

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. Име на лекарственото средство

Tavor Expidet 1,0 mg таблетки
Tavor Expidet 2,5 mg таблетки
(активна съставка: Lorazepam)

МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО	
Приложение към разрешение за употреба №	5422, 5423 02-06.02-
Е20/30.04.02	<i>Manuel</i>

2. Количествен и качествен състав

Една таблетка Tavor Expidet 1,0 mg съдържа 1,0 mg lorazepam.
Една таблетка Tavor Expidet 2,5 mg съдържа 2,5 mg lorazepam.
Международно непатентно наименование Lorazepam (INN, BAN; химично наименование: (RS)-7-хлоро-5-(2-хлорофенил)-3- хидрокси-1,3-дихидро-2 Н-1,4-бензодиазепин -2-он).

3. Лекарствена форма

Таблетки Tavor Expidet 1,0 и 2,5 mg съдържат микронизиран lorazepam. Те са кръгли, бели или белезникави, с плоска или леко неправилна повърхност и със сравнително плътна, гъбеста консистенция, имат делителна черта. Таблетки Tavor Expidet се разтварят бързо в устата.

4. Клинични данни

4.1 Показания

-Краткотрайно лечение на умерено изразена и тежка тревожност: (както и тревожност при психосоматични, органични и психотични заболявания).
-Краткотрайно лечение на безсъние, придружено от тревожност.
-Премедикация преди диагностична интервенция, преди и след стоматологична оперативна интервенция и обща хирургия.
Tavor Expidet, както и другите бензодиазепини, е показан само при тежки нарушения, които подлагат пациента на непоносим дистрес.

4.2 Режим на дозиране и начин на приложение

Дозирането и продължителността на лечение са индивидуални. Пациентът трябва да се контролира редовно. Удължаване на лечението се допуска само след преоценка на текущата терапия.
Предписва се най-ниската ефективна доза за възможно най-кратко време. Не трябва да се надвишава максималната доза.



-Умерено изразена и тежка тревожност

	Възрастни	таблетки/ден	lorazepam/ден
Tavor Expidet 1,0 mg	1/2-1 табл.	3 пъти дневно	0,5-1,0 mg 3 пъти дневно
Tavor Expidet 2,5 mg	1/4-1/2 табл.	3 пъти дневно	0,625-1,25 mg 3 пъти дневно

При хоспитализирани пациенти, със съгласието на лекуващия психиатър, в отделни случаи дозата може да се увеличи от 1 таблетка Tavor Expidet 1,0 mg 3 пъти дневно (3,0 mg lorazepam) до максимално 1 таблетка Tavor Expidet 2,5 mg 3 пъти дневно (максимална дневна доза 7,5 mg lorazepam).

Деца: Не се препоръчва за лечение на тревожност.

- Краткотрайно лечение на безсъние, придружено от тревожност

	Възрастни	таблетки/ден	lorazepam/ден
Tavor Expidet 1,0 mg	1 - 2 табл.	еднократно преди лягане	1,0 – 2,0 mg
Tavor Expidet 2,5 mg	1/2 - 1 табл.	еднократно преди лягане	1,25 – 2,5 mg

Деца: Не се препоръчва за лечение на безсъние

-Премедикация преди диагностична интервенция, преди и след стоматологична оперативна интервенция и обща хирургия

	Възрастни	таблетки/ден	lorazepam/ден
Tavor Expidet 1,0 mg	1-2 табл.	нощта преди операцията	1,0-2,0 mg
	алтернативно или допълнително 2-4 табл.	1-2 часа преди операцията	2,0-4,0 mg
	следоперативно 1-2 табл.		1,0 –2,0 mg
Tavor Expidet 2,5 mg	1/2-1 табл.	нощта преди операцията	1,25-2,5 mg
	алтернативно или допълнително 1-1 1/2 табл.	1-2 часа преди операцията	2,5-3,75 mg
	следоперативно 1/2 -1 табл.		1,25-2,5 mg



Пациенти в напреднала възраст и пациенти с нарушено общо състояние:

