

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Tavor[®] pro injectione 2 mg

Injektionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Ampulle mit 1 ml Injektionslösung enthält 2 mg Lorazepam.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung: Enthält 20,9 mg Benzylalkohol pro ml.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

- Zur Beruhigung (Basissedierung) vor und während operativer und diagnostischer Eingriffe, um Angst und Spannung zu vermindern und zu erreichen, dass sich der Patient danach an Einzelheiten nicht mehr vollständig erinnert.
- Behandlungseinleitung schwerer neurotischer Angstsymptomatik und ausgeprägter Phobien (hierbei vorzugsweise intravenöse Applikation).
- Adjuvante kurzfristige Behandlung schwerer Angst- und Erregungszustände bei Psychosen und Depressionen, wenn die primäre Behandlung mit Neuroleptika und/ oder Antidepressiva solche Symptome nicht oder noch nicht ausreichend kontrolliert.
- Behandlung des Status epilepticus bei Erwachsenen, Jugendlichen, Kindern und Säuglingen ab 1 Monat aufgrund verschiedenartiger fokaler oder generalisierter Anfallstypen. Auf die Injektion von Tavor pro injectione 2 mg sprechen an: generalisierte (tonisch-klonische, „Grand mal“) Anfälle, generalisierte Absencen („Petit mal“) oder Zustände eines sog. Spike-wave-Stupors, fokalmotorische oder psychomotorische Anfälle, sowie Kombinationen wie generalisierte Anfälle mit fokalem Beginn. Die initiale Behandlung mit Tavor pro injectione 2 mg bewirkt eine längere Aufhebung der Anfallsaktivität.
- Tavor pro injectione 2 mg ist nicht zur Dauerbehandlung der Epilepsie vorgesehen. Nachdem die Anfälle kupert sind, sind zur Anfallsvorbeugung andere Mittel anzuwenden. Bei der Behandlung des Status epilepticus aufgrund akuter, reversibler Stoffwechselstörungen (z. B. Hypoglykämie, Hypokalzämie, Hyponatriämie usw.), sollte umgehend versucht werden, die jeweilige Störung spezifisch zu beseitigen.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung mit Einzel- und Tagesangaben

Prämedikation

Zur Erzielung der günstigsten Wirkung soll die Dosierung dem Körpergewicht entsprechend vorgenommen werden. Die Verabreichung erfolgt entweder

a) intravenös: 0,044 mg pro kg Körpergewicht 15 bis 20 Minuten vor dem operativen Eingriff, um so die optimale Wirkung hinsichtlich des Erinnerungsausfalls zu erzielen.

Diese i.v. verabreichte Dosis wird für die meisten Erwachsenen ausreichen und sollte bei Patienten über 50 Jahre nicht überschritten werden; bei diesen Patienten genügt gewöhnlich eine Anfangsdosis von 2 mg. Für Patienten, für die die Wahrscheinlichkeit des Erinnerungsausfalls an mit der Operation zusammenhängende Ereignisse besonders wünschenswert ist, können 0,05 mg pro kg Körpergewicht bis zu einem Maximum von 4 mg insgesamt appliziert werden.

Vor der intravenösen Injektion muss das notwendige Instrumentarium zum Offenhalten der Atemwege bereit gelegt werden.

b) intramuskulär: 0,05 mg pro kg Körpergewicht mindestens 2 Stunden vor dem operativen Eingriff, um so die optimale Wirkung hinsichtlich des Erinnerungsausfalls zu erzielen.

Für ältere, für geschwächte und für Patienten mit schwerwiegenden Atemwegs- oder Herz-Kreislauf-Erkrankungen ist eine niedrigere Dosis zu wählen (siehe Abschnitt 4.4).

Patienten mit Nieren- oder Leberfunktionsstörungen

Bei Patienten mit leichter oder mittelgradiger Nieren- oder Leberfunktionsstörung sollte die niedrigste noch wirksame Dosis angewendet werden, da in solchen Fällen mit einer verlängerten Wirkung gerechnet werden muss.

Die Dosen anderer zentraldämpfender Medikamente sollen in der Regel vermindert werden.

Es wird angeraten, jedes weitere Medikament in einer getrennten Spritze zu applizieren.

Psychiatrie

Bei akuten Angstzuständen mit oder ohne psychomotorische Erregung i.v. oder i.m. 0,05 mg pro kg Körpergewicht als Anfangsdosis (die intravenöse Verabreichung sollte vorgezogen werden). Falls notwendig, kann die gleiche Dosis nach 2 Stunden nochmals verabreicht werden. Nach Abklingen der akuten Symptomatik kann die Behandlung mit oralen Lorazepam-Darreichungsformen fortgesetzt werden.

