

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. **DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

LEVOPRAID[®] 25 mg compresse

LEVOPRAID[®] 25 mg/ml gocce orali soluzione

LEVOPRAID[®] 25 mg/2 ml soluzione iniettabile per uso i.m./e.v.

2. **COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA**

Una compressa da 25 mg contiene:

Principio attivo: Levosulpiride 25 mg

100 ml di soluzione contengono:

Principio attivo: Levosulpiride 2,5 g

Una fiala da 2 ml contiene:

Principio attivo: Levosulpiride 25 mg

3. **FORMA FARMACEUTICA**

Compresse, gocce orali soluzione, soluzione iniettabile per uso intramuscolare ed endovenoso.

4. **INFORMAZIONI CLINICHE**

4.1 **Indicazioni terapeutiche**

SINDROME DISPEPTICA (anoressia, meteorismo, senso di tensione epigastrica, cefalea postprandiale, pirosi, eruttazioni, diarrea, stipsi) da ritardato svuotamento gastrico legato a fattori organici (gastroparesi diabetica, neoplasie, ecc.) e/o funzionali (somatizzazioni viscerali in soggetti ansioso-depressivi).

CEFALEA ESSENZIALE: forme vasomotorie (emicrania classica, comune, oftalmica, emiplegica, a grappolo) e forme muscolo-tensive.

VOMITO E NAUSEA (post-operatorio o indotto da farmaci antitumorali).

VERTIGINI DI ORIGINE CENTRALE E/O PERIFERICA.

4.2 **Posologia e modo di somministrazione**

Posologia nell'adulto (secondo prescrizione medica):

Compresse : 1 compressa 3 volte al giorno prima dei pasti.

Gocce orali : 15 gocce 3 volte al giorno prima dei pasti (una goccia contiene 1,6 mg di levosulpiride).

Soluzione iniettabile : 1 fiala da 25 mg (i.m. o e.v.) 2 o 3 volte al giorno.

Se i pazienti lamentano sintomi importanti con nausea e vomito e la somministrazione orale è difficoltosa iniziare il trattamento con LEVOPRAID 25 mg soluzione iniettabile (i.m. o e.v.) 2 o 3 volte al giorno per qualche giorno e, quando i sintomi diventano più lievi, passare alla somministrazione per via orale per 10-15 giorni. Eventualmente ripetere il ciclo di terapia per via orale per altre 2 o 3 settimane, dopo un periodo di interruzione di almeno 8-10 giorni.

Trattamento del vomito: una fiala i.m. o e.v., eventualmente ripetuta 2-3 volte al giorno, fino a scomparsa dei sintomi.

Se il farmaco viene impiegato nella prevenzione o trattamento del vomito da antitumorali (cisplatino, antracicline) somministrare 1-2 fiale di LEVOPRAID 25 mg soluzione iniettabile per via endovenosa lenta o per infusione 30' prima della somministrazione dell'antitumorale o durante la somministrazione dell'antitumorale e ripetere la stessa dose 30' dopo la fine della chemioterapia.

Nel trattamento di pazienti anziani la posologia deve essere attentamente stabilita dal medico che dovrà valutare una eventuale riduzione dei dosaggi sopraindicati.

4.3 Controindicazioni

LEVOPRAID 25 mg è controindicato in pazienti con feocromocitoma perché può causare una crisi ipertensiva probabilmente dovuta alla liberazione di catecolamine dal tumore. Tali crisi ipertensive possono essere controllate con fentolamina.

LEVOPRAID 25 mg è controindicato in pazienti con nota ipersensibilità o intolleranza al farmaco.

Non deve essere usato nell'epilessia, negli stati maniacali, nelle fasi maniacali delle psicosi maniaco-depressive.

In rapporto alle supposte correlazioni tra effetto iperprolattinizzante della maggior parte dei farmaci psicotropi e displasie mammarie, è opportuno non impiegare LEVOPRAID 25 mg in soggetti già portatori di una mastopatia maligna.

4.4 AVVERTENZE SPECIALI E PRECAUZIONI PER L'USO

In studi clinici randomizzati versus placebo condotti in una popolazione di pazienti con demenza trattati con alcuni antipsicotici atipici e' stato osservato un aumento di circa tre volte del rischio di eventi cerebrovascolari. Il meccanismo di tale aumento del rischio non e' noto. Non puo' essere escluso un aumento del rischio per altri antipsicotici o in altre popolazioni di pazienti. LEVOPRAID deve essere usato con cautela in pazienti con fattori di rischio per stroke.

Con l'uso di neurolettici (in genere in corso di trattamento antipsicotico) è stato riportato un complesso di sintomi, potenzialmente fatale, denominato Sindrome Neurolettica Maligna. Manifestazioni cliniche di tale sindrome sono: iperpiressia, rigidità muscolare, acinesia, disturbi vegetativi (irregolarità del polso e della pressione arteriosa, sudorazione, tachicardia,

aritmie), alterazioni dello stato di coscienza che possono progredire fino allo stupore e al coma.

Il trattamento della S.N.M. consiste nel sospendere immediatamente la somministrazione di farmaci antipsicotici e di altri farmaci non essenziali e nell'istituire una terapia sintomatica intensiva (particolare cura deve essere posta nel ridurre l'ipertermia e nel correggere la disidratazione). Qualora venisse ritenuta indispensabile la ripresa del trattamento con antipsicotici, il paziente deve essere attentamente monitorato. Evitare una terapia concomitante con altri neurolettici.

Gli effetti di levosulpiride sulla motilità gastrointestinale possono essere antagonizzati da farmaci anticolinergici, narcotici e analgesici.

Levosulpiride non deve essere usata quando la stimolazione della motilità gastrointestinale può essere dannosa, ad esempio in presenza di emorragie gastrointestinali, ostruzioni meccaniche o perforazioni.

Usare con cautela nei pazienti con malattie cardiovascolari o con una storia familiare di prolungamento QT.