При тях може да се постигне необходимия ефект с по-ниски дози или разпределени на по-големи интервали. Половината от нормалната доза за възрастни или дори по-малко може да бъде достатъчна. При пациенти в напреднала възраст или при страдащи от енцефалопатии дневната доза не трябва да надвишава 2,0 mg lorazepam

Пациенти с бъбречна или чернодробна недостатъчност:

При тези пациенти могат да бъдат ефективни по-ниски дози или разпределени на по-големи интервали (виж Специални противопоказания и предупреждения за употреба). Употреба при пациенти с тежка чернодробна недостатъчност: виж Противопоказания.

Лечението на всички пациенти се прекратява постепенно, за да се избегнат симптомите на отнемане (виж Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба).

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към бензодиазепини, включително lorazepam или към някоя друга съставка на Tavor Expidet таблетки.

Тежка респираторна недостатъчност (*например хронична обструктивна белодробна болест*).

Синдром на апнея по време на сън.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Поносимост

Може да се развие известна загуба на ефективност спрямо хипнотичните ефекти на бензодиазепините след продължителна употреба (няколко седмици).

Зависимост

Злоупотребата, както и терапевтичната употреба на бензодиазепините може да доведе до физична и психологична зависимост. При лечение с Tavor Expidet в рамките на препоръчителните дневни дози и продължителност на приложение, рискът от възникване на зависимост е нисък. Този риск нараства с увеличение на дозата и продължителността на употреба. Рискът от зависимост се увеличава при пациенти с анамнеза за алкохолизъм или злоупотреба с лекарства, както и при пациенти със значителни разстройства на личността. Не се препоръчва терапия с lorazepam при тези болни. Съобщава се за злоупотреба с бензодиазепини. При вече развита физическа зависимост е възможно да се наблюдават



симптоми на отнемане - това важи най-вече за случаите, при които лечението е прекратено рязко (виж 4.2 Режим на дозиране и начин на приложение).

Симптомите, за които се съобщава след прекъсване на лечението включват главоболие, мускулни болки, тревожност, напрежение, безпокойство, обърканост и раздразнение, безсъние (виж Ребаунд безсъние и тревожност), изпотяване.

В по-тежки случаи могат да се появят следните симптоми: дереализация, деперсонализация, изостряне на слуховото възприятие, звън в ушите, скованост и изтръпване на крайниците, свръхчувствителност към светлина, шум и допир, депресия, неволеви движения, повръщане, *гадене, диария, загуба на апетит, тремор, крампи на коремната мускулатура, миалгия, възбуда, палпитация, тахикардия, панически пристъпи, световъртеж, засилване на рефлексите, краткотрайна загуба на памет, хипертермия, халюцинации/ делириум* и конвулсии/*гърчове*.

Конвулсии/*гърчове* се наблюдават по-често при пациенти с предшестващи гърчове или приемащи други лекарствени средства, които понижават прага на конвулсивност, например антидепресанти.

Ребаунд безсъние и тревожност

Преходното възвръщане на симптомите, поради които се е наложило лечение с бензодиазепини, усиляващи се след прекратяване на приема се класифицира като ребаунд феномен. Понякога тези симптоми трудно се диференцират от изходните, наложили изписване на лекарството (виж 4.2 Режим на дозиране и приложение).

Продължителност на лечението

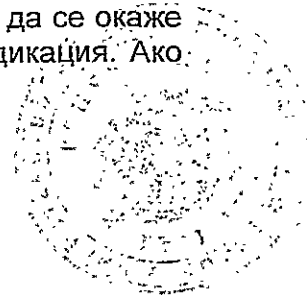
Трябва да бъде възможно най-малка и обикновено варира от няколко дни до 4 седмици, включително периода на постепенното намаляване на дозата. (4 седмици за безсъние, 8-12 седмици за тревожност, включително периода на намаляване на дозите според директивите на Европейската комисия ЕС).

