1. BEZEICHNUNG DER ARZNEIMITTEL

Tavor® 0,5 mg
Tavor® 1,0 mg
Tavor® Tabs 2,0 mg
Tavor® 2,5 mg

Tabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Tablette Tavor 0,5 mg enthält 0,5 mg Lorazepam
1 Tablette Tavor 1,0 mg enthält 1 mg Lorazepam
1 Tablette Tavor Tabs 2,0 mg enthält 2 mg Lorazepam
1 Tablette Tavor 2,5 mg enthält 2,5 mg Lorazepam

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Lactose-Monohydrat

Dieses Arzneimittel enthält 33,125 mg Lactose-Monohydrat pro 0,5 mg Tablette.
Dieses Arzneimittel enthält 67,65 mg Lactose-Monohydrat pro 1,0 mg Tablette.
Dieses Arzneimittel enthält 133,425 mg Lactose-Monohydrat pro 2,0 mg Tablette.
Dieses Arzneimittel enthält 132,925 mg Lactose-Monohydrat pro 2,5 mg Tablette.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Tablette

Tavor 0,5 mg:
Blaue, runde Tablette mit der Prägung „0,5“

Tavor 1,0 mg:
Weiße, runde Tablette mit der Prägung „1,0“ und einer Bruchkerbe

Tavor Tabs 2,0 mg:
Gelbe, längliche Tablette mit drei Bruchkerben

Tavor 2,5 mg:
Gelbe, runde Tablette mit der Prägung „2,5“ und einer Bruchkerbe

Die Bruchkerbe dient nur zum Teilen der Tablette, um das Schlucken zu erleichtern und nicht zum Teilen in gleiche Dosen.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

- Symptomatische Kurzzeitbehandlung von Angst-, Spannungs- und Erregungszuständen sowie dadurch bedingten Schlafstörungen
- Sedierung vor diagnostischen sowie vor und nach operativen Eingriffen

Hinweis:
Nicht alle Angst-, Spannungs- und Erregungszustände oder Schlafstörungen bedürfen einer medikamentösen Therapie. Oftmals sind sie Ausdruck körperlicher oder seelischer Erkrankungen und können durch andere Maßnahmen oder eine Behandlung der Grunderkrankung behoben werden. Angst- und Spannungszustände infolge von gewöhnlichem Alltagsstress sollten normalerweise nicht mit einem Tranquilizer behandelt werden. Der Einsatz von Lorazepam als Schlafmittel erscheint nur dann gerechtfertigt, wenn gleichzeitig Benzodiazepin-Wirkungen am Tag erwünscht sind.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Dosierung und Dauer der Therapie müssen je nach Symptomatik und Grunderkrankung individuell angepasst werden. Das Risiko einer Abhängigkeit kann mit Dosis und Behandlungsdauer zunehmen. Daher sollte die niedrigste wirksame Dosis für die kürzeste Dauer verschrieben und die Notwendigkeit einer Fortsetzung der Behandlung häufig neu bewertet werden (siehe Abschnitt 4.4).

Abruptes Absetzen oder schnelle Dosisreduktion von Lorazepam nach Daueranwendung kann lebensbedrohliche Entzugserscheinungen und/ oder Rebound-Phänomene auslösen. Daher sollte das Medikament schrittweise abgesetzt oder die Dosierung reduziert werden (siehe Abschnitt 4.4).

Dauer der Anwendung

Hierbei gilt der Grundsatz, die Dauer der Behandlung so kurz wie möglich zu halten.

Bei akuten Erkrankungen sollte die Anwendung von Lorazepam auf Einzelgaben oder wenige Tage beschränkt werden. Bei chronischen Krankheiten richtet sich die Dauer der Anwendung nach dem klinischen Verlauf. Nach 2-wöchiger täglicher Einnahme sollte vom Arzt bei einer schrittweisen Verringerung der Dosis geklärt werden, ob eine Behandlung mit Lorazepam weiterhin angezeigt ist.

Zu beachten ist, dass nach längerer Anwendungsdauer (länger als 1 Woche) und plötzlichem Absetzen des Arzneimittels Schlafstörungen, Angst- und Spannungszustände, innere Unruhe und Erregung vorübergehend verstärkt wieder auftreten können. Daher sollte die Behandlung nicht plötzlich, sondern durch schrittweise Verringerung der Dosis beendet werden.

Dosierung

Hierbei gilt der Grundsatz, die Dosis so klein wie möglich zu halten.

Behandlung von Angst-, Spannungs- und Erregungszuständen sowie dadurch bedingten Schlafstörungen

Die Tagesdosis beträgt in der Regel 0,5 bis 2,5 mg Lorazepam, verteilt auf 2 bis 3 Einzeldosen oder als abendliche Einmaldosis. Im Einzelfall, speziell im stationären Bereich, kann die Tagesdosis unter Berücksichtigung aller Vorsichtshinweise auf maximal 7,5 mg erhöht werden.

Stehen behandlungsbedürftige Schlafstörungen im Vordergrund, kann die Tagesdosis (0,5 bis 2,5 mg Lorazepam) als Einmalgabe etwa eine halbe Stunde vor dem Schlafengehen eingenommen werden.

