuprofen și clorhidrat de pseudoefedrină), acid acetilsalicilic, alte antiinflamatoare nesteroidiene (AINS) sau la oricare dintre excipienţii enumeraţi la pct. 6.1;
- pacienţi cu antecedente de reacţii de hipersensibilitate (de exemplu, bronhospasm, astm bronşic, rinită, angioedem sau urticarie) asociate cu administrarea acidului acetilsalicilic sau a altor AINS;
- ulcer gastro-intestinal/hemoragie activă sau antecedente de ulcer gastro-intestinal/hemoragie recurente (două sau mai multe episoade distincte de ulceraţii sau hemoragii dovedite);
- antecedente de hemoragie sau perforaţie gastro-intestinală legate de tratamentul anterior cu AINS
- Pacienţi cu insuficienţă hepatică severă, insuficienţă renală severă, boală coronariană sau insuficienţă cardiacă severă (Clasa IV clasificarea NYHA) (vezi şi pct. 4.4);
- tulburări hematopoietice de etiologie neprecizată;
- hemoragie cerebrovasculară sau altă hemoragie activă;
- hipertensiune arterială severă sau necontrolată terapeutic;
- angină pectorală;
- diabet zaharat;
- feocromocitom;
- hipertiroidie;
- glaucom cu unghi închis;
- lupus eritematos sistemic;
- hiperplazie de prostată;
- epilepsie;
- administrare concomitentă cu inhibitori de monoaminooxidază (IMAO) sau în interval de două săptămâni de la întreruperea terapiei cu un IMAO;
- copii cu vârsta sub 12 ani şi greutatea sub 40 kg;
- ultimul trimestru de sarcină (vezi pct. 4.6).

4.4. Atenţionări şi precauţii speciale pentru utilizare

Reacţiile adverse pot fi reduse la minim utilizând cea mai mică doză eficace, pentru cea mai scurtă durată necesară pentru controlul simptomatologiei (vezi pct 4.2 şi riscurile gastro-intestinale şi cardiovasculare prezentate mai jos).

Utilizarea de ibuprofen concomitent cu AINS, incluzând inhibitori selectivi de 2-ciclooxigenază, trebuie evitată.
Pacienţii trataţi cu AINS pe termen lung trebuie investigaţi medical regulat în vederea monitorizării evenimentelor adverse.
Ibuprofen trebuie administrat numai după o evaluare strictă a raportului beneficiu/risc în următoarele

situaţii:
- lupus eritematos sistemic (LES) şi boala mixtă a ţesutului conjunctiv - risc crescut de meningită aseptică (vezi pct. 4.8);
- tulburare congenitală de metabolizare a porfirinei (de exemplu, porfirie acută intermitentă);
- alcoolism;
- obstrucţie piloro-duodenală;
- primul şi al doilea trimestru de sarcină;
- alăptare.

Se va acorda o atenţie deosebită în următoarele cazuri:
- tulburări gastro-intestinale şi boală intestinală inflamatorie cronică (rectocolită ulcerohemoragică, boală Crohn) (vezi pct. 4.8);
- insuficienţă cardiacă şi hipertensiune arterială;
- afectare renală (vezi pct. 4.3 şi 4.8);
- disfuncţie hepatică (vezi pct. 4.3 şi 4.8);
- tulburări de hematopoieză;
- deficite de coagulare a sângelui;
- bronhospasmul, urticaria sau edemul angioneurotic se pot accentua la pacienţii cu episod acut sau antecedente de: alergie, febra fânului, rinită cronică, sinuzită, polipi nazali şi vegetaţii adenoide, boală respiratorie obstructivă cronică, astm bronşic, sau alte afecţiuni alergice;
- imediat după intervenţii chirurgicale majore.
Ibuprofen poate masca semnele sau simptomele unei infecţii (febră, durere şi edem).

Hemoragie, ulceraţie şi perforaţie gastro-intestinală
Hemoragia, ulceraţia sau perforaţia gastro-intestinală, care poate fi letală, a fost raportată pentru toate AINS şi în orice moment al tratamentului, cu sau fără simptome de alarmare sau antecedente de evenimente gastro-intestinale grave.
Riscul de hemoragie, ulceraţie sau perforaţie gastro-intestinală este mai mare odată cu creşterea dozelor de AINS, la pacienţii cu antecedente de ulcer, în special dacă a fost complicat cu hemoragie sau perforaţie (vezi pct. 4.3) şi la vârstnici, cu greutate corporală mică, cei care consumă băuturi alcoolice. La aceşti pacienţi, tratamentul trebuie iniţiat cu cea mai mică doză disponibilă.
La aceşti pacienţi şi de asemenea, la pacienţii care necesită administrarea concomitentă de doze mici de acid acetilsalicilic sau alte medicamente care pot creşte riscul de afecţiuni gastro-intestinale, trebuie luată în considerare terapia asociată cu protectoare gastrice (de exemplu, misoprostol sau inhibitori de pompă de protoni) (vezi mai jos şi pct. 4.5).
Pacienţii cu antecedente de tulburări gastro-intestinale, în special vârstnicii, trebuie să raporteze orice simptome abdominale neobişnuite (în special hemoragia gastro-intestinală), mai ales în stadiile iniţiale ale tratamentului.
Se recomandă precauţie la pacienţii cărora li se administrează tratament concomitent cu medicamente care pot creşte riscul de ulceraţie sau hemoragie, cum sunt corticosteroizii orali, anticoagulantele de tipul warfarinei sau heparinei, inhibitorii selectivi ai recaptării serotoninei sau medicamentele antiagregante antiplachetare, cum este acidul acetilsalicilic (vezi pct. 4.5).
Când apare hemoragia sau ulceraţia gastro-intestinală la pacienţii aflaţi în tratament cu ibuprofen, tratamentul trebuie întrerupt.
AINS trebuie administrate cu precauţie la pacienţii cu antecedente de afecţiuni gastro-intestinale (rectocolită ulcerohemoragică, boală Crohn), deoarece pot determina agravarea acestor afecţiuni (vezi pct. 4.8).