Тъй като безсънието най-често е преходно и интермитентно, *продължително прилагане на Tavor не се налага и не се препоръчва.*

Необходимо е пациентът да бъде информиран, че лечението ще бъде краткотрайно и ще бъде прекъснато постепенно. Той трябва да е запознат с възможността да се появи "Rebound" феномен, което ще намали безпокойството му при поява на тези симптоми.

Амнезия

Съобщава се за преходна антероградна амнезия или нарушение на паметта при употребата на бензодиазепини. Този ефект е може да се окаже желан, когато lorazepam (Tavor Expidet) се използва за премедикация. Ако



се употребява при безсъние, породено от тревожност, на пациентите трябва да се осигури непрекъснат сън около 7-8 часа.

Психиатрични и парадоксални реакции

Понякога се съобщава за парадоксални реакции по време на употреба на бензодиазепини - безпокойство, възбуда, раздразнителност, агресивност, разочарование, гняв, кошмари, халюцинации, психози и неадекватно поведение. Такива реакции се срещат по-често при деца или при пациенти в напреднала възраст. В тези случаи употребата на лекарството трябва да се прекрати (виж Специфични групи пациенти).

Специфични групи пациенти

Безопасността и ефективността на Tavor Expidet таблетки при деца не е установена. Tavor Expidet не се препоръчва за лечение на тревожност или безсъние у деца. В публикуваната медицинска литература се съобщава за прием на индивидуални дози от 0,5 до 1 mg или 0.05 mg/kg до приблизително 0,5 mg като педиатричен премедикант при пациенти на възраст 6 или повече години. Не трябва да се надвишава обичайната доза за възрастни.

Тревожност или безсъние могат да бъдат симптоми на други заболявания. Трябва да се има предвид възможността тези оплаквания да са свързани с физически или психиатрични болести, за които съществува по-специфично лечение.

Да се прилага внимателно при пациенти с остра тесноъгълна глаукома.

Пациенти с увредена бъбречна или чернодробна функция, в напреднала възраст или с нарушено общо състояние, както и такива с хронична респираторна инсуфициенция, трябва да се мониторират често и дозата да се адаптира внимателно в зависимост от ефекта. При такива пациенти са достатъчни и по-ниски дози.

Подобно на всички депресанти на ЦНС, бензодиазепините могат да предизвикат енцефалопатия при пациенти с тежка чернодробна недостатъчност. Употребата при тези пациенти е противопоказана. Въпреки, че рядко се наблюдава хипотензия, бензодиазепините трябва да се прилагат внимателно при пациенти, при които понижаването на кръвното налягане може да доведе до сърдечно-съдови или мозъчно-съдови усложнения. Това важи най-вече за пациенти в напреднала възраст.

При някои пациенти, приемащи бензодиазепини, се развива кръвна дискразия, а при други се повишават чернодробните ензими. Препоръчват се хематологични и функционални чернодробни изследвания, когато се смята, че е клинично необходимо да се повтори курса на лечение.

Tavor Expidet (lorazepam) като представител на бензодиазепините, по принцип не е предназначен за първично лечение на психични заболявания и депресивни състояния. Не трябва да се използва за лечение на пациенти с депресия или тревожност, свързана с депресия. Употребата на



бензодиазепини може да предизвика дис-инхибиращ ефект и да освободи суицидните тенденции при пациенти с депресия. Поради тази причина на депресивни пациенти не трябва да се предписват големи количества Tavor Expidet таблетки.

Съществувала в миналото депресия може да се отключи по време на употребата на бензодиазепини.

Особена предпазливост се изисква при пациенти, страдащи от миастения гравис.

4.5 Взаимодействия с други лекарствени средства и други форми на взаимодействие

Едновременно приемане с алкохол не се препоръчва тъй като седативният ефект се потенцира. При наличие на lorazepam толерантността към алкохол намалява (виж 4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини).

Бензодиазепините, включително Tavor Expidet таблетки, оказват адитивен потискащ ефект върху ЦНС, когато се прилагат заедно с други потискащи ЦНС средства - алкохол, антипсихотични, седативи/хипнотици (барбитурати), анксиолитици, антидепресанти, опиоидни аналгетици, антихистаминови средства със седативен ефект, антиконвулсанти и анестетици.