Sedierung vor diagnostischen sowie vor und nach operativen Eingriffen:

1 bis 2,5 mg Lorazepam am Vorabend und/ oder 2 bis 4 mg etwa 1 bis 2 Stunden vor dem Eingriff. Postoperativ 1 bis 2,5 mg in geeigneten Zeitabständen.

Kinder und Jugendliche

Bei Kindern ist die Dosis entsprechend herabzusetzen, Einzeldosen von 0,5 bis 1 mg bzw. 0,05 mg/kg Körpergewicht sollten nicht überschritten werden.

Ältere oder geschwächte Patienten

Bei älteren oder geschwächten Patienten sollte die initiale Tagesgesamtdosis um ca. 50 % gesenkt werden. Die Dosis ist entsprechend der erforderlichen Wirkung und der individuellen Verträglichkeit einzustellen (siehe Abschnitt 4.4).

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion

Bei Patienten mit schwerer Leberinsuffizienz sollte die Dosis der Reaktionslage entsprechend sorgfältig eingestellt werden. Niedrigere Dosen können bei diesen Patienten ausreichen.

Hinweis

Für die verschiedenen Dosierungen stehen Darreichungsformen mit dem Wirkstoff Lorazepam in verschiedenen Stärken zur Verfügung.

Art der Anwendung

Die Tabletten werden, unabhängig von den Mahlzeiten, mit etwas Flüssigkeit eingenommen.
Bei der Anwendung als Schlafmittel sollte die Einnahme nicht auf vollen Magen erfolgen, da sonst mit verzögertem Wirkungseintritt und – abhängig von der Schlafdauer – mit verstärkten Nachwirkungen am nächsten Morgen gerechnet werden muss.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, andere Benzodiazepine oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile sowie bei Abhängigkeitsanamnese.

Lorazepam darf nur unter besonderer Vorsicht angewendet werden bei Myasthenia gravis, spinalen und zerebellaren Ataxien, bei akuter Vergiftung mit Alkohol oder zentraldämpfenden Pharmaka (z. B. Schlaf- oder Schmerzmitteln, Neuroleptika, Antidepressiva und Lithium) sowie bei Atemfunktionsstörungen (z. B. Schlafapnoe-Syndrom, chronisch-obstruktiver Lungenerkrankung).

Kinder und Jugendliche unter 18 Jahren sollten nicht mit Lorazepam behandelt werden, außer nach strenger Indikationsstellung zur Sedierung vor diagnostischen sowie vor und nach operativen Eingriffen. Für Kinder unter 6 Jahren wird Tavor nicht empfohlen.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Risiken durch eine gleichzeitige Anwendung mit Opioiden
Die gleichzeitige Anwendung von Lorazepam und Opioiden kann zu Sedierung, Atemdepression, Koma und Tod führen. Aufgrund dieser Risiken ist die gleichzeitige Verschreibung von sedierenden Arzneimitteln wie Benzodiazepinen zusammen mit Opioiden nur bei den Patienten angebracht, für die es keine alternativen Behandlungsmöglichkeiten gibt. Wenn dennoch eine gleichzeitige Verschreibung von Lorazepam zusammen mit Opioiden für notwendig erachtet wird, sollte die niedrigste wirksame Dosis verwendet werden und die Behandlungsdauer sollte so kurz wie möglich sein

(siehe auch allgemeine Dosierungsempfehlung in Abschnitt 4.2).
Die Patienten sollten engmaschig auf Anzeichen und Symptome von Atemdepression und Sedierung überwacht werden. In diesem Zusammenhang wird dringend empfohlen, Patienten und deren Bezugspersonen (falls zutreffend) über diese Symptome zu informieren (siehe Abschnitt 4.5).

Bei depressiven Patienten muss mit der Möglichkeit eines Hervortretens oder einer Verstärkung der depressiven Symptomatik gerechnet werden. Eine Behandlung mit Benzodiazepinen kann bei diesen Patienten suizidale Tendenzen demaskieren; sie sollte nicht ohne adäquate antidepressive Therapie erfolgen.
Zu Beginn der Therapie sollte der behandelnde Arzt die individuelle Reaktion des Patienten auf das Medikament kontrollieren, um evtl. relative Überdosierungen möglichst schnell erkennen zu können. Dies gilt insbesondere für Kinder, ältere Patienten sowie Patienten in reduziertem Allgemeinzustand. Diese Patienten reagieren möglicherweise empfindlicher auf die Wirkung von Lorazepam und sollten deshalb während der Therapie häufiger kontrolliert werden.

Obwohl Bioverfügbarkeit und Metabolisierung von Lorazepam von Nierenfunktionsstörungen nicht und nur von schweren Leberfunktionsstörungen signifikant verändert werden, ist aufgrund der häufig zu beobachtenden höheren Empfindlichkeit gegenüber der Wirkung dieser Arzneimittel Vorsicht geboten; ebenso bei älteren Patienten, bei denen das Risiko eines Sturzes erhöht ist.