Copii şi adolescenţi
Există risc de apariţie a insuficienţei renale la copiii şi adolescenţii care suferă de deshidratare.

Vârstnici
Vârstnicii prezintă o frecvenţă crescută de apariţie a reacţiilor adverse la AINS, în special hemoragie şi perforaţie gastro-intestinală, care pot fi letale (vezi pct. 4.2).

Efecte cardiovasculare şi cerebrovasculare
Studiile clinice sugerează că utilizarea ibuprofenului, în special în doze mari (2400 mg pe zi) poate fi asociată cu o uşoară creştere a riscului de apariţie a unor evenimente trombotice arteriale (de exemplu infarct miocardic sau accident vascular cerebral). În general, studiile epidemiologice nu sugerează că administrarea de doze mici de ibuprofen (de exemplu ≤ 1200 mg pe zi) este asociată cu un risc crescut de evenimente trombotice arteriale.
La pacienţii cu hipertensiune arterială necontrolată terapeutic, insuficienţă cardiacă congestivă (clasele II-III clasificarea NYHA), boală cardiacă ischemică stabilizată terapeutic, boală arterială periferică şi/sau boală vasculară cerebrală, tratamentul cu ibuprofen trebuie instituit numai după o atentă analiză şi trebuie evitată utilizarea de doze mari (2400 mg pe zi).
De asemenea, înainte de iniţierea tratamentului de lungă durată la pacienţii cu factori de risc pentru evenimente cardiovasculare (de exemplu, hipertensiune arterială, hiperlipidemie, diabet zaharat, fumători), trebuie efectuată o analiză atentă, în special dacă sunt necesare doze mari de ibuprofen (2400 mg pe zi).

Reacţii cutanate
Reacţii cutanate grave, unele dintre ele letale, incluzând dermatita exfoliativă, sindromul Stevens Johnson şi necroliza epidermică toxică, au fost raportate, foarte rar, în asociere cu utilizarea de AINS (vezi pct. 4.8). Se pare că pacienţii prezintă un risc mai mare de apariţie a acestor reacţii, în faza iniţială a terapiei, debutul reacţiei apărând în majoritatea cazurilor în decursul primei luni de tratament.

Cu frecvență necunoscută au fost raportate reacții induse de medicament cu eozinofilie și simptome sistemice (sindrom DRESS). Sindromul DRESS se manifestă inițial sub forma unor simptome asemănătoare gripei, cu erupții pe pielea de la nivelul feței, care se extind ulterior, temperatură mare, noduli limfatici măriți, valori mari ale enzimelor hepatice observate la analizele de sânge și o creștere a numărului unui tip de globule albe (eozinofilie);

Reacții cutanate severe precum pustuloza exentematică generalizată acută (PEGA) au fost raportate, cu frecvență necunoscută, asociat cu utilizarea medicamentelor care conțin pseudoefedrină. Această erupție cutanată pustulară poate să apară în primele 2 zile de tratament, cu febră și numeroase pustule, în cea mai mare parte non-foliculare, pe un eritem edematos larg răspândit, și în principal localizate pe pliurile pielii, pe trunchi și pe membrele superioare.
Tratamentul cu Larofen Plus trebuie întrerupt la primele semne de erupţii cutanate tranzitorii, leziuni ale mucoaselor sau a oricărui semn de hipersensibilitate. Pacienții trebuie atent monitorizați și se vor aplica măsurile terapeutice necesare.

În cazuri excepţionale, *varicela* se poate afla la originea unor complicaţii ale infecţilor grave cutanate sau ale ţesutului subcutanat. Până în prezent, nu poate fi eliminat rolul AINS în agravarea acestor simptome. Astfel, este recomandată evitarea utilizării Larofen Plus în cazul varicelei.

Efect renal
Ibuprofen poate determina retenţie de sodiu, potasiu şi lichide la pacienţii care nu au suferit anterior de tulburări renale datorate efectului acestui medicament asupra perfuziei renale. La pacienţii predispuşi, acesta poate determina edeme sau poate conduce chiar la insuficienţă cardiacă sau hipertensiune arterială.
Similar altor AINS, administrarea de lungă durată a ibuprofenului la animale a determinat necroză papilară renală şi alte modificări renale patologice. La om, au fost raportate cazuri de nefrită interstiţială acută cu hematurie, proteinurie şi, episodic, sindrom nefrotic. De asemenea, s-au observat cazuri de toxicitate renală la pacienţii la care prostaglandinele joacă un rol compensator în menţinerea perfuziei renale. La aceşti pacienţi, administrarea de AINS poate determina o reducere dependentă de doză a formării prostaglandinelor şi, secundar, a fluxului sanguin renal care poate precipita decompensarea renală manifestă. Pacienţii cu riscul cel mai mare pentru această reacţie sunt cei cu disfuncţie renală, insuficienţă cardiacă, disfuncţie hepatică, cei care iau diuretice şi inhibitori ai ECA şi vârstnicii. La aceşti pacienţi funcţia renală trebuie monitorizată periodic, deoarece se poate deteriora după tratamentul cu orice AINS. Întreruperea tratamentului cu AINS este, în general, urmată de revenirea la starea anterioară tratamentului.