Evitare l'assunzione contemporanea di alcool.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

L'associazione con psicofarmaci richiede particolare cautela e vigilanza da parte del medico ad evitare inattesi effetti indesiderabili da interazione.

Quando i neurolettici sono somministrati in concomitanza con farmaci che prolungano il QT il rischio di insorgenza di aritmie cardiache aumenta.

Non somministrare in concomitanza con farmaci che determinano alterazioni degli elettroliti.

4.6 Gravidanza e allattamento

Da non usarsi in gravidanza accertata o presunta e durante il periodo di allattamento.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare e di usare macchinari

Con dosaggi elevati possono verificarsi sonnolenza, torpore e discinesie; di ciò devono essere avvertiti i pazienti sotto trattamento affinché evitino di condurre veicoli e di attendere ad operazioni richiedenti integrità di vigilanza per la loro possibile pericolosità.

4.8 Effetti indesiderati

Per somministrazioni prolungate, alcuni disturbi quali amenorrea, ginecomastia, galattorrea, iperprolattinemia e alterazioni della libido, osservati in casi particolari, sono riconducibili ad un effetto reversibile di levosulpiride sulla funzionalità dell'asse ipotalamo-ipofisi-gonadi, simile a quello noto per molti neurolettici.

I seguenti effetti indesiderati sono stati osservati con altri farmaci della stessa classe: casi rari di prolungamento del QT, aritmie ventricolari come torsione di punta, tachicardia ventricolare, fibrillazione ventricolare ed arresto cardiaco.

Casi molto rari di morte improvvisa.

4.9 Sovradosaggio

In medicina interna non sono mai stati osservati disturbi extrapiramidali e turbe del sonno che, dal punto di vista teorico, potrebbero verificarsi con dosaggi molto elevati. In questo caso è sufficiente l'interruzione della terapia o la diminuzione del dosaggio a seconda del giudizio del medico.

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

I dati biochimici, farmacologici e clinici ottenuti con i due isomeri della sulpiride indicano che l'attività antidopaminergica, sia a livello centrale che periferico, è dovuta all'enantiomero levogiro.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Quando la levosulpiride viene somministrata per via orale alla dose di 50 mg, il picco plasmatico viene raggiunto in 3 ore ed è in media di 94,183 ng/ml. Il $t_{1/2}$ di eliminazione calcolato dopo somministrazione di 50 mg e.v. di levosulpiride è di 4,305 ore.

L'eliminazione del farmaco avviene prevalentemente per via urinaria.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I valori di tossicità acuta espressi come DL50 dopo somministrazione per os nel topo, nel ratto e nel coniglio sono risultati rispettivamente pari a 2450 mg/Kg, 2600 mg/Kg e maggiori di 1500 mg/Kg. I valori di DL 50 via i.p. nel topo sono pari a 210 mg/Kg, nel ratto via i.p. ed e.v. a 270 mg/Kg e 53 mg/Kg rispettivamente, nel coniglio via e.v. a 42 mg/Kg.

Le prove di tossicità subacuta sono state condotte somministrando giornalmente, per 12-13 settimane, il principio attivo nel ratto, nel coniglio e nel cane. Non si è osservata la comparsa di alcun sintomo tossico alle dosi di 25 mg/Kg s.c. e 300 mg/Kg p.o. nel ratto, alle dosi di 250 mg/Kg p.o. e 12,5 mg/Kg i.m. nel coniglio e alle dosi di 50 e 100 mg/Kg p.o. nel cane.

Le prove di tossicità cronica, dopo somministrazione del farmaco per 180-190 giorni, alle dosi di 100 mg/Kg p.o. e 20 mg/Kg s.c. nel ratto, di 10 mg/Kg i.m. nel coniglio e di 20 mg/Kg p.o. nel cane, sono state ben tollerate.

Studi eseguiti su ratti e topi, somministrando il farmaco ad un dosaggio superiore rispetto a quello previsto per l'uomo, hanno dimostrato che la Levosulpiride non possiede proprietà cancerogene.

Studi eseguiti su ratti e conigli hanno dimostrato che il farmaco non è teratogeno.

Test in vitro hanno escluso che il farmaco possieda proprietà mutagene.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Lista degli eccipienti

- **LEVOPRAID 25 mg compresse**

Carbossimetilamido, cellulosa microgranulare, lattosio, magnesio stearato.

- **LEVOPRAID 25 mg/ml gocce orali soluzione**

Acesulfame K, acido citrico anidro, acqua depurata, aroma limone, metile p-idrossibenzoato, propile p-idrossibenzoato.

- **LEVOPRAID 25 mg/2 ml soluzione iniettabile per uso i.m./e.v.**

Acido solforico 2 N, acqua per preparazioni iniettabili, sodio cloruro.

6.2 Incompatibilità

Non sono noti dati al riguardo.

6.3 Validità

5 anni

6.4 Speciali precauzioni per la conservazione

LEVOPRAID 25 mg compresse e LEVOPRAID 25 mg/2 ml soluzione iniettabile: nessuna speciale precauzione per la conservazione.

LEVOPRAID 25 mg/ml gocce orali soluzione: non congelare né mettere in frigorifero. Utilizzare il prodotto entro 90 giorni dalla prima apertura del flacone, il prodotto eccedente deve essere eliminato.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

- Astuccio contenente 20 compresse da 25 mg in blister (alluminio/PVC/PVDC)
- Astuccio contenente un flacone contagocce in vetro, con chiusura a "prova di bambino", contenente 20 ml di soluzione
- Astuccio contenente 6 fiale da 25 mg/2 ml

6.6 Istruzioni per l'uso

LEVOPRAID 25 mg/ml gocce orali soluzione

Flacone con chiusura a "prova di bambino"

Per aprire

Premere la capsula sul flacone e contemporaneamente svitare normalmente.