Loxapine: съобщава се за ексцесивен ступор, значително намаляване на скоростта на дишане и хипотензия (при един пациент), когато Tavor Expidet таблетки са прилагани в същото време.

Clozapine: има съобщения за подчертано седирание, ексцесивна саливация и атаксия, когато заедно с него е прилаган Tavor.

Едновременното прилагане на lorazepam и probenecid или valporate може да доведе до намаляване на клирънса на lorazepam, така че да се наложи намаляване на дозата му с приблизително 50 %.

Прилагането на theophylline или aminophylline може да намали седативния ефект на бензодиазепините, включително на lorazepam.

4.6 Бременност и кърмене

Бензодиазепините не трябва да се прилагат по време на бременност, особено в първото и последното тримесечие.

Бензодиазепините могат да причинят увреждане на плода, ако се приемат от бременни жени. Няколко проучвания съобщават за увеличен риск от вродена малформация, свързана с употребата на анксиолитици като chlordiazepoxide, diazepam и meprobamate.

Съществуват доказателства, че фармакологично незначителни количества lorazepam екскретират в кърмата. Все пак Tavor Expidet таблетки не трябва



да се приемат от кърмачки, освен ако очакваната полза за майката е по-голяма от потенциалния риск за детето. **В този случай новородените трябва да бъдат наблюдавани за наличието на фармакологични ефекти (включително седация и раздразнителност).**

За новородените, чийто майки са приемали бензодиазепини, включително lorazepam, няколко седмици или повече преди раждане, се съобщава, че развиват симптоми на отнемане ("синдром на отпуснатото новородено") в периода след раждането. Симптоми като хиперактивност, хипотония, хипотермия, потискане на дишането, апнея, проблеми с храненето и нарушение на метаболитния отговор към студов стрес са наблюдавани при новородени от майки, приемали бензодиазепини в късната фаза на бременността или в периода преди раждане.

Изглежда новородените конюгират lorazepam бавно - глюкуронидът се открива в урината повече от 7 дни. Глюкуронирането на lorazepam може конкурентно да инхибира конюгацията на билирубина и в резултат на това да възникне хипербилирубинемия у новороденото.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини.

Както и всички, които употребяват лекарства, потискащи ЦНС, пациентите, трябва да бъдат предупредени да управляват моторни превозни средства и да работят с машини само след като се убедят, че Tavor Expidet таблетки не ги прави сънливи или замаяни.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Посочените нежелани реакции обикновено се наблюдават в началото на лечението. Най-често степента на изразеност намалява или те изчезват при продължителна употреба или при намаляване на дозата.

Тези симптоми основно са свързани с употребата на бензодиазепините: сънливост, която продължава през деня, когато се използва сънотворно, замаяност, мускулна слабост, атаксия, **седация и умора.**

По-рядко се съобщава за следните нежелани реакции: объркване, депресия, главоболие, намалено внимание, потиснати емоции, нарушения на съня, **проявена депресия и астения.**

Понякога се наблюдават кожни реакции, **реакции на свръхчувствителност и анафилактични/анафилактикоидни реакции**, промени в либидото, **импотентност, потиснат оргазъм**, стомашно-чревни оплаквания като гадене и промяна на апетита.

Рядко се съобщава за кръвна дискразия **като тромбоцитопения, агранулоцитоза, панцитопения**, нарушения в тестовите на чернодробните функции **като повишени стойности на билирубина, трансаминазите и алкалната фосфатаза**, преходна антероградна амнезия или нарушения на паметта, парадоксални реакции (**тревожност, вълнение, възбуда, враждебност, агресивност, гняв, халюцинации**), **синдром на нарушена антидиуретична хормонална секреция (SIADH)**.