Alte precauţii
Bronhospasmul, urticaria sau edemul angioneurotic se pot accentua la pacienţii cu sau care au avut în antecedente astm bronşic, rinită cronică, sinuzită, polipi nazali, vegetaţii adenoide sau afecţiuni alergice. Ibuprofen poate masca semnele sau simptomele unei infecţii (febră, durere şi edem).
În tratamentul de lungă durată, la utilizarea de doze mari de analgezice, poate să apară cefaleea care nu trebuie tratată prin creşterea dozelor din acest medicament.
În general, administrarea de rutină a analgezicelor, în special a asocierilor de mai multe substanţe analgezice diferite, poate determina leziuni renale permanente şi risc de insuficienţă renală (nefropatie determinată de analgezice). Acest risc poate creşte în condiţii de solicitare fizică, asociată cu pierderea sărurilor şi deshidratare.
Administrarea trebuie făcută cu precauţie în cazul afectării renale uşoare sau moderate (în special în cazul asocierii cu afecţiuni cardiovasculare).
Pe durata tratamentului cu ibuprofen, anumite cazuri cu simptome de meningită aseptică, cum sunt redoare de ceafă, cefalee, greaţă, vărsături, febră sau dezorientare, au fost observate la pacienţii cu tulburări autoimune existente (cum sunt lupusul eritematos sistemic, boala mixtă a ţesutului conjunctiv).
Ibuprofen poate inhiba temporar agregarea plachetară şi prelungi timpul de sângerare. Prin urmare, pacienţii cu deficite de coagulare sau cei aflaţi sub terapie cu anticoagulante trebuie atent monitorizaţi.
În cazul tratamentului de lungă durată cu ibuprofen, este necesară monitorizarea periodică a funcţiei hepatice şi a hemogramei, în special la pacienţii cu risc mare.
Consumul de alcool etilic trebuie evitat întrucât acesta poate accentua reacţiile adverse ale AINS, în special dacă acestea afectează tractul gastro-intestinal sau sistemul nervos central.
Pacienţii trataţi cu ibuprofen trebuie să raporteze medicului curant semnele sau simptomele de ulceraţie sau hemoragie gastro-intestinală, tulburările de vedere sau alte simptome oculare, erupţia cutanată tranzitorie, creşterea în greutate sau edemul.
Datorită pseudoefedrinei din compoziţia sa, medicamentul trebuie utilizat cu precauţie la pacienţii care suferă de hipertensiune arterială uşoară sau moderată, afecţiuni cardiace, tensiune intraoculară crescută.
Este necesară prudenţă în cazul pacienţilor trataţi simultan cu simpatomimetice de tipul derivaţilor de ergotamină, antidepresive triciclice, unii ISRS (inhibitori selectivi ai recaptării serotoninei) şi medicamente cu efect supresor asupra activităţii SNC.

Afectarea fertilităţii la femei
Există anumite dovezi conform cărora medicamentele care inhibă sinteza de ciclooxigenază / prostaglandine pot afecta fertilitatea la femei, prin efectul pe care îl au asupra ovulaţiei. Acest efect este reversibil la întreruperea tratamentului (vezi pct. 4.6).

Sportivi
Acest medicament conţine o substanţă activă care poate determina pozitivarea testelor antidoping.

Larofen Plus conţine lactoză. Pacienţii cu afecţiuni ereditare rare de intoleranţă la galactoză, deficit total de lactază sau sindrom de malabsorbţie la glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

4.5. Interacţiuni cu alte medicamente şi alte forme de interacţiune

Pentru ibuprofen

Utilizarea concomitentă de ibuprofen cu următoarele substanţe trebuie evitată:

Acid acetilsalicilic:
În general, administrarea concomitentă de ibuprofen şi acid acetilsalicilic nu este recomandată din cauza potenţialului crescut de apariţie a reacţiilor adverse.
Datele experimentale sugerează că ibuprofenul poate inhiba competitiv efectul dozelor mici de acid acetilsalicilic asupra agregării plachetare atunci când sunt administrate concomitent. Deşi există incertitudini în ceea ce priveşte extrapolarea acestor date la situaţia clinică, nu poate fi exclusă posibilitatea ca tratamentul regulat, prelungit cu ibuprofen să reducă efectul cardioprotector al acidului acetilsalicilic. Se consideră că utilizarea ocazională de ibuprofen nu poate avea vreun efect relevant clinic (vezi pct. 5.1).

Alte AINS: datorită efectelor sinergice, utilizarea concomitentă a mai multor AINS poate creşte riscul apariţiei ulcerelor gastro-intestinale şi hemoragiei. Prin urmare, administrarea concomitentă de ibuprofen cu alte AINS trebuie evitată (vezi pct. 4.4).