Status epilepticus

Als übliche Anfangsdosis für Patienten über 18 Jahre sind 4 mg Lorazepam langsam i.v. zu injizieren (2 mg/min). Falls die Anfälle bestehen bleiben oder innerhalb der nächsten 10 bis 15 Minuten wiederkehren, kann die gleiche Dosis nochmals injiziert werden. Falls diese Nachinjektion innerhalb der nächsten 10 bis 15 Minuten nicht zum Erfolg führt, sollen andere Maßnahmen zur Beseitigung des Status epilepticus ergriffen werden. 8 mg Lorazepam sind die innerhalb 12 Stunden maximal zu verabreichende Dosis.

Kinder (ab 1 Monat und älter) und Jugendliche

Kinder (ab 1 Monat und älter) und Jugendliche sollten eine initiale Dosis von 0,1 mg/kg Körpergewicht erhalten. Die maximale Dosis beträgt 4 mg/Dosis. Falls die Anfälle bestehen bleiben oder innerhalb der nächsten 10 bis 15 Minuten wieder auftreten, kann die gleiche Dosis erneut injiziert werden, jedoch sollten nicht mehr als 2 Dosen gegeben werden.

Ältere und geschwächte Patienten

Art der Anwendung

Tavor pro injectione 2 mg kann neben Narkoanalgetika, anderen injizierbaren Analgetika, den üblichen Narkosemitteln und Muskelrelaxanzien sowie Atropinsulfat, jedoch nicht gleichzeitig mit Scopolamin, angewendet werden.

Für die intramuskuläre Anwendung kann Tavor pro injectione 2 mg unverdünnt verwendet werden. Die Anwendung erfolgt tief i.m. Da die Injektionslösung etwas viskos ist, kann die Injektion dadurch erleichtert werden, dass der Ampulleninhalt mit der gleichen Menge einer kompatiblen Lösung (siehe unten) verdünnt wird.

Für die intravenöse Injektion muss Tavor pro injectione 2 mg vor dem Gebrauch im Verhältnis 1:1 mit physiologischer Kochsalzlösung oder Wasser für Injektionszwecke verdünnt werden. Nach der Verdünnung erfolgt die langsame Injektion in die Vene oder gegebenenfalls in den Infusionsschlauch; eine versehentliche intraarterielle Injektion ist strikt zu vermeiden (siehe Abschnitt 4.4). Die Injektionsgeschwindigkeit soll 2 mg Lorazepam pro Minute nicht überschreiten, die Injektion soll durch wiederholte Aspiration kontrolliert werden.

Wie üblich muss die zu injizierende Lösung zuvor visuell auf Verunreinigungen, Ausfällungen oder Farbveränderungen kontrolliert werden. Lösungen mit Farbveränderungen oder Ausfällungen sind nicht zu verwenden.

Zur Verdünnung von Tavor pro injectione 2 mg sind für mindestens eine Stunde voll kompatibel: Wasser für Injektionszwecke, physiologische Kochsalzlösung, 5%ige Traubenzuckerlösung.

Anweisung zur Öffnung der Ampulle

Die Injektionslösung ist in einer OPC (one point cut)-Ampulle abgefüllt, die nur in einer bestimmten Richtung mittels einer Sollbruchstelle zu öffnen ist. Bitte folgen Sie den Anweisungen, um sich beim Öffnen der Ampulle nicht zu verletzen.

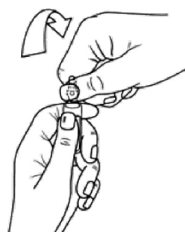


Tavor[®] pro injectione 2 mg



Schritt 1:

Zum Öffnen der Ampulle ist der untere Bereich der Ampulle in einer Hand zu halten, wobei der farblich markierte Punkt zu Ihnen auszurichten ist.



Schritt 2:

Mit der anderen Hand ist der obere Bereich der Ampulle zu greifen, wobei der Daumen über dem farblich markierten Punkt zu positionieren ist.

Öffnen Sie die Ampulle, indem Sie durch Drücken der zweiten Hand vom Körper weg den oberen Bereich an der vorgesehene Sollbruchstelle abbrechen.

Anweisung zur Herstellung der Verdünnung

Die benötigte Menge der Injektionslösung aus der Ampulle in eine Spritze aufziehen, danach die beabsichtigte Menge des Verdünnungsmittels. Danach den Kolben der Spritze zurückziehen und den Inhalt vorsichtig hin- und herschwenken, bis die Lösung homogen gemischt ist. Nicht stark schütteln, da dabei Luftbläschen in die Injektionslösung gelangen würden.

Soweit eine mehrmalige oder wiederholte Anwendung von Tavor pro injectione 2 mg angezeigt ist, entscheidet der Arzt über die Anwendungsdauer.

4.3 Gegenanzeigen

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

Tavor pro injectione 2 mg darf nicht gleichzeitig mit Scopolamin angewendet werden, da eine solche Kombination vermehrt zu Sedierung, Halluzinationen und irrationalen Verhalten führt.