Obwohl Lorazepam zu den Benzodiazepinen mit mittellanger Halbwertszeit gehört, können bei der Anwendung als Schlafmittel, besonders bei höherer Dosierung und zu kurzer Schlafdauer, Hang-over-Effekte auftreten. Es sollte deshalb gewährleistet sein, dass eine ausreichende Schlafzeit (etwa 7 bis 8 Stunden) zur Verfügung steht.

Weiterhin sollten Patienten unter Berücksichtigung der spezifischen Lebenssituation (z. B. Berufstätigkeit) genaue Verhaltensanweisungen für den Alltag gegeben werden.

Bei der Anwendung von Benzodiazepinen wurde gelegentlich über das Auftreten von paradoxen Reaktionen berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Mit solchen Reaktionen muss insbesondere bei Kindern und älteren Personen gerechnet werden. Beim Auftreten paradoxer Reaktionen sollte die Behandlung mit Lorazepam beendet werden.

Wie bei allen Benzodiazepinen, kann es bei Anwendung von Lorazepam zu einer Verschlechterung einer hepatischen Enzephalopathie kommen. Deshalb sollte Lorazepam bei Patienten mit schwerer Leberinsuffizienz und/ oder hepatischer Enzephalopathie mit Vorsicht angewendet werden.

Ältere Patienten
Bei älteren Patienten ist Lorazepam mit Vorsicht anzuwenden, da die Gefahr einer Sedierung und/ oder Muskelschwäche besteht, die zu einem erhöhten Sturzrisiko führen kann, mit schwerwiegenden Folgen in dieser Patientengruppe. Bei älteren Patienten sollte die Dosis verringert werden (siehe Abschnitt 4.2).

Warnhinweise

Bei Anwendung von Benzodiazepinen, einschließlich Lorazepam, kann es zu einer möglicherweise tödlich verlaufenden Atemdepression kommen.

Toleranz
Es gibt Hinweise auf die Entwicklung einer Toleranz gegenüber der sedierenden Wirkung von Benzodiazepinen.

Abhängigkeit
Lorazepam hat ein primäres Abhängigkeitspotenzial. Bereits bei täglicher Einnahme über wenige Wochen besteht die Gefahr einer psychischen und physischen Abhängigkeitsentwicklung. Dies gilt nicht nur für den missbräuchlichen Gebrauch besonders hoher Dosen, sondern auch für den therapeutischen Dosisbereich. Das Risiko steigt mit der Einnahmedauer und der Dosis und ist höher bei Patienten mit Alkohol- oder Arzneimittelmissbrauch in der Vorgeschichte sowie bei Patienten mit erheblichen Persönlichkeitsstörungen. Grundsätzlich sollten Benzodiazepine nur für kurze Zeiträume (z. B. 2 bis 4 Wochen) verordnet werden. Eine fortgesetzte Anwendung sollte nur bei zwingender Indikation nach sorgfältiger Abwägung des therapeutischen Nutzens gegen das Risiko von Gewöhnung und Abhängigkeit erfolgen. Eine Langzeitanwendung von Lorazepam wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.8).

Entzugserscheinungen
Die Gefahr von Entzugssymptomen steigt mit der Einnahmedauer und der Dosis. Durch eine allmähliche Dosisverringerung lassen sich diese Erscheinungen meist vermeiden.
Bereits nach einer Behandlungsdauer von wenigen Tagen bei täglicher Einnahme von Lorazepam können nach dem Absetzen der Therapie, besonders wenn dies plötzlich erfolgt, Entzugssymptome (z. B. Schlafstörungen, vermehrtes Träumen) auftreten.

Plötzliches Absetzen oder schnelle Dosisreduktion von Lorazepam nach Daueranwendung kann Entzugssymptome auslösen, die lebensbedrohlich sein können. Diese können von leichter Dysphorie und Schlaflosigkeit bis zu einem schweren Syndrom reichen, das Bauch- und Muskelkrämpfe, Erbrechen, Schwitzen, Tremor und Krampfanfälle umfassen kann. Schwerere akute Entzugserscheinungen, einschließlich lebensbedrohlicher Reaktionen, umfassten Delirium tremens, Depression, Halluzinationen, Manie, Psychose, Krampfanfälle und Suizidalität.
Krämpfe/ Krampfanfälle können häufiger bei Patienten mit bereits bestehenden Anfallsleiden auftreten oder bei Patienten, die andere Arzneimittel einnehmen, die die Krampfschwelle senken, wie z. B. Antidepressiva.

Außerdem wurde auch von folgenden Symptomen berichtet: Kopfschmerzen, Angst, Unruhe, Verwirrtheit und Reizbarkeit, Rebound-Phänomene, Dysphorie, Schwindelgefühl, Realitätsverlust, Verhaltensstörungen, übersteigerte Geräuschwahrnehmung, Tinnitus, Taubheitsgefühl und Kribbeln in den Gliedmaßen, Überempfindlichkeit gegenüber Licht, Lärm und Berührung, Wahrnehmungsstörungen, unwillkürliche Bewegungen, Übelkeit, Appetitlosigkeit, Durchfall, Panikattacken, Bauchkrämpfe, Myalgie/ Muskelschmerzen, Erregungszustände, Palpitationen, Tachykardie, Schwindel, übersteigerte Reflexe, Verlust des Kurzzeitgedächtnisses und Hyperthermie.