Anticoagulante: AINS pot creşte efectele anticoagulantelor, cum este warfarina sau heparina (vezi pct. 4.4). În cazul unui tratament concomitent, se recomandă monitorizarea statusului coagulării.

Ticlopidină: AINS nu trebuie asociate cu ticlopidina datorită riscului de efect aditiv la nivelul inhibării funcţiei plachetare.

Metotrexat: AINS inhibă secreţia tubulară renală a metotrexatului şi anumite interacţiuni metabolice pot apare, având ca rezultat scăderea clearance-ului metotrexatului. Administrarea de ibuprofen în decurs de 24 ore înainte sau după administrarea de metotrexat poate conduce la o concentraţie mărită de metotrexat şi la creşterea efectelor toxice ale acestuia. Prin urmare, administrarea concomitentă de AINS cu doze mari de metotrexat trebuie evitată. De asemenea, riscul potenţial de interacţiune la un tratament cu doze mici de metotrexat trebuie evaluat, în special la pacienţii cu funcţie renală afectată. În tratamentul asociat, trebuie monitorizată funcţia renală.

Ibuprofen (ca alte AINS) trebuie luat numai cu prudenţă în asociere cu următoarele substanţe:

Moclobemidă: creşte efectul ibuprofenului.

Fenitoină, litiu: administrarea concomitentă de ibuprofen cu fenitoină sau litiu poate creşte concentraţia plasmatică a acestor medicamente. Este necesară verificarea concentraţiilor plasmatice ale litiului şi se recomandă controlul concentraţiilor plasmatice ale fenitoinei.

Glicozide cardiace (de exemplu, digoxina): AINS pot exacerba insuficienţa cardiacă, reduce rata de filtrare glomerulară şi creşte concentraţiile plasmatice ale glicozidelor cardiace. Se recomandă monitorizarea concentraţiilor plasmatice ale digoxinei.

Diuretice şi antihipertensive: diureticele şi inhibitorii ECA pot creşte nefrotoxicitatea AINS. AINS pot reduce efectul diureticelor şi al antihipertensivelor, inclusiv al inhibitorilor ECA şi al beta blocantelor. La pacienţii cu funcţie renală redusă (de exemplu, pacienţi deshidrataţi sau pacienţi vârstnici cu funcţie renală redusă), administrarea concomitentă a unui inhibitor al ECA şi a unui antagonist de angiotensină II cu un inhibitor de ciclooxigenază poate conduce la deteriorarea suplimentară a funcţiei rinichilor până la insuficienţă renală acută. În mod normal, aceasta este reversibilă. Prin urmare, o astfel de asociere trebuie utilizată numai cu prudenţă, în special la pacienţii vârstnici. Pacienţii vor fi instruiţi să consume o cantitate suficientă de lichide şi în perioada imediat următoare iniţierii terapiei asociate, trebuie luată în considerare monitorizarea periodică a parametrilor funcţiei renale. Administrarea concomitentă de ibuprofen şi diuretice care economisesc potasiu sau inhibitori ai ECA poate determina hiperkaliemie. Este necesară monitorizarea atentă a kaliemiei.

Captopril: studii experimentale au indicat faptul că ibuprofen contracarează efectul captoprilului de creştere a excreţiei de sodiu.

Aminoglicozide: AINS pot încetini eliminarea aminoglicozidelor şi creşte toxicitatea acestora.

Inhibitori selectivi ai recaptării serotoninei (ISRS): risc crescut de apariţie a hemoragiei gastrointestinale (vezi pct. 4.4).

Ciclosporină: riscul de lezare a rinichiului de către ciclosporină creşte la administrarea concomitentă a anumitor AINS. Acest efect nu poate fi exclus nici pentru asocierea ciclosporinei cu ibuprofen.

Colestiramină: tratamentul concomitent cu colestiramină şi ibuprofen conduce la absorbţia prelungită şi redusă a ibuprofenului (25%). Medicamentele trebuie administrate la interval de cel puţin o oră unul de celălalt.

Tacrolimus: risc crescut de nefrotoxicitate.

Zidovudină: există dovezi ale unui risc crescut de apariţie a hemartrozelor şi hematoamelor la pacienţii cu hemofilie HIV pozitivi care urmează tratament concomitent cu zidovudină şi ibuprofen. Pe durata administrării concomitente de zidovudină şi AINS, poate creşte riscul de hemotoxicitate. Se recomandă efectuarea hemogramei după 1-2 săptămâni de la iniţierea utilizării concomitente.

Ritonavir: poate creşte concentraţiile plasmatice ale AINS.

Mifepristonă: dacă AINS sunt utilizate în decurs de 8-12 zile după mifepristonă, administrarea lor poate reduce efectul mifepristonei.

Probenecid sau sulfinpirazonă: poate întârzia eliminarea ibuprofenului. Activitatea uricozurică a acestor substanţe este redusă.

Antibiotice chinolone: pacienţii care iau AINS şi chinolone pot prezenta risc crescut de a dezvolta convulsii.

Sulfoniluree: AINS pot creşte efectul hipoglicemiant al sulfonilureelor. În cazul unui tratament concomitent, se recomandă monitorizarea glicemiei.