Tavor pro injectione 2 mg darf wegen des Gehalts an Benzylalkohol nicht bei Frühgeborenen oder Neugeborenen angewendet werden (siehe Abschnitt 4.4).

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 Behand-

lungsdauer 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).

Die intraarterielle Injektion von Tavor pro injectione 2 mg ist strikt zu vermeiden, da sie zu Spasmen der Arterie führen kann und in deren Folge zu einer Unterbrechung der Blutversorgung im Versorgungsgebiet der Arterie, was u.U. zu einer Gangränbildung führen und eine Amputation erforderlich machen kann.

Tavor pro injectione 2 mg darf nur unter besonderer Vorsicht angewendet werden bei Myasthenia gravis, spinalen und zerebellären Ataxien, bei akuter Vergiftung mit Alkohol oder zentraldämpfenden Pharmaka (z.B. Schlaf- oder Schmerzmitteln, Neuroleptika, Antidepressiva, Lithium), bei Schlafapnoe-Syndrom sowie bei schwerer Ateminsuffizienz.

Wie jede Prämedikation darf auch dieses Arzneimittel bei alten und schwerkranken Patienten, bei Personen mit geringer Atemreserve sowie mit zentralen respiratorischen oder kardiovaskulären Regulationsstörungen wegen der Möglichkeit des Eintretens eines Herz- oder Atemstillstands nur mit äußerster Vorsicht angewendet werden.

Vorsicht ist geboten bei Patienten, die zu Alkohol-, Drogen- oder Arzneimittelabhängigkeit neigen oder die abhängig sind. Benzodiazepine können bei längerer Anwendung zu Abhängigkeit führen.

Die Anwendung von Tavor pro injectione 2 mg bei Patienten mit Niereninsuffizienz oder erheblicher Leberfunktionsstörung wird nicht empfohlen.

Tavor pro injectione 2 mg dient nicht zur primären Behandlung endogener Depressionen und psychotischer Erkrankungen. Jedoch können, wenn die Grundbehandlung mit Antidepressiva bzw. Neuroleptika begleitende Angstzustände oder Schlaflosigkeit nicht ausreichend kontrolliert, Tranquillizer vom Typ des Lorazepams vorübergehend als Zusatzmedikation angewendet werden. Bei Patienten mit depressiver Verstimmung ist Vorsicht geboten, da depressive Erscheinungen in Einzelfällen verstärkt auftreten können, wenn keine gleichzeitige Medikation mit Antidepressiva erfolgt.

Benzodiazepine können bei Patienten, die am Lennox-Gastaut-Syndrom leiden, tonisch-klonische Krampfstöße auslösen. Dies sollte beachtet werden, wenn solche Patienten mit Tavor pro injectione 2 mg behandelt werden.

Bei Anwendung von Tavor pro injectione 2 mg, unter anderem in höherer als der empfohlenen Dosierung, wurde über Intoxikationen durch Propylenglykol (z.B. Lactatazidose, Hyperosmolarität, Hypotonie) und Polyethylenglykol (z.B. akute tubuläre Nekrose) berichtet. Zu den Patienten, die für eine Akkumulation von Propylenglykol und

dessen möglichen Nebenwirkungen anfällig sind, gehören Patienten mit eingeschränkten Alkohol- und Aldehyd-Dehydrogenase-Enzymsystemen, einschließlich Kindern unter 4 Jahren, schwangeren Frauen, Patienten mit schweren Nieren- oder Lebererkrankungen und solchen, die mit Disulfiram oder Metronidazol behandelt werden.

Die Anwendung des Präparates bei stark sedierten Patienten, insbesondere während der Narkose, bei Patienten mit obstruktiven Lungenerkrankungen sowie bei älteren und geschwächten Patienten kann Atemstörungen zur Folge haben. Deswegen müssen Instrumente zum Freihalten der Atemwege und zur assistierten Beatmung vorhanden sein.

Besondere Sorgfalt ist erforderlich, wenn Tavor pro injectione 2 mg einem Patienten im Status epilepticus verabreicht wird, besonders dann, wenn der Patient andere zentraldämpfende Mittel erhalten hat oder schwer krank ist. Die Möglichkeit, dass es in solchen Fällen zu Atemstillstand kommt oder eine partielle Atemwegsobstruktion eintritt, muss in Erwägung gezogen werden. Geeignete Geräte zur Beatmung und Wiederbelebung müssen verfügbar sein.

Patienten, die noch am selben Tag, an dem sie Tavor pro injectione 2 mg erhielten, nach Hause zurückkehren, müssen hierfür eine Begleitperson haben.

Patienten, die Tavor pro injectione 2 mg erhalten haben, sollen nach der Injektion 24 Stunden unter Beobachtung bleiben.