Angst, Spannungszustände sowie Erregung und innere Unruhe können sich verstärkt wieder einstellen (Rebound-Erscheinungen).

Arzneimittelmissbrauch
Lorazepam hat ein Missbrauchspotenzial. Gefährdet sind insbesondere Patienten mit Arzneimittel- und/ oder Alkoholmissbrauch in der Vorgeschichte.
Arzneimittelmissbrauch ist ein bekanntes Risiko von Benzodiazepinen, und Patienten sollten entsprechend überwacht werden, wenn sie Lorazepam erhalten. Benzodiazepine können entwendet werden.
Es liegen Berichte über Todesfälle im Zusammenhang mit einer Überdosierung vor, wenn Benzodiazepine zusammen mit anderen ZNS-dämpfenden Mitteln, einschließlich Opioiden, anderen Benzodiazepinen, Alkohol und/ oder illegalen Substanzen, missbraucht werden. Diese Risiken sollten bei der Verschreibung oder Abgabe von Lorazepam berücksichtigt werden. Um diese Risiken zu verringern, sollte die niedrigste wirksame Dosis verwendet werden, und die Patienten sollten über die ordnungsgemäße Lagerung und Entsorgung von nicht verwendeten Arzneimitteln aufgeklärt werden, um eine Entwendung (z. B. durch Freunde und Verwandte) zu verhindern.

Unter Anwendung von Benzodiazepinen wurde über schwere anaphylaktische/anaphylaktoide Reaktionen berichtet. Nach Einnahme der ersten Dosis oder weiterer Dosen von Benzodiazepinen wurden Fälle eines Angioödems mit Beteiligung von Zunge, Glottis oder Larynx berichtet. Bei manchen Patienten kam es unter Einnahme von Benzodiazepinen zu weiteren Symptomen wie Dyspnoe, Zuschwellen des Rachens oder Übelkeit und Erbrechen.

Manche Patienten mussten als medizinischer Notfall behandelt werden. Falls ein Angioödem unter Beteiligung von Zunge, Glottis oder Larynx auftritt, kann ein Verschluss der Atemwege auftreten und tödlich verlaufen. Bei Patienten, bei denen unter Behandlung mit einem Benzodiazepin ein Angioödem auftritt, sollte eine erneute Exposition gegenüber dem Arzneimittel unterlassen werden.

Dieses Arzneimittel enthält Lactose.
Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten Tavor Tabletten nicht einnehmen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Bei gleichzeitiger Anwendung von Lorazepam mit anderen zentraldämpfenden Arzneimitteln (z. B. Neuroleptika, Anxiolytika,

Antidepressiva, Hypnotika/ Sedativa, Anästhetika, Betablocker, Analgetika vom Opiat-Typ, sedierende Antihistaminika, Antiepileptika) sowie Alkohol kann es zu einer wechselseitigen Verstärkung der zentraldämpfenden Effekte kommen.

Opioide
Die gleichzeitige Anwendung von sedierenden Arzneimitteln wie Benzodiazepinen mit Opioiden erhöht das Risiko für Sedierung, Atemdepression, Koma und Tod aufgrund einer additiven zentraldämpfenden Wirkung. Die Dosierung und Dauer der gleichzeitigen Anwendung sollten begrenzt werden (siehe Abschnitt 4.4).

Die Wirkung von Muskelrelaxanzien und Analgetika kann verstärkt werden.

Bei gleichzeitiger Anwendung von Lorazepam und Clozapin kann es zu ausgeprägter Dämpfung, übermäßigem Speichelfluss und Störungen der Bewegungskoordination kommen.

Die gleichzeitige Gabe von Lorazepam und Valproinsäure kann zu erhöhten Plasmakonzentrationen und zu einer verminderten Clearance von Lorazepam führen. Wenn Valproinsäure gleichzeitig angewendet wird, sollte die Lorazepam-Dosis um etwa 50 % reduziert werden.

Die gleichzeitige Gabe von Lorazepam und Probenecid kann zu einem schnelleren Wirkungseintritt oder einer verlängerten Wirkung von Lorazepam führen, bedingt durch eine Verlängerung der Halbwertszeit und einer Abnahme der totalen Clearance. Bei gleichzeitiger Anwendung mit Probenecid ist die Lorazepam-Dosis um etwa 50 % zu senken.

Die Anwendung von Theophyllin oder Aminophyllin kann die sedierende Wirkung von Benzodiazepinen, einschließlich Lorazepam, vermindern.

Da bei Patienten, die unter Dauerbehandlung mit anderen Arzneimitteln stehen, im Einzelfall Art und Umfang von Wechselwirkungen nicht sicher vorhersehbar sind, ist besonders zu Beginn der Behandlung besondere Vorsicht geboten.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft
Während der Schwangerschaft sollte Lorazepam nicht angewendet werden. Da keine ausreichenden Erfahrungen mit Lorazepam in der Geburtshilfe vorliegen, ist auf seine Anwendung in dieser Indikation zu verzichten.