Per chiudere

Riavvitare la capsula fino in fondo.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

TEOFARMA S.r.l. – Via F.lli Cervi, 8 – 27010 Valle Salimbene (PV)

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

- “25 mg compresse” 20 compresse - A.I.C.: n. 026009011
- “25 mg/ml gocce orali soluzione” flacone contagocce da 20 ml - A.I.C.: n. 026009035
- “25 mg/2 ml soluzione iniettabile” 6 fiale da 2 ml - A.I.C.: n. 026009023

9. DATA DI PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Prima autorizzazione : 20.11.1985

Rinnovo autorizzazione : 01.06.2010

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Febbraio 2013

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

LORANS 1 mg compresse

LORANS 2,5 mg compresse

LORANS 2 mg/ml gocce orali, soluzione

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

LORANS 1 mg compresse

Una compressa contiene:

Principio attivo: lorazepam 1 mg

LORANS 2,5 mg compresse

Una compressa contiene:

Principio attivo: lorazepam 2,5 mg

LORANS 2 mg/ml gocce orali, soluzione

10 ml contengono nel tappo serbatoio:

Principio attivo: lorazepam 20 mg

20 gocce (0,5 ml) contengono: 1 mg di lorazepam

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse.

Le compresse di Lorans 1 mg sono arancioni, di forma ovale, incise su un lato e con la scritta "1" sull'altro lato.

Le compresse di Lorans 2,5 mg sono bianche, di forma ovale, incise su un lato e con la scritta "2.5" sull'altro lato.

Gocce orali, soluzione.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Ansia, tensione ed altre manifestazioni somatiche o psichiatriche associate con sindrome ansiosa. Insonnia.

Le benzodiazepine sono indicate soltanto quando il disturbo è grave, disabilitante e sottopone il soggetto a grave disagio.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Per le caratteristiche del LORANS, che alla buona tollerabilità associa una notevole attività, i risultati migliori saranno conseguiti adattando il dosaggio al singolo paziente ed alle caratteristiche del quadro clinico in atto.

La dose minima efficace deve essere prescritta per il più breve tempo possibile.

In tutti i pazienti, il trattamento dovrebbe essere interrotto gradualmente per ridurre i possibili sintomi da sospensione (vedere paragrafo 4.4)

Ansia

Il trattamento dovrebbe essere il più breve possibile. Il paziente dovrebbe essere rivalutato regolarmente e la necessità di un trattamento continuato dovrebbe essere rivalutata attentamente, particolarmente se il paziente è senza sintomi. La durata complessiva del trattamento, generalmente, non dovrebbe superare le 8-12 settimane, compreso un periodo di sospensione graduale.

In determinati casi, può essere necessaria l'estensione oltre il periodo massimo di trattamento; in tal caso ciò non dovrebbe avvenire senza rivalutazione della condizione del paziente.

A titolo indicativo si consiglia:

- Medicina generale: 1 compressa da 1 mg, 1-3 volte al giorno o 10-20 gocce, 1-3 volte al giorno.
- Per casi particolarmente severi, il dosaggio può essere aumentato fino a ½-1 compressa da 2,5 mg, 1-3 volte al giorno o 20-50 gocce, 1-3 volte al giorno.

Insonnia

Il trattamento dovrebbe essere il più breve possibile. La durata del trattamento, generalmente, varia da pochi giorni a due settimane, fino a un massimo di quattro settimane, compreso un periodo di sospensione graduale.

In determinati casi, può essere necessaria l'estensione oltre il periodo massimo di trattamento; in caso affermativo, non dovrebbe avvenire senza rivalutazione della condizione del paziente.

A titolo indicativo si consiglia:

Disturbi del sonno: da 1 a 2,5mg alla sera o 20-50 gocce alla sera.

Il trattamento dovrebbe essere iniziato con la dose consigliata più bassa. La dose massima non dovrebbe essere superata.

Nel trattamento di pazienti anziani ridurre la dose iniziale di circa il 50%; si consiglia un dosaggio iniziale di 1-2 mg al giorno in dosi suddivise. Il dosaggio dovrà poi essere aggiustato secondo le necessità e la tollerabilità (vedere paragrafo 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego). I pazienti con funzione epatica e/o renale alterata dovrebbero assumere dosaggi ridotti.

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- Miastenia gravis.
- Ipersensibilità alle benzodiazepine.
- Grave insufficienza respiratoria.

- Grave insufficienza epatica.
- Sindrome da apnea notturna.
- Glaucoma ad angolo stretto.
- Durante la gravidanza e l'allattamento.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

L'uso di benzodiazepine, incluso Lorans, può portare a depressione respiratoria potenzialmente fatale.

Rischio derivante dall'uso concomitante di oppioidi:

L'uso concomitante di Lorans e oppioidi può causare sedazione, depressione respiratoria, coma e morte. A causa di questi rischi, la prescrizione concomitante di medicinali sedativi, benzodiazepine come Lorans o medicinali benzodiazepino-correlati, con oppioidi deve essere riservata ai pazienti per i quali non sono possibili opzioni di trattamento alternative. Se si decide di prescrivere Lorans in concomitanza con oppioidi, deve essere usata la dose efficace più bassa e la durata del trattamento deve essere più breve possibile (vedere anche la raccomandazione generale sulla dose nel paragrafo 4.2).

I pazienti devono essere monitorati attentamente per segni e sintomi di depressione respiratoria e sedazione. A tale riguardo, è fortemente raccomandato di informare i pazienti e chi si occupa di loro (ove applicabile) di prestare attenzione a questi sintomi (vedere paragrafo 4.5).

Gravi reazioni anafilattiche/anafilattoidi sono state riportate con l'uso delle benzodiazepine. Casi di angioedema riguardanti la lingua, la glottide o la laringe sono stati riportati in pazienti dopo aver assunto la prima dose o dosi successive di benzodiazepine. Alcuni pazienti che assumevano benzodiazepine hanno avuto sintomi addizionali come dispnea, chiusura della gola, o nausea e vomito. Alcuni pazienti hanno avuto necessità di terapie al pronto soccorso. Se l'angioedema riguarda la lingua, la glottide o la laringe, si può verificare ostruzione delle vie respiratorie che potrebbe essere fatale.