Corticosteroizi: risc crescut de apariţie a ulceraţiei sau hemoragiei gastro-intestinale (vezi pct. 4.4).

Antiagregante plachetare (de exemplu, clopidogrel şi ticlopidină): creştere a riscului de apariţie a hemoragiei gastro-intestinale (vezi pct. 4.4).

Alcool etilic, bisfosfonaţi şi oxpentifilină (pentoxifilină): pot potenţa reacţiile adverse gastro-intestinale şi riscul de apariţie a hemoragiei şi ulceraţiei.

Baclofen: creştere a toxicităţii baclofenului.

Pentru pseudoefedrină

Asocieri contraindicate:

IMAO non-selective (iproniazida): interacţiunea este posibilă până la 14 zile de la întreruperea unui astfel de tratament; risc de hipertensiune arterială paroxistică şi hipertermie cu potenţial letal.

Asocieri nerecomandate:

Simpatomimetice: clorhidratul de pseudoefedrină poate suprima parţial acţiunea hipotensivă a medicamentelor care interferează cu acţiunea simpatomimetică: bretilium, betanidină, guanetidină, debrisoquină, metildopa, agenţi blocanţi α- şi β- adrenergici.

Asocieri care necesită precauţie:

Anestezice volatile halogenate: risc de puseu hipertensiv. In caz de intervenţie chirurgicală programată este preferabil să se întrerupă tratamentul cu câteva zile anterior acesteia.

IMAO selective: în lipsa datelor clinice, asocierea cu amine alfa simpatomimetice se face numai dacă este absolut necesar.

Glicozide digitalice, chinidină: pseudoefedrina poate creşte riscul de apariţie a aritmiilor la pacienţii care primesc glicozide digitalice sau chinidină.

Antidepresive triciclice: administrarea concomitentă cu antidepresive triciclice poate induce hipertensiune arterială, aritmie şi tahicardie sau poate potenţa manifestările activităţii anticolinergice (pericol de apariţie a ocluziilor intestinale, retenţie urinară, glaucom). Dacă este necesară utilizarea acestei asocieri de

medicamente, se recomandă reducerea dozei de antidepresive şi monitorizarea atentă a stării clinice a pacientului.

4.6. Fertilitatea, sarcina şi alăptarea

Larofen Plus nu se administrează în timpul sarcinii sau alăptării.

Sarcina
Medicamentul nu trebuie administrat în timpul sarcinii, luând în considerare că:
- inhibarea sintezei de prostaglandine de către ibuprofen poate avea o influenţă negativă asupra sarcinii şi/sau a dezvoltării embrionare/fetale.
Datele din studii epidemiologice sugerează o creştere a riscului de avort spontan, de malformaţii cardiace şi de gastroschizis după utilizarea unui inhibitor al sintezei de prostaglandină la începutul sarcinii. Riscul absolut de malformaţii cardiovasculare a crescut de la mai puţin de 1% la aproximativ 1,5%. Se presupune că riscul creşte în raport de doză şi de durata tratamentului. La animale, administrarea unui inhibitor al sintezei de prostaglandină a avut drept rezultat creşterea numărului de sarcini pierdute pre- şi postimplant şi a letalităţii embrio-fetale.
În plus, la animalele cărora li s-a administrat un inhibitor al sintezei de prostaglandină în timpul organogenezei a fost raportată creşterea incidenţei diverselor malformaţii, inclusiv cardiovasculare.
Dacă ibuprofenul este utilizat de o femeie care încearcă să rămână gravidă doza trebuie să fie cât mai mică şi durata tratamentului să fie cât mai scurtă posibil. În al treilea trimestru de sarcină, toţi inhibitorii sintezei de prostaglandină pot expune:
- fătul la:
- toxicitate cardiopulmonară (cu închiderea prematură a canalului arterial şi hipertensiune pulmonară);
- disfuncţie renală, care poate evolua până la insuficienţă renală cu oligohidramnios;
- mama şi nou-născutul, la sfârşitul sarcinii la:
- o posibilă prelungire a timpului de sângerare, un efect antiagregant care poate să apară chiar şi la doze foarte mici;
- inhibarea contracţiilor uterine, cu întârzierea sau prelungirea travaliului de către ibuprofen.

Există o posibilă relaţie între apariţia de malformaţii fetale şi expunerea la pseudoefedrină în primul trimestru de sarcină.

Alăptarea
Administrarea medicamentului la femeile care alăptează este contraindicată deoarece:
- ibuprofenul este excretat în laptele uman, deşi la doze terapeutice în timpul tratamentului de scurtă durată, riscul de afectare a sugarului pare puţin probabil;
- pseudoefedrina se excretă în laptele matern în cantitate mare şi poate determina reacţii adverse cardio-vasculare şi neurologice la sugar.

Fertilitatea
Utilizarea ibuprofenului poate afecta fertilitatea şi nu este recomandat femeilor care încearcă să rămână gravide. La femeile care au dificultăţi în a rămâne gravide sau care sunt investigate pentru infertilitate, trebuie luată în considerare întreruperea tratamentului cu ibuprofen.