Der behandelnde Arzt sollte Patientinnen im gebärfähigen Alter auffordern, eine während der Behandlung mit Lorazepam eintretende Schwangerschaft sofort mitzuteilen, und im gegebenen Fall über ein Absetzen der Behandlung entscheiden.

In publizierten Studien wurde angenommen, dass die Anwendung von Benzodiazepinen im ersten Schwangerschaftsdrittel mit einem erhöhten Risiko von Missbildungen assoziiert ist. Fallberichte über Fehlbildungen und geistige Retardierung der pränatal exponierten Kinder nach Überdosierungen und Vergiftungen liegen vor.

Es liegen Berichte vor, nach denen es bei der Einnahme von Benzodiazepinen während der Schwangerschaft über einen Zeitraum von mehreren Wochen oder länger zu postnatalen Entzugserscheinungen bei den Neugeborenen kam. Bei Neugeborenen, deren Mütter gegen Ende der Schwangerschaft oder während der Geburt Benzodiazepine eingenommen hatten, wurden Symptome wie verminderte Aktivität, herabgesetzter Muskeltonus, Hypothermie, Hypotonie, Atemdepression, Apnoe, Trinkschwäche sowie eine verschlechterte metabolische Reaktion auf Kältestress berichtet (sog. „floppy infant syndrome“). Siehe Abschnitte 5.2 und 5.3.

Stillzeit
Da Lorazepam in die Muttermilch übergeht, sollte es nicht während der Stillzeit eingenommen werden, es sei denn, dass der für die Frau zu erwartende Nutzen das potenzielle Risiko für den Säugling übersteigt (siehe Abschnitt 5.2). Bei gestillten Neugeborenen, deren Mütter Benzodiazepine einnahmen, traten Sedierung und Saugschwäche auf. Kinder stillender Mütter sollten hinsichtlich pharmakologischer Wirkungen (z. B. Sedierung, Reizbarkeit) überwacht werden.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Auch bei bestimmungsgemäßem Gebrauch kann Lorazepam die Fähigkeit zur aktiven Teilnahme am Straßenverkehr und zum Bedienen von Maschinen erheblich beeinträchtigen. Dies gilt in verstärktem Maße im Zusammenwirken mit Alkohol.

Daher sollten das Führen von Fahrzeugen, die Bedienung von Maschinen oder sonstige gefahrvolle Tätigkeiten so lange unterbleiben, bis sich gezeigt hat, dass die Reaktionsfähigkeit des Patienten durch Lorazepam nicht beeinträchtigt wird. Die Entscheidung in jedem Einzelfall trifft der behandelnde Arzt unter Berücksichtigung der individuellen Reaktion und der jeweiligen Dosierung.

4.8 Nebenwirkungen

Nebenwirkungen sind besonders zu Beginn der Behandlung, bei zu hoher Dosierung und bei den unter den Abschnitten 4.3 bzw. 4.4 erwähnten Patientengruppen zu erwarten. Sie können im weiteren Verlauf der Therapie spontan bzw. bei Dosisreduktion wieder abklingen.

Siehe Tabelle auf Seite 4

Benzodiazepine bewirken eine dosisabhängige zentralnervöse Dämpfung.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen
Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Grundsätzlich sollte immer an die Möglichkeit einer Mehrfachintoxikation, z. B. bei Einnahme mehrerer Medikamente in suizidaler Absicht, gedacht werden. Aus dem Spontanerfassungssystem wurden Fälle von Überdosierung mit Lorazepam vorwiegend in Kombination mit Alkohol und/ oder anderen Arzneimitteln bekannt.

Symptome der Intoxikation

Überdosierung von Benzodiazepinen äußert sich gewöhnlich durch zentralnervöse Dämpfung unterschiedlicher Schweregrade von Benommenheit bis zu komatösen Zuständen.

Symptome leichter Überdosierung können z. B. Benommenheit, Verwirrtheit, Somnolenz, Lethargie, Ataxie, Dysarthrie, paradoxe Reaktionen, Hypotonus der Muskulatur und Blutdruckabfall sein. In Fällen hochgradiger Intoxikation können zentrale Atem- und Kreislaufdepression, Bewusstlosigkeit und Todesfälle auftreten (Intensivüberwachung!). In der Abklingphase der Intoxikation wurden hochgradige Erregungszustände beobachtet.

Therapie von Intoxikationen

Empfohlen werden die allgemein üblichen unterstützenden und symptomatischen Maßnahmen; Vitalparameter sind zu überwachen. Induziertes Erbrechen wird bei Gefahr einer Aspiration nicht empfohlen. Eine Magenspülung kann angezeigt sein, wenn sie frühzeitig erfolgt, oder bei Patienten mit Intoxikationserscheinungen. Auch durch Verabreichung von Aktivkohle kann die Resorption begrenzt werden. Bei Ateminsuffizienz assistierte Beatmung. Hypotonie kann mit Plasmaersatzflüssigkeit behandelt werden.