I pazienti che sviluppano angioedema dopo trattamento con le benzodiazepine non devono essere trattati nuovamente con questa classe di medicinali.

Si consiglia di controllare periodicamente la necessità di continuare la terapia con Lorans. Come per le altre benzodiazepine il trattamento dei sintomi ansiosi dovrebbe essere di breve durata. Inoltre, nelle condizioni in cui si verificano ansia e tensioni associate a fenomeni contingenti della vita giornaliera non è necessario normalmente ricorrere all'uso di ansiolitici.

L'uso in soggetti predisposti alla dipendenza quali, per esempio, alcoolisti e farmacodipendenti, dovrebbe essere evitato del tutto, se possibile, a causa della predisposizione di tali pazienti alla abitudine e alla dipendenza.

Lorans gocce orali contiene il 70 % vol di etanolo (alcool), fino a 707 mg per dose, equivalente a 17 ml di birra o 7 ml di vino per dose.

Può essere dannoso per gli alcolisti.

Da tenere in considerazione nelle donne in gravidanza o in allattamento, nei bambini e nei gruppi ad alto rischio come le persone affette da patologie epatiche o epilessia.

Per chi svolge attività sportiva, l'uso di medicinali contenenti alcool etilico (etanolo) può determinare positività ai test antidoping in rapporto ai limiti di concentrazione alcolemica indicati da alcune federazioni sportive.

Tolleranza

Una certa perdita di efficacia agli effetti ipnotici delle benzodiazepine può svilupparsi dopo un uso ripetuto per alcune settimane.

I pazienti devono essere avvisati che in concomitanza del trattamento con benzodiazepine la tolleranza per alcol e altri farmaci che deprimono il sistema nervoso centrale può diminuire, e che quindi queste sostanze dovrebbero essere evitate o ridotte.

Dipendenza – Astinenza – Sindrome da interruzione improvvisa del trattamento

L'uso di benzodiazepine può condurre allo sviluppo di dipendenza fisica e psichica da questi farmaci. Il rischio di dipendenza aumenta con la dose e la durata del trattamento; esso è maggiore in pazienti con una storia di abuso di droga, farmaci, o alcool o marcati disturbi della personalità. La possibilità di dipendenza è ridotta quando Lorazepam è usato nella dose appropriata con un trattamento a breve termine, mentre aumenta con l'uso di dosi maggiori e per periodi più lunghi. In generale le benzodiazepine devono essere prescritte solo per periodi brevi (2-4 settimane). L'uso continuo a lungo termine non è raccomandato.

Sintomi da astinenza (per es. insonnia di rimbalzo) possono manifestarsi in seguito alla sospensione del dosaggio consigliato dopo una sola settimana di terapia. La brusca sospensione del trattamento deve essere evitata ed un esteso periodo di terapia deve essere seguito da un programma di graduale riduzione del dosaggio.

Una volta che la dipendenza fisica si è sviluppata, il termine brusco del trattamento sarà accompagnato dai sintomi da astinenza. Questi possono consistere in cefalea, dolori muscolari, ansia estrema, tensione, irrequietezza, confusione, irritabilità, fenomeni di rimbalzo, disforia, capogiro, nausea, diarrea, perdita di appetito. Nei casi gravi possono manifestarsi i seguenti sintomi: derealizzazione, depersonalizzazione, iperacusia, intorpidimento e formicolio delle estremità, ipersensibilità alla luce, al rumore e al contatto fisico, allucinazioni/delirio, crisi epilettiche o convulsioni. Le convulsioni/crisi epilettiche possono verificarsi più comunemente in pazienti con preesistenti disturbi di natura epilettica oppure che fanno uso di altri farmaci che abbassano la soglia convulsiva quali gli antidepressivi.

Altri sintomi sono: depressione, insonnia, sudorazione, tinnito persistente, movimenti involontari, vomito, parestesia, alterazioni percettive, crampi addominali e muscolari, tremore, mialgia, agitazione, palpitazioni, tachicardia, attacchi di panico, vertigini, iperreflessia, perdita della memoria a breve termine, ipertermia.

Insonnia ed ansia di rimbalzo: all'interruzione del trattamento può presentarsi una sindrome transitoria in cui i sintomi che hanno condotto al trattamento con benzodiazepine ricorrono in forma aggravata. Può essere accompagnata da altre reazioni, compresi cambiamenti di umore, ansia, irrequietezza o disturbi del sonno.

Sintomi da sospensione, specialmente i più gravi, sono più comuni in quei pazienti che hanno ricevuto dosi eccessive per un lungo periodo di tempo, essi possono però verificarsi anche dopo sospensione di benzodiazepine prese di continuo a dosaggi terapeutici, specie se la sospensione avviene in modo brusco.

Poiché il rischio di sintomi da astinenza o da rimbalzo è maggiore dopo la sospensione brusca del trattamento, si suggerisce di effettuare una diminuzione graduale del dosaggio. Si deve consigliare al paziente di consultare il proprio medico sia prima di aumentare o diminuire la dose di farmaco, che prima di sospenderlo. Ci sono evidenze di sviluppo di tolleranza agli effetti sedativi delle benzodiazepine.

Lorans può dare potenziale abuso specialmente in pazienti con storia di abuso di droga e/o alcool.

Durata del trattamento

La durata del trattamento deve essere la più breve possibile (vedere paragrafo 4.2) a seconda dell'indicazione, ma non deve superare le quattro settimane per l'insonnia ed otto-dodici settimane nel caso dell'ansia, compreso un periodo di sospensione graduale. L'estensione della terapia oltre questi periodi non deve avvenire senza rivalutazione della situazione clinica. Può essere utile informare il paziente quando il trattamento è iniziato che esso sarà di durata limitata e spiegare precisamente come il dosaggio deve essere diminuito progressivamente.

Inoltre è importante che il paziente sia informato della possibilità di fenomeni di rimbalzo, minimizzando quindi l'ansia riguardo a tali sintomi se dovessero accadere alla sospensione del medicinale.

Amnesia

Le benzodiazepine possono indurre amnesia anterograda. Ciò accade più spesso parecchie ore dopo l'ingestione del farmaco e, quindi, per ridurre il rischio ci si deve accertare che i pazienti possano avere un sonno ininterrotto di 7-8 ore (vedere paragrafo 4.8).

Reazioni psichiatriche e paradosse

Con l'uso di benzodiazepine sono state occasionalmente riportate reazioni paradosse come irrequietezza, agitazione, irritabilità, aggressività, delusione, collera, incubi, allucinazioni, psicosi, alterazioni del comportamento, stati d'ansia, ostilità, eccitazione, disturbi del sonno/insonnia, eccitazione sessuale, sedazione, affaticamento, sonnolenza, atassia, confusione, depressione, smascheramento di depressione, capogiri, cambiamenti nella libido, impotenza, diminuzione dell'orgasmo. Se ciò dovesse avvenire, l'uso del medicinale dovrebbe essere sospeso. Tali reazioni sono più frequenti nei bambini e negli anziani.

Ansia e insonnia possono essere sintomi di varie altre patologie. Quindi dovrebbe essere preso in considerazione che tali disturbi potrebbero essere dovuti a sottostanti patologie fisiche o psichiatriche.

Gruppi specifici di pazienti

Non è stata stabilita l'efficacia e la sicurezza d'impiego nei bambini sotto i 12 anni di età. Le benzodiazepine non devono essere date ai bambini senza valutazione attenta dell'effettiva necessità del trattamento; la durata del trattamento deve essere la più

breve possibile. Per la reattività molto variabile agli psicofarmaci, i pazienti anziani o debilitati e quelli con modificazioni organiche cerebrali (specie arteriosclerotiche) devono essere trattati con bassi dosaggi (vedere paragrafo 4.2) o non essere trattati affatto. I pazienti anziani o debilitati possono essere più suscettibili agli effetti di Lorans. Pertanto, tali pazienti devono essere monitorati frequentemente ed il loro dosaggio attentamente adattato a seconda della risposta del paziente. A causa del rischio di depressione respiratoria, le stesse misure prudenziali devono essere adottate per i pazienti con insufficienza cardiaca, bassa pressione arteriosa, funzione respiratoria compromessa, insufficienza renale e respiratoria cronica, COPD (ostruzione polmonare cronica), sindrome da apnea notturna. Tali pazienti devono essere sottoposti a regolari controlli durante la terapia con Lorans (così come è consigliato con le altre benzodiazepine e gli altri agenti psicofarmacologici).

In aggiunta, pazienti anziani o debilitati sono particolarmente sensibili agli effetti delle benzodiazepine sul Sistema Nervoso Centrale. A causa del rischio di sonnolenza, debolezza muscolare e affaticamento che possono aumentare il rischio di cadute, spesso con conseguenze gravi in questa popolazione, le benzodiazepine e i prodotti correlati devono essere usati con cautela nei pazienti più anziani.

Le benzodiazepine possono causare ipotensione. Pertanto, devono essere assunte con cautela nei pazienti in cui cadute improvvise della pressione sanguigna potrebbero avere complicanze cardiovascolari o cerebrovascolari.

Le benzodiazepine non sono indicate nei pazienti con grave insufficienza epatica in quanto possono precipitare l'encefalopatia. Come tutte le benzodiazepine, Lorans può precipitare o peggiorare l'encefalopatia in pazienti con insufficienza epatica grave. Pertanto, l'uso in questi pazienti è controindicato (vedere paragrafo 4.3).

Le benzodiazepine non sono consigliate per il trattamento primario della malattia psicotica. Le benzodiazepine non devono essere usate da sole per trattare la depressione o l'ansia connessa con la depressione (il suicidio può essere precipitato in tali pazienti); in tali pazienti va evitata la somministrazione di elevate quantità di Lorans. Una depressione preesistente può emergere o peggiorare durante l'uso di benzodiazepine, incluso Lorans. L'uso di benzodiazepine può smascherare la tendenza al suicidio in pazienti depressi ed esse non devono essere somministrate senza un'adeguata terapia antidepressiva.

Le benzodiazepine dovrebbero essere usate con attenzione estrema in pazienti con una storia di abuso di droga o alcool.

In corso di trattamento prolungato o nel trattamento di pazienti con insufficienza renale o epatica è consigliabile procedere a controlli del quadro ematico e della funzione renale e/o epatica.

In pazienti con insufficienza renale o epatica il dosaggio deve essere attentamente adattato secondo la risposta del paziente.

Pazienti anziani

Lorans deve essere utilizzato con cautela nei pazienti anziani a causa del rischio di sedazione e/o debolezza muscolare, che possono aumentare il rischio di cadute, con conseguenze gravi in questa popolazione. I pazienti anziani devono assumere una dose ridotta (vedere paragrafo 4.2 Posologia).

Lorans compresse contiene lattosio: i pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit totale di lattasi o malassorbimento di glucosio-galattosio non devono assumere questo medicinale.

Lorans gocce orali contiene etanolo (alcool), vedere paragrafo 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

L'associazione con altri psicofarmaci richiede particolare cautela e vigilanza da parte del medico onde evitare inattesi effetti indesiderati da interazione.

L'assunzione concomitante con alcool va evitata poiché l'effetto sedativo può essere aumentato. Ciò influenza negativamente la capacità di guidare o di usare macchinari.

Associazione con farmaci/sostanze che deprimono il sistema nervoso centrale (SNC): l'effetto depressivo centrale può essere accresciuto nei casi di uso concomitante con alcool, barbiturici, antipsicotici (neurolettici), ipnotici/sedativi, ansiolitici, antidepressivi, analgesici narcotici (per esempio, gli oppioidi), antiepilettici, anestetici e antistaminici sedativi. Nel caso degli analgesici narcotici può avvenire aumento dell'euforia conducendo ad un aumento della dipendenza psichica.