Da es unter der Anwendung von Benzodiazepinen in einzelnen Fällen zu Blutbildveränderungen oder zu einem Anstieg der Leberenzyme im Plasma gekommen ist, wird empfohlen, das Blutbild und die Leberfunktion in gewissen Zeitabständen zu kontrollieren, wenn Tavor pro injectione 2 mg wiederholt angewendet wird.

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.

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

Unter der 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, Anschwellen 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.

Bei längerer Anwendungsdauer sind Kontrollen der Nierenfunktion anzuraten.

Kinder und Jugendliche

Jugendliche unter 18 Jahren und Kinder sollten, außer zur Behandlung des Status epilepticus, nicht mit Tavor pro injectione 2 mg behandelt werden. Die Anwendung bei Frühgeborenen und Neugeborenen ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Bei Säuglingen kam es nach Anwendung von Tavor pro injectione 2 mg zu Krampfanfällen und Myoklonien.

Kinder reagieren möglicherweise empfindlich auf Benzylalkohol, Polyethylenglykol und Propylenglykol als Bestandteile von Tavor pro injectione 2 mg. Benzylalkohol kann bei Säuglingen und Kindern bis zu 3 Jahren toxische und anaphylaktoide Reaktionen hervorrufen. Bei Neugeborenen kam es nach Verabreichung von i.v. Lösungen, die als Konservierungsmittel Benzylalkohol enthielten, zu zentralnervöser Dämpfung, metabolischer Azidose, Schnappatmung und hohen Spiegel von Benzylalkohol und seinen Metaboliten in Blut und Urin (sog. „gasping syndrome“). Weitere mögliche Symptome umfassen: allmähliche neurologische Verschlechterung, Krampfanfälle, Hirnblutung, hämatologische Anomalien, Hauterfall, Leber- und Nierenversagen, Hypotonie, Bradykardie und Kreislaufkollaps. Zentralnervöse Symptome (z. B. Krampfanfälle, Ventrikelblutungen) sowie Unansprechbarkeit, beschleunigtes Atmen, Tachykardie und Schwitzen wurden mit der Toxizität von Propylenglykol in Verbindung gebracht. Obwohl normale therapeutische Dosen von Tavor pro injectione 2 mg sehr geringe Mengen der genannten Substanzen enthalten, sind Kinder, denen hohe Dosen verabreicht werden, unter Umständen anfällig für deren Wirkungen.

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).

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Wird Tavor pro injectione 2 mg zusammen mit anderen zentraldämpfenden Arzneimitteln (z. B. Neuroleptika, Tranquillizer, Antidepressiva, Hypnotika/Sedativa, Anästhetika, Betablockern, Analgetika vom Opiatyp, sedierenden Antihistaminika, Antiepileptika) oder mit Alkohol angewendet, kommt es zu gegenseitiger Verstärkung der zentraldämpfenden Wirkungen. Die gleichzeitige Anwendung mit Alkohol wird nicht empfohlen.

Opiode

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.

Wird das Präparat gleichzeitig mit Scopolamin angewendet, kommt es häufiger zu Halluzinationen, irrationalen Verhalten und stärkerer Sedierung. Die gleichzeitige Anwendung ist deshalb zu vermeiden (siehe Abschnitt 4.3).

In einzelnen Fällen kam es nach gleichzeitiger Anwendung von Lorazepam und Clozapin zu ausgeprägter Dämpfung mit Kreislaufkollaps und Atemstillstand, übermäßigem Speichelfluss und Störungen der Bewegungskoordination.

Es liegen Berichte vor über Apnoe, Koma, Bradykardie, Herzstillstand und Todesfälle bei vorwiegend schwerkranken Patienten, denen Lorazepam gemeinsam mit Haloperidol verabreicht worden war.

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 eine 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.

Lorazepam hat keinen Einfluss auf die Aktivität des oxidativen Stoffwechselsystems (Cytochrom-P450-System). Wechselwirkungen aufgrund enzyminduzierender Wirkungen auf dieses System (z. B. mit Cimetidin) sind daher nicht zu erwarten.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

In der Schwangerschaft sollte Tavor pro injectione 2 mg nur in Ausnahmefällen bei zwingender Indikation angewendet werden, da bislang keine ausreichenden therapeutischen Erfahrungen mit Lorazepam in dieser Zeit vorliegen. Da keine ausreichenden Erfahrungen mit Lorazepam in der Geburts-hilfe vorliegen, ist auf die Anwendung von Tavor pro injectione 2 mg in dieser Indikation zu verzichten.

Das Konservierungsmittel Benzylalkohol in Tavor pro injectione kann die Plazenta passieren und zu schweren Nebenwirkungen bei Neugeborenen führen (siehe Abschnitt 4.4).

Eine länger dauernde oder hoch dosierte Anwendung ist zu vermeiden. Ein längerfristiger Gebrauch von Lorazepam durch die Schwangere kann zu einem Entzugssyndrom des Neugeborenen führen. Gaben höherer Dosen unmittelbar vor oder während der Geburt können beim Neugeborenen eine verminderte Aktivität, Hypothermie, Hypotonie, leichte Atemdepression und Trinkschwäche (sog. „floppy infant syndrome“) hervorrufen.

Bisherige Beobachtungen beim Menschen haben keine gesicherten Hinweise für teratogene Wirkungen therapeutischer Dosen ergeben. Es kann jedoch – aufgrund der Erfahrungen mit anderen Benzodiazepinen – nicht ausgeschlossen werden, dass die Entwicklung des Kindes durch Lorazepam beeinflusst wird. Fallberichte über Fehlbildungen und geistige Retardierung der pränatal exponierten Kinder nach Überdosierungen und Vergiftungen liegen vor.

Stillzeit

Lorazepam sollte nicht während der Stillzeit angewendet werden. Es erfolgt ein geringer Übergang in die Muttermilch (siehe Abschnitt 5.2). Bei zwingender Indikation ist daher unter Berücksichtigung der Umstände des Einzelfalls, insbesondere der Dosis, über ein Abstillen zu entscheiden.

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

Dieses Arzneimittel kann auch bei bestimmungsgemäßem Gebrauch das Reaktionsvermögen so weit verändern, dass die Fähigkeit zur aktiven Teilnahme am Straßenverkehr oder zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigt wird. Das gilt in verstärktem Maße im Zusammenwirken mit Alkohol.

Patienten, die Tavor pro injectione 2 mg erhalten haben, sollen innerhalb der nächsten 24 bis 48 Stunden kein Kraftfahrzeug führen, keine gefährlichen Maschinen bedienen und keiner Beschäftigung nachgehen, die eine hohe Aufmerksamkeit erfordert. Eine Verminderung der Aufmerksamkeit kann, z. B. bei alten Personen, infolge einer Schwächung durch Operationen oder bei schlechtem Allgemeinzustand, längere Zeit anhalten.

4.8 Nebenwirkungen

Siehe Tabelle auf Seite 4

Benzodiazepine bewirken eine dosisabhängige zentralnervöse Dämpfung.

Mit einem zeitlich begrenzten Erinnerungsausfall (anterograde Amnesie) oder einer Erinnerungsabschwächung ist zu rechnen.

Das Absetzen nach hoch dosierter Anwendung oder nach längerer Anwendung therapeutischer Dosen kann Entzugssymptome auslösen. Die Entzugssymptome können von leichter Dysphorie und Schlafstörungen bis zu schweren Erscheinungsbildern mit generalisierten Krampfzuständen, Zittern, Unterleibs- und Muskelkrämpfen, Erbrechen und Schwitzen reichen. Um Entzugssymptome zu vermeiden, ist gegebenenfalls eine ausschleichende Medikation von Tavor pro injectione 2 mg vorzunehmen.

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					
					Thrombozytopenie, Agranulozytose, Panzytopenie
Erkrankungen des Immunsystems					
					Überempfindlichkeitsreaktionen, anaphylaktische/ anaphylaktoide Reaktionen, Angioödem
Endokrine Erkrankungen					
					Syndrom der inadäquaten ADH-Sekretion (SIADH)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen					
					Hyponatriämie
Psychiatrische Erkrankungen					
	Verwirrtheit, Depression, Demaskierung einer Depression				Enthemmung, Euphorie, Suizidgedanken/ -versuch, paradoxe Reaktionen wie Angst, Unruhe, Erregung, Feindseligkeit, Aggression, Wut, Schlafstörungen/ Schlaflosigkeit, sexuelle Erregung und Halluzinationen
Erkrankungen des Nervensystems					
Sedierung, Schläfrigkeit	Ataxie (Sturzgefahr), Schwindelgefühl				extrapyramidale Symptome, Tremor, Schwindel, Sehstörungen (Diplopie, verschwommenes Sehen), Dysarthrie/ undeutliches Sprechen, Kopfschmerzen, Krämpfe/ Krampfanfälle, Amnesie, Koma
Gefäßkrankungen					
					hyper- und hypotone Kreislaufreaktionen
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums					
					Atemdepression (Ausmaß dosisabhängig), Apnoe, Verschlechterung einer Schlafapnoe, Verschlechterung einer obstruktiven Lungenerkrankung
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts					
		Übelkeit, Erbrechen			Verstopfung
Leber- und Gallenerkrankungen					
					Bilirubinanstieg, Anstieg der Lebertransaminasen, Anstieg der alkalischen Phosphatase
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes					
					allergische Hautreaktionen, Alopezie
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse					
		Veränderung der Libido, Impotenz, verminderter Orgasmus			
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort					
Müdigkeit	Muskelschwäche, Mattigkeit				Hypothermie

Wie bei anderen Arzneimitteln dieses Wirkungstyps steigt bei fortgesetzter Anwendung die Gefahr einer Abhängigkeitsentwicklung.