4.7. Efecte asupra capacităţii de a conduce vehicule şi de a folosi utilaje

Au fost raportate în cazul administrării combinaţiei ibuprofen şi clorhidrat de pseudoefedrină ca reacţii adverse mai puţin frecvente: cefalee, oboseală, somnolenţă, nervozitate, vertij, astenie, palpitaţii şi tulburări de vedere.
Se recomandă evitarea administrării medicamentului Larofen Plus în cazul persoanelor ce conduc vehicule sau folosesc utilaje.

4.8. Reacţii adverse

Rezumatul profilului de siguranţă
Cele mai frecvente reacţii adverse observate sunt de natură gastro-intestinală.

Pot apărea ulcere gastroduodenale, perforaţie sau hemoragie gastro-intestinală, uneori letală, în special la vârstnici (vezi pct. 4.4).
După administrarea medicamentului au fost raportate greaţă, vărsături, diaree, flatulenţă, constipaţie, dispepsie, durere abdominală, melenă, hematemeză, stomatită ulcerativă, exacerbarea colitei şi bolii Crohn (vezi pct. 4.4).
Gastrita a fost observată mai puţin frecvent. Riscul de apariţie a hemoragiilor gastro-intestinale depinde de doză şi de durata tratamentului. Au fost raportate în tratamentul cu AINS: edeme, hipertensiune arterială şi insuficienţă cardiacă.
Studiile clinice sugerează că utilizarea ibuprofenului, în special în doze mari (2400 mg pe zi) poate fi asociată cu o uşoară creştere a riscului de apariţie a unor evenimente trombotice arteriale (de exemplu infarct miocardic sau accident vascular cerebral) (vezi pct. 4.4).
Au fost raportate în tratamentul cu pseudoefedrină: dispepsie, tulburări gastro-intestinale, hemoragii, greaţă, vărsături, diaree, polidipsie, reacţii alergice, hipersudoraţie, cefalee, ameţeli, palpitaţii, tahicardie, aritmii, crize hipertensive, crize de glaucom cu unghi închis, stări de nelinişte, insomnie, probleme urinare (disurie, retenţie urinară) în special în caz de afecţiuni uretro-prostatice preexistente. Pot apărea slăbiciune musculară, tremor, anxietate, halucinaţii, trombocitopenie.

Reacţiile adverse sunt mai puţin frecvente când doza zilnică maximă este de 1200 mg.

Lista tabelară a reacţiilor adverse
Reacţiile adverse sunt clasificate pe aparate, sisteme şi organe şi în funcţie de frecvenţă. Frecvenţa este definită utilizând următoarea convenţie: foarte frecvente (≥ 1/10), frecvente (≥ 1/100 şi <1/10), mai puţin frecvente (≥ 1/1000 şi <1/100), rare (≥ 1/10000 şi <1/1000), foarte rare (<1/10000), cu frecvenţă necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

Clasificare MedDRA pe aparate, sisteme şi organe	**Frecvenţă**	**Reacţii adverse**
Infecţii şi infestări	Rare	Meningită aseptică cu redoare a cefei, cefalee, greaţă, vărsături, febră sau tulburări de conştienţă. Pacienţii cu boli autoimune (LES, boala mixtă a ţesutului conjunctiv) par a fi predispuşi la meningită aseptică.
	Foarte rare	A fost descrisă exacerbarea inflamaţiilor provocate de infecţii (de exemplu, dezvoltare a fasciitei necrozante), care coincide cu utilizarea medicamentelor antiinflamatoare nesteroidiene. Este posibil ca aceasta să fie consecinţa mecanismului de acţiune al medicamentelor antiinflamatoare nesteroidiene. Ca urmare, dacă în timpul utilizării apar semne ale unei infecţii sau infecţia se agravează, pacientul trebuie avertizat să se adreseze imediat medicului. Consultul medical este necesar pentru a se investiga dacă există indicaţie de terapie antiinfecţioasă/antibiotică.
Tulburări hematologice şi limfatice	Foarte rare	Tulburări de hematopoieză (anemie, leocopenie, trombocitopenie, pancitopenie, agranulocitoză). Primele simptome sau semne pot include: febră, durere în gât, ulceraţii la nivelul mucoasei bucale, manifestări asemănătoare gripei, fatigabilitate severă, epistaxis şi hemoragie cutanată. În cazul terapiei pe termen lung, se recomandă verificarea periodică a hemogramei. Anemie hemolitică.
Tulburări ale sistemului imunitar	Mai puţin frecvente	Reacţii de hipersensibilitate precum: - reacţii alergice nespecifice şi anafilactoide; - reacţii la nivelul aparatului respirator cum sunt astm bronşic, astm bronşic agravat, bronhospasm sau dispnee (uneori cu hipotensiune arterială); - tulburări cutanate, inclusiv erupţii cutanate de diferite