Oppioidi:

L'uso concomitante di medicinali sedativi, benzodiazepine come Lorans o medicinali benzodiazepino-correlati, con oppioidi aumenta il rischio di sedazione, depressione respiratoria, coma e morte a causa dell'effetto depressivo additivo sul SNC. Il dosaggio e la durata dell'uso concomitante devono essere limitati (vedere paragrafo 4.4).

L'uso concomitante di clozapina e Lorans può produrre sedazione marcata, salivazione eccessiva, atassia.

La somministrazione contemporanea di lorazepam con il valproato può risultare in un aumento delle concentrazioni nel plasma e ad una ridotta eliminazione del lorazepam.

Il valproato può inibire la glucuronizzazione di lorazepam (quest'ultimo di conseguenza potrebbe avere concentrazioni sieriche aumentate e aumentato rischio di sonnolenza); la dose di lorazepam dovrebbe essere ridotta di circa il 50% quando co-somministrato con valproato.

Altre sostanze possono aumentare l'effetto sedativo di lorazepam: sodio oxibato e rilassanti muscolari come il baclofen.

Caffeina

Può ridurre gli effetti sedativi e ansiolitici di lorazepam.

La somministrazione contemporanea di lorazepam con il probenecid può risultare in una insorgenza più rapida o in un prolungamento dell'effetto di lorazepam dovuti ad un incremento dell'emivita del lorazepam o ad una diminuita eliminazione totale. Il dosaggio del Lorans deve essere ridotto del 50% quando è cosomministrato con il probenecid.

La somministrazione di teofilline o aminofilline può ridurre gli effetti delle benzodiazepine, incluso Lorans.

Composti che inibiscono determinati enzimi epatici (specialmente citocromo P450) possono aumentare l'attività delle benzodiazepine. In grado inferiore questo si applica anche alle benzodiazepine che sono metabolizzate soltanto per coniugazione. Non è stato dimostrato che il sistema citocromo P450 sia coinvolto nel metabolismo di lorazepam. Non sono state osservate interazioni che coinvolgono il sistema citocromo P450.

Sono stati riportati casi di eccessivo stupor, riduzione significativa della frequenza respiratoria e, in un caso, ipotensione, quando il lorazepam è stato somministrato concomitantemente alla loxapina.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Non somministrare durante la gravidanza (vedere paragrafo 4.3). L'assunzione di benzodiazepine durante la gravidanza può causare danni al feto. Un aumentato rischio di malformazioni congenite associato con l'uso di agenti ansiolitici (clordiazepossido, diazepam, meprobamato) durante il primo trimestre di gravidanza è stato suggerito in diversi studi; evitare sempre, quindi, la somministrazione di benzodiazepine durante il primo trimestre di gravidanza.

Va considerata la possibilità di una gravidanza prima che una donna in età fertile cominci la terapia con le benzodiazepine. Se Lorans è già stato prescritto a una donna in età fertile, questa dovrebbe essere avvisata di dover informare il proprio medico se sta programmando una gravidanza, oppure se sospetta di essere in gravidanza, per pianificarne la graduale sospensione.

Nell'uomo i livelli ematici, ottenuti dal cordone ombelicale, indicano che Lorans e il suo glucuronide passano attraverso la placenta. Se, per gravi motivi medici, il prodotto è somministrato durante l'ultimo periodo di gravidanza, o durante il travaglio a dosi elevate, possono verificarsi effetti sul neonato. Sintomi quali ipoattività, ipotonia, moderata depressione respiratoria, ipotermia, apnea, problemi di nutrizione e risposte metaboliche alterate da diminuita resistenza al freddo sono state osservate in neonati le cui madri hanno fatto uso di benzodiazepine durante la fase tardiva della gravidanza o durante il parto.

Inoltre, neonati nati da madri che hanno assunto benzodiazepine cronicamente durante le fasi avanzate della gravidanza possono sviluppare dipendenza fisica e possono presentare un certo rischio di sviluppare i sintomi da astinenza nel periodo postnatale.

Sembra che nei neonati la coniugazione di Lorans avvenga lentamente essendo il suo glucuronide rintracciabile nelle urine per più di 7 giorni. La glucuronizzazione di Lorans può inibire competitivamente la coniugazione della bilirubina, portando all'iperbilirubinemia nel neonato.

Allattamento

Poiché le benzodiazepine sono escrete nel latte materno, esse non devono essere somministrate alle madri che allattano al seno (vedere paragrafo 4.3).

Sedazione ed incapacità ad assumere latte dal seno, si sono manifestate, durante l'allattamento, in neonati le cui madri assumevano benzodiazepine. I neonati nati da tali

madri devono essere osservati per effetti farmacologici (comprese sedazione ed irritabilità).

Lorans gocce orali contiene etanolo (alcool), vedere paragrafo 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

La sedazione, l'amnesia, l'alterazione della concentrazione e della funzione muscolare possono influenzare negativamente la capacità di guidare e utilizzare macchinari. Se la durata del sonno è stata insufficiente, la probabilità che la vigilanza sia alterata può essere aumentata (vedere paragrafo 4.5).

Come per tutti i pazienti in terapia con farmaci che agiscono sul SNC, i pazienti devono essere avvertiti di non utilizzare macchinari pericolosi e di non guidare.

Lorans gocce orali contiene etanolo (alcool), vedere paragrafo 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego.

4.8 Effetti indesiderati

LORANS è normalmente ben tollerato e, in generale non altera le capacità fisiche e mentali, quando il dosaggio è propriamente adattato.

Gli effetti indesiderati più frequentemente osservati comprendono:

Disturbi psichiatrici: ottundimento, confusione

Patologie del sistema nervoso: sonnolenza, riduzione della vigilanza, cefalea, vertigini, atassia (instabilità nel camminare)

Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo: debolezza muscolare

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione: affaticamento

Patologie dell'occhio: diplopia

Questi fenomeni si presentano principalmente all'inizio della terapia e solitamente scompaiono con le successive somministrazioni.