Obwohl in schweren Fällen der spezifische Benzodiazepin-Antagonist Flumazenil als Antidot verwendet werden kann, ist dieser nur eine Komponente einer umfassenden medizinischen Behandlung der Überdosierung. In diesem Zusammenhang können Krampfanfälle auftreten. Lorazepam ist kaum dialysierbar.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Anxiolytikum, Benzodiazepin (Tranquilizer)
ATC-Code: N05BA06

Lorazepam ist eine psychotrope Substanz aus der Klasse der 1,4-Benzodiazepine mit spannungs-, erregungs- und angstdämpfenden Eigenschaften sowie sedierenden und hypnotischen Effekten. Darüber hinaus zeigt Lorazepam den Muskeltonus dämpfende und antikonvulsive Wirkungen.

Lorazepam besitzt eine sehr hohe Rezeptoraffinität zu spezifischen Bindungsstellen im Zentralnervensystem. Diese Benzodiazepin-Rezeptoren stehen in enger funktioneller Verbindung mit den Rezeptoren des inhibitorischen Neurotransmitters Gamma-Aminobuttersäure (GABA). Nach Bindung an den Benzodiazepin-Rezeptor verstärkt Lorazepam die hemmende Wirkung der GABA-ergen Übertragung.

Sehr häufig (≥ 1/10)	**Häufig** (≥ 1/100 bis < 1/10)	**Gelegentlich** (≥ 1/1.000 bis < 1/100)	**Selten** (≥ 1/10.000 bis < 1/1.000)	**Sehr selten** (< 1/10.000)	**Nicht bekannt** (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems					
					Thrombopenie, Agranulozytose, Panzytopenie
Psychiatrische Erkrankungen					
					Arzneimittelmissbrauch, Arzneimittelabhängigkeit
Erkrankungen des Nervensystems					
Sedierung, Müdigkeit, Benommenheit	Ataxie, Verwirrtheit, Depression, Demaskierung einer Depression, Schwindelgefühl	Änderungen der Libido, Impotenz, verminderter Orgasmus			verlängerte Reaktionszeiten, extrapyramidale Symptome, Tremor, Schwindel, Sehstörungen (Diplopie, verschwommenes Sehen), Dysarthrie/ undeutliches Sprechen, Kopfschmerzen, Krampfanfälle/ Krämpfe, Amnesie, Enthemmung, Euphorie, Koma, Suizidgedanken/-versuch, eingeschränkte Aufmerksamkeit/Konzentration, Gleichgewichtsstörungen, paradoxe Reaktionen wie z. B. Angst, Erregungszustände, Aufgeregtheit, aggressives Verhalten (Feindseligkeit, Aggression, Wut), Schlafstörungen/Schlaflosigkeit, sexuelle Erregung, Halluzinationen. Beim Auftreten derartiger Reaktionen sollte die Behandlung mit Tavor beendet werden.
Herzerkrankungen					
					Hypotonie, leichter Blutdruckabfall
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums					
					Atemdepression (Ausmaß dosisabhängig), Apnoe, Verschlechterung einer Schlafapnoe, Verschlechterung einer obstruktiven Lungenerkrankung
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts					
		Übelkeit			Verstopfung, Bilirubinanstieg, Gelbsucht, Anstieg der Lebertransaminasen, Anstieg der alkalischen Phosphatase
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes					
					allergische Hautreaktionen, Alopezie
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort					
	Muskelschwäche, Mattigkeit				Überempfindlichkeitsreaktionen, anaphylaktische/ -oide Reaktionen, Angioödem, Syndrom der inadäquaten Ausschüttung des antidiuretischen Hormons (SIADH), Hyponatriämie, Hypothermie, Arzneimittelentzugssyndrom

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Nach oraler Gabe wird Lorazepam rasch und nahezu vollständig resorbiert. Bei einer Dosis von 2 mg schwanken die gemessenen durchschnittlichen Resorptionshalbwertszeiten zwischen 10,8 und 40,4 Minuten.

Bei einer Einnahme von 2 bzw. 4 mg Lorazepam liegen die Angaben über die nach 1 bis 2,5 Stunden gemessenen durchschnittlichen C_{max}-Werte zwischen 16,9 und 27,6 ng/ml bzw. 51,3 und 58 ng/ml.

Werden 2 mg Lorazepam oral gegeben, so stellt sich der für die Bioverfügbarkeit ermittelte Wert im Vergleich zur i.v. Gabe auf 94,1 %.

Verteilung

Das Verteilungsvolumen beträgt etwa 1,3 l/kg. Die Angaben über die Plasmaproteinbindung von Lorazepam, das vornehmlich an Albumin gebunden wird, liegen bei 80,4 bis 93,2 % und damit etwas über den Werten von 65 bis 70 %, die für den Hauptmetaboliten, das Lorazepam-Glukuronid, ermittelt wurden.

Die im Liquor gefundenen Lorazepam- und Konjugatkonzentrationen liegen deutlich niedriger als die gleichzeitigen Plasmakonzentrationen (im Mittel weniger als 5 % der jeweiligen Plasmaspiegel).

Lorazepam und Lorazepam-Glukuronid passieren die Plazentaschranke und gelangen in den Kreislauf des Fötus und in das Fruchtwasser.