хипонатриемия, хипотермия, респираторна депресия, апнея, задълбочаване на апнея по време на сън, влошаване на обструктивна белодробна болест, алопеция, екстрапирамидални симптоми, тремор, световъртеж, зрителни нарушения (включително диплопия и замъглено виждане), дизартрия/нарушения в говора, отключване на еуфория, суицидно намерение/опит, кома и хипотензия (виж 4.7 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба).

4.9 Предозиране

При овладяване на предозирането на което и да е лекарство, трябва да се има предвид възможността да са приети и други лекарствени средства.

Предозирането на бензодиазепините се проявява в различни степени на потискане на ЦНС - от сънливост до кома.

В леките случаи симптомите се изразяват в сънливост, психично объркване и летаргия. В по-тежките случаи и особено, когато са приети и други потискащи ЦНС средства или алкохол, симптомите може да включват атаксия, хипотензия, хипотония, потискане на дишането, по-рядко кома и много рядко смърт. Ако приемът е в рамките на 1 час, трябва да се предизвика повръщане при условие, че пациентът е в съзнание и/или стомашна промивка с предпазване на дихателните пътища, ако пациентът е в безсъзнание. Следват общоподдържащи грижи, мониториране на виталните признаци, специално на дихателната и сърдечно-съдовата дейност и непосредствено наблюдение на пациента. Ако не се налага евакуация на стомашното съдържимо, може да се даде активен въглен. Хипотензията може да се контролира с noradrenaline (не винаги успешно). Lorazepam трудно се диализира.

Бензодиазепиновия антагонист flumazenil може да се приложи като антидот. **Във връзка с терапията с flumazenil лекарят трябва да бъде осведомен за риска от поява на гърчове, особено при пациенти, приемали дълъг период от време бензодиазепини и при предозиране на циклични антидепресанти.**

5. Фармакологични данни

N05BA06

5.1 Фармакодинамични свойства

Lorazepam е бензодиазепин с анксиолитично, седативно и сънотворно действие. Основният механизъм на действие на бензодиазепините е засилване ефекта на важна инхибиторна невротрансмитерна система (гама-амино-маслена киселина рецептор - хлориден йонофор-комплекс) в ЦНС. Свързването на бензодиазепините с рецептора улеснява медираното от α -рецептора на ГАМК повишение на проводимостта на



хлоридния йонофор. Главното място на анксиолитично, седативно и сънотворно действие на бензодиазепините е лимбичната система.

Седативно-сънотворното действие: лимбичното активиране на възбудната система, разположена в различни участъци на мозъка се инхибира и индиректно се предизвиква седирание и индукция на сън. В клинични проучвания на рецепторното свързване в човешка мозъчна тъкан, lorazepam показва висок афинитет към специфичните рецептори (ГАМК рецептори) в ЦНС и най-вече в малкия мозък, мозъчната кора и лимбичната система.

5.2 Фармакокинетични свойства

Lorazepam се абсорбира бързо и почти напълно в стомашно-чревния тракт. Максимални серумни концентрации се достигат за 2 часа. Lorazepam и неговият метаболит lorazepam-глюкуронид се свързва в голяма степен с плазмените протеини, главно с албумин. Концентрациите на lorazepam и lorazepam-глюкуронид в ликвора са значително по-ниски от тези в серума. Lorazepam и lorazepam-глюкуронид преминават през плацентата и достигат до кръвообращението на плода и амниотичната течност. Lorazepam се метаболизира почти напълно чрез прост еднофазов процес до фармакологично неактивен глюкуронид. Няма активни метаболити. Lorazepam и lorazepam-глюкуронид екскретират в малки количества в кърмата. Елиминационният полуживот е около 12 часа и съществува минимален риск от ексцесивно акумулиране. При новородени елиминационният полуживот може да бъде удължен (2 до 4 пъти повече от полуживота при майката).

Стабилни концентрации се достигат 2-3 дни след перорален прием на 3 mg lorazepam дневно.

Полуживотът на lorazepam след единична доза и във фазата "wash out" след многократно приложение не се различава, което показва, че той нито инхибира, нито индуцира своя метаболизъм.

Напредналата възраст няма значим клиничен ефект върху кинетиката на lorazepam. В едно проучване се съобщава за статистически значимо намаление на общия клирънс при пациенти в напреднала възраст, но елиминационният полуживот не се променя съществено. За липса на промени в клирънса на lorazepam се съобщава при пациенти с леко до умерено чернодробно увреждане (хепатит, алкохолна цироза). Фармакокинетични проучвания с единична доза при пациенти с различна степен на бъбречна недостатъчност, варираща от лека до тежка, не установяват значими промени в абсорбцията, клирънса или екскрецията на lorazepam. За удължена елиминация се съобщава при непродължително лечение на двама болни с хронична бъбречна недостатъчност.

Хемодиализата не оказва съществено влияние върху фармакокинетиката на чистия lorazepam, но отстранява неактивния глюкуронид от плазмата.

5.3 Предклинични данни за безопасност



Остра токсичност при перорална употреба:
Не са съобщавани данни при терапевтичното приложение.

Хронична токсичност при перорално приложение на различни животински видове (кучета,плъхове):

При плъхове, третирани с lorazepam в доза 6 mg/kg дневно в продължение на една година се наблюдава разширение на хранопровода. Дозата 1,25 mg/kg дневно (6 пъти по-голяма от максималната терапевтична доза за хора) не предизвиква такъв ефект. Ефектът е обратим, ако лечението се прекрати в рамките на два месеца от първото отбелязване на феномена. Клиничното значение не е известно. Все пак, при продължителна употреба и при възрастни пациенти горните части на гастроинтестиналният тракт трябва да се изследват често. Не са установени други хистопатологични, офталмологични или хематологични находки, нито увреждане на органични функции, които да са от биологично значение за терапевтичната употреба при хора след продължително приложение в групите с високи дози.

Канцерогенност, мутагенност, увреждане на фертилитета:

18 месечно изследване на плъхове и мишки, третирани перорално с lorazepam не установи доказателства за карциногенен потенциал. Изследването на мутагенността върху дрозофила показва, че lorazepam не е мутагенен. Преимплантационни опити с плъхове, при които перорално е прилаган lorazepam в доза 20 mg/kg не показват увреждане на фертилитета.

Тератогенност:

Бензодиазепините могат да причинят увреждане на плода, ако се приемат от бременни жени. Съобщава се за увеличен риск от вродени малформации при животни, при които са прилагани анксиолитици като chlordiazepoxide, diazepam и meprobamate.

6. Фармацевтични данни

6.1 Списък на помощните вещества и техните количества:

Gelatine	10 mg/unit
Mannitol	7,5 mg/unit
Sodium methyl paraben	0,142 mg/unit
Sodium ethyl paraben	0,045 mg/unit
Sodium lutyly paraben	0,063 mg/unit
Purified water	q.s



6.2 Физико-химични несъвместимости

Не са известни.

6.3 Срок на годност

3 години

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в хладно и сухо място при температура 15°-25°С.

6.4 Данни за опаковката

Блистерни опаковки от алуминиево фолио/запечатана ламинирана хартия.

Опаковки:

Tavor Expidet 1,0 mg таблетки: (1x10,20,50 таблетки)

Tavor Expidet 2,5 mg таблетки: (1x10,20,50 таблетки)

6.5 Препоръки при употреба

7. Име и адрес на притежателя на разрешението за употреба за Централна и Източна Европа

Wyeth Lederle Pharma GmbH
Storchengasse 1
A-1150 Vienna, Austria
Tel: 0043 1 89114-0
Fax: 0043 1 89114

Производител:

Wyeth Medica Ireland
Little Connell, Newbridge
Co. Kildare, Ireland

8. Номер на разрешението за употреба

Tavor Expidet 1,0 mg таблетки: II-1416

Tavor Expidet 2,5 mg таблетки: II-1415

9. Дата на първа регистрация/подновяване на лекарствения продукт 18 Март 1999 г.

10. Дата на последна редакция на текста Февруари 2002 г.