Gli effetti indesiderati osservati occasionalmente sono:

Patologie del sistema emolinfopoietico: trombocitopenia, agranulocitosi, pancitopenia

Disturbi del sistema immunitario: reazioni da ipersensibilità, reazioni anafilattiche / anafilattoidi, dermatite allergica, angioedema

Patologie endocrine: SIADH (sindrome da inappropriata secrezione dell'ormone antidiuretico)

Disturbi del metabolismo e della nutrizione: iponatremia, modificazioni dell'appetito

Disturbi psichiatrici: disturbi del sonno, cambiamenti nella libido, agitazione, aggressività, sbalzi d'umore, disorientamento, depressione, smascheramento di stati depressivi preesistenti, irritabilità, delirio, collera, incubi, allucinazioni, psicosi, dipendenza psichica, sviluppo di dipendenza fisica, idea suicida/tentativo di suicidio, alterazioni del comportamento, disinibizione, abuso di benzodiazepine, delusione, euforia, irrequietezza

Patologie del sistema nervoso: sintomi extrapiramidali, tremori, disartria/difficoltà nella articolazione del linguaggio, amnesia, convulsioni/crisi epilettiche, coma, disturbi dell'equilibrio e disturbi del sistema nervoso autonomo, compromissione dell'attenzione/concentrazione

Patologie dell'occhio: disturbi della vista, disturbi della funzione oculare

Patologie vascolari: ipotensione

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche: depressione respiratoria, apnea, peggioramento dell'apnea notturna, peggioramento della patologia ostruttiva polmonare

Patologie gastrointestinali: secchezza della bocca, scialorrea, nausea, stipsi

Patologie epatobiliari: ittero

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo: reazioni cutanee

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione: effetto rimbalzo, sintomi da astinenza

Esami diagnostici: aumento della bilirubina, aumento delle transaminasi epatiche, aumento della fosfatasi alcalina

Traumatismi, intossicazioni e complicanze da procedura: cadute e conseguenti lesioni

L'incidenza di sedazione e capogiro aumenta con l'età.

Gli effetti delle benzodiazepine sul SNC dipendono dal dosaggio. Dosi elevate provocano una depressione del SNC più grave.

Amnesia

Amnesia anterograda può avvenire anche ai dosaggi terapeutici, il rischio aumenta ai dosaggi più alti: gli effetti amnesici possono essere associati con alterazioni del comportamento (vedere paragrafo 4.4).

Depressione

Durante l'uso di benzodiazepine può essere smascherato uno stato depressivo preesistente.

Le benzodiazepine o i composti benzodiazepino-simili possono causare reazioni come: irrequietezza, agitazione, irritabilità, aggressività, delusione, collera, incubi, allucinazioni, psicosi, alterazioni del comportamento.

Tali reazioni possono essere abbastanza gravi: sono più probabili nei bambini e negli anziani.

Dipendenza

L'uso di benzodiazepine (anche alle dosi terapeutiche) può condurre allo sviluppo di dipendenza fisica: la sospensione della terapia può provocare fenomeni di rimbalzo o da astinenza (vedere paragrafo 4.4). Può verificarsi dipendenza psichica. E' stato segnalato abuso di benzodiazepine.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione dell'Agenzia Italiana del Farmaco, sito web: <http://www.agenziafarmaco.gov.it/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa>.

4.9 Sovradosaggio

Come per le altre benzodiazepine, una dose eccessiva non dovrebbe presentare rischio per la vita, a meno che non vi sia assunzione concomitante di altri depressanti del SNC (incluso l'alcool). Nel trattamento dell'iperdosaggio di qualsiasi farmaco, deve essere considerata la possibilità che siano state assunte contemporaneamente altre sostanze.

A seguito di una dose eccessiva di benzodiazepine per uso orale, deve essere indotto il vomito (entro un'ora) se il paziente è cosciente o intrapreso il lavaggio gastrico, subito dopo l'ingestione, con protezione delle vie respiratorie se il paziente è privo di conoscenza o in pazienti che presentano sintomi. Tali operazioni dovrebbero essere seguite dalle pratiche rianimative generali, dal monitoraggio dei segni vitali e dalla stretta osservazione del paziente. Qualora ci sia il rischio di aspirazione, l'induzione del vomito è sconsigliata.

Non è stata accertata l'utilità di un trattamento dialitico.

Se non si osserva miglioramento con lo svuotamento dello stomaco deve essere somministrato carbone attivo per ridurre l'assorbimento. Attenzione speciale deve essere prestata alle funzioni respiratorie e cardiovascolari nella terapia d'urgenza. L'iperdosaggio di benzodiazepine si manifesta solitamente con vario grado di depressione del sistema nervoso centrale che varia dall'obnubilamento al coma. Nei casi lievi, i sintomi includono obnubilamento, disartria, confusione mentale e letargia. Nei casi più gravi, quali quelli che possono verificarsi a seguito di assunzione massiva a scopo suicida, oppure quando concomitantemente sono stati ingeriti altri farmaci o alcool, i sintomi possono includere atassia, ipotonia, ipotensione, ipnosi, reazioni

paradosse, depressione del SNC, depressione cardiovascolare depressione respiratoria, coma di 1° e 3° grado e morte.

Il flumazenil può essere usato come antidoto.

Il medico deve essere a conoscenza del rischio di crisi epilettiche in associazione al trattamento con il flumazenil, particolarmente in coloro che usano benzodiazepine da lungo tempo ed in caso di sovradosaggio da antidepressivi ciclici.

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: ansiolitici, derivati benzodiazepinici.

Codice ATC: N05BA06

Principio attivo del LORANS è lorazepam: 7-cloro-1,3-diidro-3-idrossi-5(o-clorofenil)-2H-1,4-benzodiazepin-2-one.

I risultati delle indagini volte a verificare gli eventuali effetti cardiocircolatori e respiratori hanno dimostrato che lorazepam, somministrato per via orale o endoperitoneale, non esercita influenze sulla pressione arteriosa sistemica, sull'elettrocardiogramma e sul pneumogramma.

Dalle prove sperimentali volte a valutarne l'attività farmacologica è risultato che LORANS:

- induce il sonno a seguito di dosi non ipnotiche di Esobarbital e lo prolunga per dosi ipnotiche dello stesso barbiturico;
- possiede attività anticonvulsivante, dimostrata nei confronti di agenti convulsivanti chimici (stricnina, pentametilentetrazolo) e fisici (elettroshock);
- svolge un effetto inibitore sull'attività motoria spontanea;
- svolge notevole attività inibitoria nei confronti della ipermotilità indotta da metamfetamina.

Tale spettro farmacologico è caratteristico dei derivati benzodiazepinici psicoattivi, comunemente indicati come ansiolitici.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Lorazepam somministrato per via orale viene rapidamente assorbito.

Gli studi di farmacocinetica hanno rilevato che le più elevate concentrazioni sieriche in lorazepam (libero e coniugato) sono acquisite 2-3 ore dopo la somministrazione: gli effetti farmacologici scompaiono in genere entro la 6a-8a ora, benché i livelli serici siano apprezzabili anche alla 24a ora.

L'emivita plasmatica del lorazepam non coniugato è di circa 12-16 ore.

Il lorazepam si lega alle proteine plasmatiche in misura dell'85-90%.

Circa 2/3 delle dosi somministrate sono escluse con le urine, sotto forma di glucuronide, entro la 96a ora, mentre le feci contengono meno dell'1% di lorazepam libero.

Nei neonati sembra che la coniugazione di lorazepam avvenga lentamente essendo il suo glucuronide rintracciabile nelle urine per più di sette giorni. La glucuronazione di Lorazepam può inibire competitivamente la coniugazione della bilirubina, portando alla iperbilirubinemia nel neonato.

Non esistono prove di eccessivo accumulo di lorazepam in caso di somministrazione fino a 6 mesi, né esistono prove di induzione di enzimi farmaco-metabolizzanti. Lorazepam

non è un substrato per enzimi N-dealchilanti del sistema citocromo P450, né viene idrolizzato in maniera significativa.

Il volume di distribuzione è 1,3 l/kg.

Studi comparativi su soggetti giovani e soggetti anziani hanno dimostrato che la farmacocinetica di lorazepam rimane inalterata con l'avanzare dell'età. In pazienti con malattie epatiche (epatite, cirrosi alcolica) non sono state riportate alterazioni dell'assorbimento, della distribuzione, del metabolismo e dell'escrezione. Come con altre benzodiazepine, la farmacocinetica di lorazepam può essere alterata in caso di insufficienza renale.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Nei tests di tossicità sull'animale il prodotto non ha rilevato potenzialità sia per trattamento acuto ($DL_{50} > 4000$ mg/kg/os nel topo e nel ratto) che protratto.

Dilatazione dell'esofago è stata osservata in ratti trattati con lorazepam per più di un anno con un dosaggio di 6 mg/kg/die. La dose, alla quale tale effetto non si è verificato era di 1,25 mg/kg/die (circa 6 volte la dose terapeutica massima nell'uomo che è di 10 mg/die). L'effetto era reversibile solo se il trattamento veniva sospeso entro due mesi dalla prima osservazione del fenomeno. Il significato clinico di questo non è conosciuto. Nessun effetto teratogeno od embriotossico è stato evidenziato nel ratto, nel topo e nel coniglio per somministrazione orale.

Nessuna prova di potenziale carcinogenico (ratti, topi) e mutagenico è emersa dagli studi condotti.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

LORANS 1 mg compresse

Lattosio monoidrato, amido di mais pregelatinizzato, povidone, magnesio stearato, giallo tramonto (E110).

LORANS 2,5 mg compresse

Lattosio monoidrato, amido di mais pregelatinizzato, povidone, magnesio stearato.

LORANS 2 mg/ml gocce orali, soluzione

Tappo serbatoio: mannitolo

Flacone: etanolo, acqua depurata.

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

A confezionamento integro: Compresse – 2 anni

Gocce – 3 anni

Dopo ricostituzione del prodotto: Gocce – 30 giorni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Comprese: Non conservare a temperatura superiore a 25°C.

Gocce:

A confezionamento integro: questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

Dopo la prima apertura: conservare il flacone in frigorifero (2°C – 8°C).

6.5 Natura e contenuto del contenitore

- Le compresse sono alloggiare in blisters di polivinile cloruro opacizzato con titanio diossido, accoppiato e termosaldato ad un foglio di alluminio.

LORANS 1 mg compresse – 20 compresse

LORANS 2,5 mg compresse – 20 compresse

LORANS 1 mg compresse – 30 compresse

LORANS 2,5 mg compresse – 30 compresse

- Flacone in vetro con il solvente e tappo serbatoio contenente il principio attivo in polvere, con contagocce incorporato in polipropilene. Il flacone è chiuso con capsula a strappo e sovracapsula.

LORANS 2 mg/ml gocce orali, soluzione - Flacone da 10 ml

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Teofarma S.r.l.

Via Fratelli Cervi, 8

27010 Valle Salimbene (Pavia) – Italia

8. NUMERI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

LORANS 1 mg compresse – 20 compresse n. 023001086

LORANS 2,5 mg compresse – 20 compresse n. 023001098

LORANS 1 mg compresse – 30 compresse n. 023001023

LORANS 2,5 mg compresse – 30 compresse n. 023001047

LORANS 2 mg/ml gocce orali, soluzione – Flacone da 10 ml n. 023001074

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

LORANS 1 mg compresse – 20 compresse 31.12.1973/Giugno 2010

LORANS 2,5 mg compresse – 20 compresse 31.12.1973/Giugno 2010

LORANS 1 mg compresse – 30 compresse 31.12.1973/Giugno 2010

LORANS 2,5 mg compresse – 30 compresse 31.12.1973/Giugno 2010

LORANS 2 mg/ml gocce orali, soluzione – Flacone da 10 ml

21.08.1989/Giugno 2010

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Febbraio 2019