Lorazepam und das Glukuronid treten in geringem Maße in die Muttermilch über. Gemessen wurden ca. 13 % der maximalen mütterlichen Serumkonzentration für das Lorazepam und ca. 20 % für das Glukuronid.

Biotransformation

Der Hauptmetabolit von Lorazepam, das praktisch vollständig biotransformiert wird, ist das im Tierversuch pharmakologisch kaum wirksame Glukuronid.

Nach i.m. Gabe von 4 mg Lorazepam kann bereits nach wenigen Minuten die Konzentration des Glukuronids, das mit einer Halbwertszeit von etwa 3,8 Stunden gebildet wird, gemessen werden. Die Konzentration dieses Metaboliten erreicht nach 4 Stunden einen Plateauwert, der über ca. 8 Stunden gehalten wird.

Elimination

Für die Eliminationshalbwertszeit werden in verschiedenen Studien Werte von 12 bis 16 Stunden angegeben. Die für das Glukuronid ermittelte Eliminationshalbwertszeit liegt bei 12,9 bis 16,2 Stunden.

Bei einer Einnahme von 3 mg Lorazepam/ Tag wurde die Steady-State-Konzentration nach 2 bis 3 Tagen erreicht. Die minimale Steady-State-Konzentration betrug im Durchschnitt 25,3 ng/ml, doch wurden sehr starke interindividuelle Unterschiede festgestellt (17,1 bis 43,8 ng/ml). Der Vergleich der nach einmaliger Gabe und der in der Auswaschphase gemessenen Halbwertszeit (14,9 Stunden gegen 14,2 Stunden) zeigt, dass Lorazepam seinen Abbau weder hemmt noch induziert. Das Akkumulationsverhältnis (AUC-Wert 8. Tag/AUC-Wert 1. Tag) stellte sich auf 1,88.

Nach Einnahme von 2 mg ^{14}C-Lorazepam fand man 87,8 % der Radioaktivität im 120-Stunden-Harn und 6,6 % in den Fäzes

wieder. Über den Urin werden weniger als 0,5 % der Dosis als unverändertes Lorazepam ausgeschieden. Hauptmetabolit im 120-Stunden-Harn ist das Glukuronid (74,5 % der Dosis).

In den ersten Lebenstagen kann die Eliminationshalbwertszeit das 2- bis 4-fache der mütterlichen Halbwertszeit betragen. Mit Ausnahme dieser ersten Lebenstage zeigt die terminale Eliminationshalbwertszeit keine wesentliche Altersabhängigkeit.

Eingeschränkte Nierenfunktion

Bei Niereninsuffizienz sind Resorption, Clearance und Elimination von Lorazepam praktisch unverändert, jedoch ist die Elimination des pharmakodynamisch inaktiven Glukuronids erheblich verlangsamt. Mit zunehmender Nierenfunktionseinschränkung und Kumulation des Lorazepam-Glukuronids nimmt die biliäre Elimination zu.

Hämodialyse hatte praktisch keinen Einfluss auf die Pharmakokinetik von nicht konjugiertem Lorazepam, das inaktive Glukuronid wurde jedoch zu einem bedeutenden Teil aus dem Plasma entfernt.

Eingeschränkte Leberfunktion

Die Clearance von Lorazepam wird durch Lebererkrankungen (Hepatitis, Zirrhose) nicht signifikant verändert. Schwere Leberfunktionsstörungen können jedoch zu einer Verlängerung der terminalen Halbwertszeit führen.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Akute Toxizität

Die Untersuchungen zur akuten Toxizität am Tier bei peroraler Applikation ergaben keine besondere Empfindlichkeit (beim Menschen siehe Abschnitt 4.9).

Subchronische und chronische Toxizität

In Untersuchungen zur chronischen Toxizität wurde Lorazepam an Ratten (80 Wochen) und Hunden (12 Monate) bei peroraler Applikation untersucht. Histopathologische, ophthalmologische und hämatologische Untersuchungen sowie Organfunktionsproben zeigten bei hoher Dosierung nahezu keine oder nur wenig signifikante, biologisch nicht relevante Veränderungen.

Mutagenes und tumorerzeugendes Potenzial

Lorazepam wurde in begrenztem Umfang einer Mutagenitätsprüfung unterzogen. Die bisherigen Tests verliefen negativ. In Untersuchungen an Ratten und Mäusen wurden nach oraler Gabe von Lorazepam keine Hinweise auf ein tumorerzeugendes Potenzial gefunden.

Reproduktionstoxizität

Die Wirkungen von Lorazepam auf die embryonale und fetale Entwicklung und die Reproduktion wurden an Kaninchen, Ratten und Mäusen untersucht. Im Rahmen dieser Prüfungen konnten keine Anzeichen für teratogene Wirkungen oder eine Störung der Reproduktion festgestellt werden.

Die experimentellen Studien ergaben Hinweise auf Verhaltensstörungen der Nachkommen Langzeit-Benzodiazepin-exponierter Muttertiere.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tavor 0,5 mg:
Mikrokristalline Cellulose, Lactose-Monohydrat, Polacrilin-Kalium, Magnesiumstearat, Indigocarmin (E 132).