Clasificare MedDRA pe aparate, sisteme şi organe	Frecvenţă	Reacţii adverse
		tipuri, prurit, urticarie, purpură şi exantem. În acest caz, pacientul va fi instruit să informeze imediat medicul şi să nu mai utilizeze Larofen Plus.
	Foarte rare	Reacţii de hipersensibilitate severă. Simptomele pot include: edem facial, edem al limbii, edem laringian intern cu constricţie a căilor aeriene, dispnee, tahicardie, scădere a tensiunii arteriale până la şoc cu potenţial letal. Reacţii buloase care includ sindromul Stevens-Johnson, necroliza epidermică toxică şi eritem polimorf. Dacă apare unul dintre aceste simptome, ceea ce se poate întâmpla chiar de la prima administrare, este necesară intervenţia imediată a unui medic.
Tulburări psihice	Foarte rare	Reacţii psihotice, halucinaţii, depresie, labilitate emoţională.
Tulburări ale sistemului nervos	Mai puţin frecvente	Tulburări ale sistemului nervos central, cum sunt cefalee, vertij, somnolenţă, anxietate, insomnie, iritabilitate, stări de agitaţie, oboseală.
	Cu frecvenţă necunoscută	Accident vascular cerebral cauzat de riscul uşor crescut de apariţie a evenimentelor trombotice arteriale.
Tulburări oculare	Mai puţin frecvente	Tulburări de vedere.
	Rare	Discromatopsie şi ambliopie toxică.
	Cu frecvenţă necunoscută	Crize de glaucom cu unghi închis.
Tulburări acustice şi vestibulare	Rare	Tinitus, tulburări auditive şi vertij.
Tulburări cardiace	Rare	Insuficienţă cardiacă.
	Foarte rare	Palpitaţii, tahicardie, aritmii, infarct miocardic.
Tulburări vasculare	Foarte rare	Hipertensiune arterială, Hipotensiune arterială.
	Cu frecvenţă necunoscută	Crize hipertensive.
Tulburări respiratorii, toracice şi mediastinale	Foarte rare	Bronhospasm mai ales la pacienţii cu astm bronşic, exacerbare a astmului bronşic.
Tulburări gastro-intestinale	Foarte frecvente	Greaţă, vărsături, pirozis, diaree, constipaţie, flatulenţă.
	Frecvente	Manifestări la nivelul tractului gastro-intestinal, cum sunt: dispepsie, dureri abdominale, şi sângerări gastro-intestinale minore care, în cazuri excepţionale, pot cauza anemie.
	Mai puţin frecvente	Ulcere gastro-intestinale, potenţial cu hemoragie şi perforare (cu hematemeză, melenă). Perforarea unei diverticulite. Stomatite ulcerative, exacerbare a colitei şi bolii Crohn (vezi pct. 4.4), gastrită.
	Foarte rare	Esofagită, pancreatită, formare a stricturilor intestinale, cu aspect de diafragmă. Pacientul va fi instruit să întrerupă administrarea medicamentului şi să meargă imediat la medic, dacă apare durere severă la nivelul abdomenului superior, greaţă şi vărsături.
Tulburări hepatobiliare	Rare	Modificări ale funcţiei hepatice (de regulă reversibile)
	Foarte rare	Disfuncţie hepatică, distrugere hepatică, în special în cadrul terapiei pe termen lung, insuficienţă hepatică, hepatită acută.
Afecţiuni cutanate sau ale	Foarte rare	Alopecie.

Clasificare MedDRA pe aparate, sisteme şi organe	Frecvenţă	Reacţii adverse
ţesutului subcutanat		În cazuri excepţionale, în timpul unei infecţii cu varicelă pot apărea infecţii cutanate severe şi complicaţii la nivelul ţesuturilor moi (vezi şi „Infecţii şi infestări”).
	Cu frecvenţă necunoscută	Reacție indusă de medicament cu eozinofilie și simptome sistemice (sindrom DRESS). Pustuloză exantematică generalizată acută – PEGA. Hipersudoraţie.
Tulburări musculo-scheletice şi ale ţesutului conjunctiv	Cu frecvenţă necunoscută	Slăbiciune musculară, tremor.
Tulburări renale şi ale căilor urinare	Rare	Oligurie, distrugere a ţesutului renal (necroză papilară) care poate duce la insuficienţă renală şi concentraţii plasmatice mari ale acidului uric.
	Foarte rare	Formare a edemelor, mai ales la pacienţii cu hipertensiune arterială sau insuficienţă renală, sindrom nefrotic, nefrită interstiţială, care poate fi însoţită de insuficienţă renală acută. Ca urmare, funcţia renală trebuie verificată periodic. Cistită, hematurie.
	Cu frecvenţă necunoscută	Disurie, retenţie urinară, în special în caz de afecţiuni uretro-prostatice preexistente.
Tulburări generale şi la nivelul locului de administrare	Foarte rare	Retenţie de sodiu şi lichide. Edeme.
	Cu frecvenţă necunoscută	Polidipsie.
Investigaţii diagnostice	Rare	Creştere a uremiei, a concentraţiilor plasmatice ale transaminazelor şi a fosfatazei alcaline, scădere a valorilor hemoglobinei şi ale hematocritului, inhibare a agregării plachetare, timp de sângerare prelungit, scădere a calcemiei, creştere a uricemiei.

Raportarea reacţiilor adverse suspectate
Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/ risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată la
Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România
Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1
Bucureşti 011478- RO
e-mail: adr@anm.ro
Website: www.anm.ro

4.9. Supradozaj

Simptomatologie
În cazul supradozajului pot apărea următoarele semne şi simptome: vertij, bradicardie, palpitaţii, tahicardie, durere abdominală, greaţă şi vărsături, disfuncţii hepatice, hiperkaliemie, convulsii, ameţeli, somnolenţă, cefalee, tremor, pierderea stării de conştienţă, agitaţie,
anxietate, iritabilitate, nervozitate, insomnie, insuficienţă renală, dispnee şi detresă respiratorie, hipotensiune sau hipertensiune arterială.
În intoxicația gravă poate apărea acidoză metabolică.
Abordare terapeutică
Datorită absorbţiei rapide din tractul gastro-intestinal a celor două substanţe active, administrarea de emetizante sau lavajul gastric trebuie efectuate în primele 4 ore pentru a fi eficace. Cărbunele medicinal este util numai dacă este administrat în prima oră după supradozaj. Sunt necesare monitorizarea cardiacă, precum şi determinarea concentraţiei plasmatice a electroliţilor. Dacă apar semne de toxicitate cardiacă, se va administra propranolol intravenos.

În eventualitatea scăderii kaliemiei se va începe administrarea unei perfuzii cu o soluţie diluată de clorură de potasiu. Deşi pacientul poate prezenta hipokaliemie, este puţin probabil pierderea foarte mare de potasiu, astfel încât trebuie evitată administrarea excesivă de potasiu. Timp de câteva ore după administrarea clorurii de potasiu se recomandă monitorizarea continuă a kaliemiei.
În caz de convulsii sau delir se administrează intravenos diazepam.

5. PROPRIETĂŢI FARMACOLOGICE

5.1. Proprietăţi farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: decongestive nazale de uz sistemic, simpatomimetice, pseudoefedrină în combinaţii.
Cod ATC: R01BA52.

Ibuprofen
Datele experimentale sugerează că în cazul administrării concomitente, ibuprofenul poate inhiba competitiv efectul dozelor mici de acid acetilsalicilic asupra agregării plachetare. Unele studii farmacodinamice arată că administrarea unei doze unice de ibuprofen 400 mg cu 8 ore înainte sau cu 30 minute după administrarea unei doze de acid acetilsalicilic (81 mg) sub forma farmaceutică cu eliberare imediată, a determinat un efect scăzut al acidului acetilsalicilic asupra formării de tromboxan sau agregării plachetare. Deşi există incertitudini în ceea ce priveşte extrapolarea acestor date la situaţia clinică, nu poate fi exclusă posibilitatea ca tratamentul regulat, prelungit cu ibuprofen să reducă efectul cardioprotector al acidului acetilsalicilic. Se consideră că utilizarea ocazională de ibuprofen nu poate avea vreun efect relevant clinic (vezi pct. 4.5).

Clorhidratul de pseudoefedrină
Pseudoefedrina este un stereoizomer al efedrinei cu acţiune similară cu aceasta, dar cu efecte la nivelul SNC şi de creştere a tensiunii arteriale mai reduse.
Determină vasoconstricţie locală cu efect decongestionant nazal şi de drenaj sinusal.

5.2. Proprietăţi farmacocinetice

Ibuprofenul
Se absoarbe bine din tubul digestiv realizând concentraţie sanguină maximă la circa 45 minute (pe stomacul gol) sau la 1 ½-3 ore (după masă). Se elimină complet în 24 ore prin urină (44% ca metaboliţi, 10-20% nemodificat) şi prin bilă. Timpul de înjumătăţire plasmatică prin eliminare este de 2-3 ore.

Clorhidratul de pseudoefedrină
Se absoarbe bine la nivelul tractului digestiv şi se elimină în cea mai mare parte metabolizat prin urină.

5.3. Date preclinice de siguranţă

Nu sunt disponibile.

6. PROPRIETĂŢI FARMACEUTICE

6.1. Lista excipienţilor

Nucleu:
Lactoză super tab spray-dried
Amidon de porumb
Stearat de magneziu
Talc
Celuloză microcristalină
Dioxid de siliciu coloidal anhidru

Film:
Alcool polivinilic parţial hidrolizat
Dioxid de titan (E 171)
Macrogol 3350
Talc
Oxid galben de fer (E 172)
Indigotină (E 132)

6.2. Incompatibilităţi

Nu este cazul.

6.3. Perioada de valabilitate

3 ani

6.4. Precauţii speciale pentru păstrare

A se păstra la temperaturi sub 25ºC, în ambalajul original.

6.5. Natura şi conţinutul ambalajului

Cutie cu 1 blister din PVC/Al conţinând 10 comprimate filmate
Cutie cu 1 blister din PVC/Al conţinând 12 comprimate filmate
Cutie cu 2 blistere din PVC/Al a câte 6 comprimate filmate
Cutie cu 2 blistere din PVC/Al a câte 10 comprimate filmate
Cutie cu 2 blistere din PVC/Al a câte 12 comprimate filmate

6.6. Precauţii speciale pentru eliminarea reziduurilor şi alte instrucţiuni de manipulare

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEŢINĂTORUL AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ

S.C. Laropharm S.R.L.,
Şoseaua Alexandriei Nr. 145A, Bragadiru, judeţul Ilfov, România
Tel/Fax: +4 021 369 32 02/03/06
e-mail: contact@laropharm.ro

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ

9424/2016/01-05

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAŢIEI

Data primei autorizări: Iunie 2007
Data ultimei reînnoiri a autorizaţiei: Octombrie 2016

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

August, 2026

Informaţii detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenţiei Naţionale a Medicamentului şi a Dispozitivelor Medicale http://www.anm.ro