Es gibt Hinweise für eine Toleranzentwicklung gegenüber der sedierenden Wirkung von Benzodiazepinen.

Lokale Wirkungen: Schmerzen, brennendes Gefühl und Rötungen an der Injektionsstelle nach i.m. Applikation sind berichtet worden. Lokale Phlebitis, Schmerzen unmittelbar nach der Injektion und Rötungen

um die Injektionsstelle sind nach i.v. Applikation aufgetreten.

Selten können Überempfindlichkeitsreaktionen durch Benzylalkohol auftreten.

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 über

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Bei jeder Beurteilung einer Intoxikation sollte in Betracht gezogen werden, dass möglicherweise mehrere Arzneimittel angewendet worden sind.

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, Myalgie und Blutdruckabfall sein. In Fällen hochgradiger Intoxikation können zentrale Atem- und Kreislaufdepression, Bewusstlosigkeit auftreten (Intensivüberwachung!).

Bei Kombination mit anderen zentraldämpfenden Arzneimitteln erhöht sich das Risiko durch Mehrfachintoxikation und die Gefahr eines letalen Ausgangs muss in Betracht gezogen werden.

Therapie von Intoxikationen

Die Behandlung erfolgt in der Hauptsache symptomatisch. Vitalfunktionen und Flüssigkeitsbilanz sollen sorgfältig überwacht werden. Für die Offenhaltung der Atemwege ist zu sorgen. Erforderlichenfalls künstliche Beatmung durchführen. Hypotonie kann mit Plasmaersatzflüssigkeit und ggf. peripheren Kreislaufmitteln vom Noradrenalin-Typ behandelt werden. Für die Aufhebung der zentraldämpfenden Wirkung von Benzodiazepinen steht der spezifische Benzodiazepin-Antagonist Flumazenil zur Verfügung. Der Wert der Hämodialyse bei Intoxikationen mit Lorazepam ist gering, sie kann aber bei Mischintoxikationen sinnvoll sein.

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.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Die Pharmakokinetik nach intramuskulärer Gabe entspricht weitgehend der Anflutung nach oraler Gabe. Nach oraler und i.m. Gabe wird Lorazepam rasch und nahezu vollständig resorbiert. Bei einer Dosis von 2 (und 4 mg) schwanken die gemessenen durchschnittlichen Resorptionshalbwertszeiten zwischen 10,8 und 40,4 min bei oraler bzw. 12,1 und 40 min nach i.m. Gabe. Maximale Plasmaspiegel von etwa 14 ng/ml pro 1 mg i.m. verabreichtem Lorazepam werden nach etwa 60 bis 90 Minuten erreicht.

Nach intravenöser Applikation werden maximale Plasmaspiegel von mehr als 30 ng/ml pro 1 mg verabreichtem Lorazepam unmittelbar nach der Injektion beobachtet. Der Wirkungseintritt ist gewöhnlich nach 0,5 bis 5 Minuten nachweisbar.

Verteilung

Nach intravenöser Applikation beträgt das durchschnittliche Verteilungsvolumen etwa 1,3 l/kg. Ungebundenes Lorazepam durchdringt die Blut-Hirn-Schranke mittels passiver Diffusion. Lorazepam ist bei einer Konzentration von 160 ng/ml zu etwa 92 % an humane Plasmaproteine gebunden. Die Angaben über die Plasmaproteinbindung von Lorazepam liegen damit etwas über den Werten von 65 bis 70 %, die für den Hauptmetaboliten, das Lorazepamglukuronid, ermittelt wurden.

Übertritt in das Zentralnervensystem

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

Plazentagängigkeit

Lorazepam und Lorazepamglukuronid passieren die Plazentaschranke und gelangen in den Kreislauf des Feten und in das Fruchtwasser. Weder Lorazepam noch das Glukuronid kumulieren im Feten. Das Neugeborene inaktiviert Lorazepam ebenfalls durch Glukuronidierung, jedoch langsamer als die Mutter.

Übergang in die Muttermilch

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. Dies entspricht je 1 mg täglicher mütterlicher Dosis einem Gehalt von 2,4 µg Lorazepam und 7 µg Lorazepamglukuronid pro Liter Muttermilch.

Biotransformation

Lorazepam wird in einem einfachen, einstufigen Prozess zu einem pharmakologisch inaktiven Glukuronid biotransformiert. Hauptmetabolit des Lorazepams, das praktisch vollständig biotransformiert wird, ist das im Tierversuch kaum wirksame Glukuronid. Es besteht ein minimales Risiko der Akkumulation nach wiederholten Dosen, sodass eine große Sicherheitsspanne besteht. Die gesamte Clearance von Lorazepam nach intravenöser Dosis beträgt etwa 1,0 bis 1,2 ml/min/kg.

Es gibt keine wichtigen aktiven Metabolite.

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 h gebildet wird, gemessen werden. Die Konzentration dieses Metaboliten erreicht nach 4 h einen Plateauwert, der über ca. 8 h gehalten wird. Auf Grundlage von *In-vitro*-Studien tragen mehrere UGT-Enzyme zur hepatischen Glukuronidierung von R- und S-Lorazepam bei. Sowohl R- als auch S-Lorazepam wurden durch UGT2B4, 2B7 und 2B15 glukuronidiert, zusätzliche hepatische und extrahepatische UGT-Enzyme metabolisieren

ebenfalls sowohl R- als auch S-Lorazepam *in vitro*.

Elimination

Die Eliminationshalbwertszeit beträgt bei intramuskulärer oder intravenöser Gabe etwa 12 bis 16 Stunden. Nach einer intravenösen Einzeldosis von 2 mg und 4 mg Lorazepam bei kleinen Gruppen von gesunden Probanden (n = 6 bzw. n = 7 Probanden) wurde die kumulative Urinausscheidung von Lorazepamglukuronid auf mehr als 80 % der Dosis beziffert.

Dialysierbarkeit und Verhalten bei forcierter Diurese, z. B. bei Intoxikationen

Bei eingeschränkter Nierenfunktion ist die Lorazepam-Clearance normal, während das pharmakodynamisch inaktive Lorazepamglukuronid kumuliert. Durch eine 6-stündige Hämodialyse konnten nur 8 % der nicht-konjugierten Substanz eliminiert werden, aber 40 % des Glukuronids. Somit ist der Wert der Hämodialyse im Falle hochgradiger Intoxikationen nicht groß. Gleiches gilt für die forcierte Diurese.

Patienten mit Lebererkrankungen

Es wurde keine Veränderung der Lorazepamclearance bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer Leberfunktionsstörung berichtet (z. B. Hepatitis, alkoholische Zirrhose). Offenbar ist die Glukuronidierung bei Lebererkrankungen nicht sonderlich beeinträchtigt. Schwere Leberfunktionsstörungen können jedoch zu einer Verlängerung der terminalen Halbwertszeit führen

Bioverfügbarkeit

Werden 2 mg Lorazepam i.m. gegeben, so stellt sich der für die Bioverfügbarkeit ermittelte Wert im Vergleich zur i.v. Gabe auf 95,9 % ein.

Besondere Patientengruppen

Auswirkung des Alters/ Pädiatrie

Neugeborene (Geburt bis 1 Monat): Nach einer intravenösen Einzeldosis von 0,05 mg/kg (n = 4) oder 0,1 mg/kg (n = 6) Lorazepam war die, auf das Körpergewicht normalisierte, mittlere Gesamtkörperclearance im Vergleich zu Erwachsenen um 80 % reduziert, die terminale Halbwertszeit um das 3-fache verlängert und das Verteilungsvolumen bei Neugeborenen mit Asphyxia neonatorum im Vergleich zu Erwachsenen um 40 % verringert. Alle Neugeborenen hatten ein Gestationsalter von ≥ 37 Wochen.

Nach Beobachtung von 50 Kindern im Alter von 2,3 bis 17,8 Jahren konnte festgestellt werden, dass es keinen signifikanten altersbedingten Unterschied in der auf das Körpergewicht normalisierten Clearance bei Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen gibt. Populationspharmakokinetische Analysen an pädiatrischen Patienten (mit Ausnahme von Neugeborenen) deuteten ebenfalls auf eine ähnliche Pharmakokinetik wie bei Erwachsenen hin.

Auswirkung des Alters/ Ältere Menschen

Nach intravenöser Einzeldosis von 1,5 bis 3 mg Lorazepam nahm die mittlere Gesamtkörperclearance von Lorazepam bei älteren Probanden im Vergleich zu jüngeren Erwachsenen um etwa 20 % ab.

Wirkung des Geschlechts

Das Geschlecht hat keinen Einfluss auf die Pharmakokinetik von Lorazepam.

Patienten mit Niereninsuffizienz

Pharmakokinetische Einzeldosis-Studien an Patienten mit unterschiedlichen Niereninsuffizienzgraden, die von leichter Beeinträchtigung bis hin zu Nierenversagen reichen, haben keine signifikanten Veränderungen der Absorption, Clearance oder Ausscheidung von Lorazepam ergeben. Die Hämodialyse hatte keinen signifikanten Einfluss auf die Pharmakokinetik von intaktem Lorazepam, entfernte aber das inaktive Glukuronid im Wesentlichen aus dem Plasma.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Akute Toxizität

Die LD₅₀ bei intravenöser, intramuskulärer oder intraperitonealer Applikation lag je nach Tierspezies zwischen 24 und 70 mg/kg KG.

Siehe auch 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.

Die Injektionslösung wurde Ratten in Dosen bis zu 20 mg Lorazepam pro kg KG (4 ml/kg) und Hunden in Dosen bis zu 10 mg/kg (2 ml/kg) bis zu 5 Wochen intramuskulär verabreicht. Intravenös wurden Ratten Dosen von bis zu 8 mg/kg (3,2 ml/kg) über 10 Tage injiziert. Einige der Tiere, denen größere Volumina des Präparats oder des Lösungsmittels verabreicht wurden, starben. Wie bei der oralen Verabreichung ergaben sich keine auffälligen Befunde außer reversiblen Gewebsreaktionen an den Einstichstellen sowohl nach Injektion des Arzneimittels als auch der entsprechenden Menge des Lösungsmittels.

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 oralem Lorazepam auf die embryonale und fetale Entwicklung und die Reproduktivität wurden an Kaninchen, Ratten und Mäusen untersucht, außerdem wurde Tavor pro injectione 2 mg intravenös an Ratten (6. bis 15. Trächtigkeitstag) und Kaninchen (6. bis 18. Trächtigkeitstag) verabreicht. Die verwendeten Tierstämme waren nachweislich empfindlich gegenüber bekannten Teratogenen. Im Rahmen dieser Prüfungen konnten keine Anzeichen für teratogene Wirkungen oder eine Störung der Reproduktivität festgestellt werden.

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

Es gibt Fallberichte über äußere dysmorphe Befunde und spätere geistige Retardierung bei Kindern, deren Mütter in der Schwangerschaft länger dauernd hoch dosiert Benzodiazepine eingenommen hatten.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Benzylalkohol, Propylenglycol, Macrogol 400
Enthält 20,9 mg Benzylalkohol pro ml.

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht bekannt.

Kompatible Lösungen: siehe Abschnitt 4.2.

Es wird angeraten, jedes weitere Arzneimittel in einer getrennten Spritze zu applizieren.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

15 Monate

Injektionslösung nach Öffnen der Ampullen sofort verwenden; nicht verwendete Reste sind zu verwerfen.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2 °C bis 8 °C). In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

5 Ampullen zu 1 ml Injektionslösung N 1
10 Ampullen zu 1 ml Injektionslösung N 2
50 Ampullen zu 1 ml Injektionslösung (KP)

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Keine besonderen Anforderungen für die Beseitigung.

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMER

7379.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
22. Juni 1988
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:
28. Dezember 2010

10. STAND DER INFORMATION

Mai 2021

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Sonstige Hinweise

Ergänzende Arzt-Information zum bestimmungsgemäßen Gebrauch von Benzodiazepin-Tranquilizern/Hypnotika

Benzodiazepine sind Arzneistoffe zur symptomatischen Behandlung vorübergehend medikamentös behandlungsbedürftiger schwerer Angstzustände und Schlafstörungen. Seit Längerem geben Missbrauch und Abhängigkeit Anlass zur Besorgnis. Benzodiazepine werden nach bisherigen Erkenntnissen zu häufig und über eine zu lange Zeit verordnet. Das Risiko einer Abhängigkeitsentwicklung steigt mit der Höhe der Dosis und der Dauer der Anwendung. Neben ihrem Abhängigkeitspotenzial beinhalten Benzodiazepine weitere Risiken wie die von Residualeffekten (Beeinträchtigung des Reaktionsvermögens, z. B. Verkehrsgefährdung), Absetzphänomenen einschließlich Rebound-Effekten (verstärktes Wiederauftreten der ursprünglichen Symptomatik nach Absetzen der Medikation), Gedächtnisstörungen und anterograde Amnesie, neuropsychiatrischen Nebenwirkungen einschließlich paradoxer Reaktionen, ferner Änderung der Halbwertszeiten bestimmter Stoffe, insbesondere bei älteren Menschen.

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 schon in der 1. Behandlungswoche reduzieren bzw. Dosierungsintervall vergrößern.
5. Therapiedauer vor Behandlungsbeginn mit dem Patienten vereinbaren und Behandlungsnotwendigkeit in kurzen Zeitabständen überprüfen. Es gibt Abhängigkeit auch ohne Dosissteigerung sowie die sogenannte „Niedrigdosis-Abhängigkeit“!
6. Nach längerfristiger Anwendung (über 1 Woche) schrittweise Dosisreduktion, um Entzugssymptome, wie z. B. Unruhe, Angst, Schlafstörungen, delirante Syndrome oder Krampfanfälle zu vermeiden. Auch leichte Entzugssymptome können zu erneuter Einnahme führen.
7. Aufklärung des Patienten, dass Benzodiazepine keinesfalls an Dritte weiterzugeben sind.
8. Benzodiazepin-Verschreibungen sollten vom Arzt stets eigenhändig ausgefertigt 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