Tavor 1,0 mg:
Mikrokristalline Cellulose, Lactose-Monohydrat, Polacrilin-Kalium, Magnesiumstearat.

Tavor Tabs 2,0 mg und Tavor 2,5 mg:
Mikrokristalline Cellulose, Lactose-Monohydrat, Polacrilin-Kalium, Magnesiumstearat, Chinolingelb Aluminiumsalz (E 104), Eisen-(II,III)-oxid (E 172).

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Polypropylen-Röhrchen mit Polyethylen-Verschluss

Packungen mit jeweils
10 Tabletten N 1
20 Tabletten N 2
50 Tabletten N 3

Klinikpackung mit jeweils
500 Tabletten
Tavor 0,5 und Tavor Tabs 2,0 zusätzlich:
200 Tabletten

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen für die Beseitigung.

7. INHABER DER ZULASSUNGEN

PFIZER PHARMA GmbH
Linkstr. 10
10785 Berlin
Tel.: 030 550055-51000
Fax: 030 550054-10000

8. ZULASSUNGSNUMMERN

Tavor 0,5 mg:	6174941.00.00
Tavor 1,0 mg:	6174941.01.00
Tavor Tabs 2,0 mg:	6175142.00.00
Tavor 2,5 mg:	6174941.02.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNGEN / VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNGEN

Datum der letzten Verlängerung der Zulassungen: 21. Januar 2008

10. STAND DER INFORMATION

März 2023

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Sonstige Hinweise

Empfehlungen des Sachverständigenausschusses der Bundesregierung für den Arzt zur sachgerechten Anwendung von Benzodiazepinen:

Benzodiazepine sind Arzneistoffe, die überwiegend zur vorübergehenden Behandlung schwerer Angstzustände, Schlafstörungen sowie zur Behandlung von Muskelverspannungen und Epilepsien eingesetzt werden. Nach bisherigen Erkenntnissen werden Benzodiazepine zu häufig und über eine zu lange Zeit verordnet, was zu einer Abhängigkeitsentwicklung führen kann. Dieses Risiko steigt mit der Höhe der Dosis und der Dauer der Anwendung an. Neben ihrem Abhängigkeitspotenzial haben Benzodiazepine weitere unerwünschte Arzneimittelwirkungen, z. B. Beeinträchtigung des Reaktionsvermögens, verstärktes Wiederauftreten der ursprünglichen Symptomatik nach Absetzen der Medikation (Rebound-Schlaflosigkeit, Rebound-Angst, delirante Syndrome, Krämpfe), Gedächtnisstörungen sowie neuropsychiatrische Nebenwirkungen. Sie können auch die pharmakokinetischen Eigenschaften anderer Arzneistoffe beeinflussen. Neben der Abhängigkeitsentwicklung gibt auch der Missbrauch von Benzodiazepinen seit längerem Anlass zur Besorgnis. Deshalb sind von den verordnenden Ärzten die folgenden Richtlinien zu beachten, die unter Berücksichtigung von Veröffentlichungen der Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft und der Arbeitsgemeinschaft Neuropsychopharmakologie und Pharmakopsychiatrie formuliert wurden:

1. Sorgfältige Indikationsstellung!
2. Bei Patienten mit einer Abhängigkeitsanamnese ist besondere Vorsicht geboten. In der Regel keine Verschreibung.
3. In der Regel kleinste Packungseinheit verordnen.
4. In möglichst niedriger, aber ausreichender Dosierung verordnen. Dosis möglichst frühzeitig reduzieren bzw. Dosierungsintervall in Abhängigkeit von der Wirkungsdauer vergrößern.
5. Therapiedauer vor Behandlungsbeginn mit dem Patienten vereinbaren und Behandlungsnotwendigkeit in kurzen Zeitabständen überprüfen. Eine Therapiedauer von länger als 2 Monaten ist wegen des mit der Dauer der Benzodiazepin-Einnahme steigenden Risikos einer Abhängigkeitsentwicklung nur in begründeten Ausnahmefällen möglich. Es gibt Abhängigkeit auch ohne Dosissteigerung sowie die so genannte „Niedrigdosis-Abhängigkeit“!
6. Innerhalb der Therapiedauer möglichst frühzeitig schrittweise Dosisreduktion (Ausschleichen) bzw. Vergrößerung des Dosierungsintervalls, um Entzugssymptome wie z. B. Unruhe, Angst, Schlafstörungen, delirante Syndrome oder Krampfanfälle zu vermeiden.

7. Aufklärung des Patienten, dass Benzodiazepine keinesfalls an Dritte weiterzugeben sind.
8. Verordnungen von Benzodiazepinen sollten vom Arzt stets eigenhändig ausgestellt und dem Patienten persönlich ausgehändigt werden.
9. Beachtung der Fach- und Gebrauchsinformation sowie der einschlägigen wissenschaftlichen Veröffentlichungen.
10. Alle Abhängigkeitsfälle über die jeweiligen Arzneimittelkommissionen der Kammern der Heilberufe dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte zur Kenntnis bringen.

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt