1. BEZEICHNUNG DER ARZNEIMITTEL

Lorazepam dura 1 mg Tabletten
Lorazepam dura 2,5 mg Tabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Lorazepam dura 1 mg:
Jede Tablette enthält 1 mg Lorazepam.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Jede Tablette enthält 67,65 mg Lactose-Monohydrat.

Lorazepam dura 2,5 mg:
Jede Tablette enthält 2,5 mg Lorazepam

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Jede Tablette enthält 134,8 mg Lactose-Monohydrat.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Tablette

Lorazepam dura 1 mg sind weiße, runde Tabletten mit abgeschrägten Kanten, mit Prägung „l,0“ auf der einen und Schmuckrille auf der anderen Seite.

Lorazepam dura 2,5 mg sind weiße, runde Tabletten mit abgeschrägten Kanten, mit Prägung „2,5“ auf der einen und Schmuckkerbe auf der anderen Seite.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

- Zur symptomatischen Behandlung von akuten und chronischen Angst-, Spannungs- und Erregungszuständen.
- Zur Sedierung vor diagnostischen und vor und nach operativen Eingriffen.

Hinweise:
Nicht alle Angst-, Spannungs- und Erregungszustände bedürfen einer medikamentösen Behandlung. Oftmals sind sie Ausdruck körperlicher oder seelischer Erkrankungen und können durch andere Maßnahmen oder gezielte Behandlung der Grunderkrankungen behoben 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

Dosierung

Die Dosierung und Dauer der Anwendung müssen an die individuelle Reaktionslage, das Indikationsgebiet und die Schwere der Krankheit angepasst werden. Hierbei gilt der Grundsatz, die Dosis so klein wie möglich und die Therapiedauer so kurz wie möglich zu halten.

Für Dosierungen, die mit diesen Arzneimitteln nicht durchführbar sind, sind andere geeignete Stärken zu verordnen.

Zur Behandlung akuter und chronischer Angst-, Spannungs- und Erregungszustände bei Erwachsenen:

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.

Zur Sedierung vor diagnostischen und operativen Eingriffen:

Bei Erwachsenen: 1 bis 2,5 mg Lorazepam am Vorabend und/oder 2 bis 4 mg Lorazepam etwa 1 bis 2 Stunden vor dem Eingriff.

Kinder und Jugendliche

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

Bei älteren und bei geschwächten Personen sowie bei Personen mit hirnorganischen Veränderungen sollte die anfängliche Tagesgesamtdosis 1 bis 2,5 mg Lorazepam nicht überschreiten. (Siehe Abschnitt 4.4. „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“)

Hinweis: Für eine Dosierung von 0,5 mg ist Lorazepam dura 1 mg nicht geeignet, da die Tabletten nicht teilbar sind.

Art und Dauer der Anwendung
Die Tabletten werden unzerkaut mit etwas Flüssigkeit eingenommen.

Abends sollte die Einnahme etwa ½ Stunde vor dem Schlafengehen und nicht auf vollen Magen erfolgen, da sonst mit verzögertem Wirkungseintritt und - abhängig von der Schlafdauer - mit verstärkten Nachwirkungen am nächsten Morgen gerechnet werden muss. Zum Zeitpunkt der Einnahme ist darauf zu achten, dass eine ausreichende Zeit zum Schlafen gegeben ist, um Beeinträchtigungen des Reaktionsvermögens (Verkehrstüchtigkeit) am folgenden Morgen zu vermeiden.

Bei akuten Erkrankungen sollte die Anwendung von Lorazepam auf Einzelgaben oder auf wenige Tage beschränkt werden. Bei chronischen Krankheiten richtet sich die Dauer der Anwendung nach dem Verlauf. Nach zweiwöchiger 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.

4.3 Gegenanzeigen

Lorazepam darf nicht angewendet werden bei Patienten mit:

- Überempfindlichkeit gegen Lorazepam, andere Benzodiazepine oder einen der sonstigen Bestandteile
- Abhängigkeitsanamnese.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Lorazepam darf nur unter besonderer Vorsicht angewendet werden bei Patienten mit:

- Akuter Alkohol-, Schlafmittel-, Schmerzmittel- sowie Psychopharmaka-Intoxikation (Neuroleptika, Antidepressiva, Lithium)
- Myasthenia gravis
- spinalen und cerebellären Ataxien
- Schlafapnoe-Syndromen.

Kinder und Jugendliche sollten nicht mit Lorazepam dura behandelt werden.

Risiken einer gleichzeitigen Anwendung von Opioiden und Benzodiazepinen
Die gleichzeitige Anwendung von Lorazepam dura und Opioiden kann zu Sedierung, Atemdepression, Koma und Tod führen. Aufgrund dieser Risiken ist die gemeinsame Verordnung von Opioiden und Benzodiazepinen nur bei den Patienten angebracht, für die keine geeigneten alternativen Behandlungsoptionen zur Verfügung stehen. Wird die Entscheidung für eine gemeinsame Verordnung von Lorazepam und einem Opioid getroffen, sind die niedrigsten wirksamen Dosen und eine kürzest mögliche Dauer der gleichzeitigen Anwendung zu wählen (siehe Abschnitt 4.2).

Die Patienten sind engmaschig in Hinblick auf Anzeichen und Symptome einer Atemdepression und Sedierung zu überwachen und es wird sehr empfohlen, die Patienten sowie das Pflegepersonal über diese Symptome zu informieren und zu sensibilisieren (siehe Abschnitt 4.5).

Vorsichtsmaßnahmen bei Risikogruppen:
Zu Beginn der Therapie sollte der behandelnde Arzt die individuelle Reaktion des Patienten auf das Arzneimittel kontrollieren, um evtl. relative Überdosierungen möglichst schnell erkennen zu können. Dies gilt insbesondere für Kinder, ältere Patienten sowie Patienten in reduziertem Allgemeinzustand und Patienten mit hirnorganischen Veränderungen, Kreislauf- und Ateminsuffizienz. Insbesondere bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion ist mit Wirkungsverstärkung und -verlängerung zu rechnen. Weiterhin sollten Patienten unter Berücksichtigung der spezifischen Lebenssituation (z. B. Berufstätigkeit) genaue Verhaltensanweisungen für den Alltag gegeben 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 „Dosierung“).

Obwohl Bioverfügbarkeit und Metabolisierung von Lorazepam von Nierenfunktionsstörungen nicht und nur von schweren Leberfunktionsstörungen signifikant beeinflusst werden, ist aufgrund der häufig zu beobachtenden höheren Empfindlichkeit gegenüber den Wirkungen dieser Arzneimittel Vorsicht geboten.

Obwohl Lorazepam zu den Benzodiazepinen mit mittellanger Halbwertszeit gehört, können besonders bei höherer Dosierung und zu kurzer Schlafdauer Hang-over-Effekte auftreten.

Bei mehrwöchiger täglicher Anwendung von Lorazepam besteht die Gefahr einer psychischen und physischen Abhängigkeitsentwicklung. Eine fortgesetzte Anwendung sollte nur bei zwingender Indikation nach sorgfältiger Abwägung des therapeutischen Nutzens gegen das Risiko von Gewöhnung und Abhängigkeit erfolgen.

Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten Lorazepam dura nicht einnehmen.

Hinweise zum bestimmungsgemäßen Gebrauch von Benzodiazepin-haltigen Präparaten
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 Abhängigkeitspotential beinhalten Benzodiazepine weitere Risiken wie die von Residualeffekten (Beeinträchtigung des Reaktionsvermögens, z.B. Verkehrsgefährdung), Absetz-Phänomenen einschließlich Rebound-Effekten (verstärktes Wiederauftreten der ursprünglichen Symptomatik nach Absetzen der Medikation), Gedächtnisstörungen und anterograder 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 Pharmakospsychiatrie 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 ersten 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 (sog. "Niedrigdosis-Abhängigkeit")! Schon ganz normale Dosen können zur Abhängigkeit führen.
6. Nach langfristiger Anwendung schrittweise Dosisreduktion, um Entzugssymptome, wie z. B. Unruhe, Angst, Schlafstörungen, Delir oder Krampfanfälle, zu vermeiden. Auch leichte Entzugssymptome können zu erneuter Einnahme führen.
7. Beachtung der Informationen des pharmazeutischen Unternehmers und der einschlägigen wissenschaftlichen Veröffentlichungen.
8. Aufklärung des Patienten, dass Benzodiazepine keinesfalls an Dritte weiterzugeben sind.
9. Alle Abhängigkeitsfälle über die jeweiligen Arzneimittelkommissionen der Kammern der Heilberufe dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte zur Kenntnis bringen.
10. Benzodiazepin-Verschreibungen sollten vom Arzt stets eigenhändig ausgefertigt werden.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Opioide
Bei Anwendung von Benzodiazepinen, wie Lorazepam dura, zusammen mit Opioiden ist das Risiko von Sedierung, Atemdepression, Koma und Tod aufgrund der gegenseitigen Verstärkung der zentraldämpfenden Wirkung erhöht. Sowohl die Dosen als auch die Dauer der gleichzeitigen Anwendung von Benzodiazepinen und Opioiden sind zu beschränken (siehe Abschnitt 4.4).

Bei gleichzeitiger Anwendung von Lorazepam mit anderen zentraldämpfenden Arzneimitteln (z.B. Hypnotika, Sedativa, Analgetika, Psychopharmaka, Lithium, Anästhetika, Antihypertoniker, Betablocker) sowie Alkohol kann eine wechselseitige Wirkungsverstärkung eintreten.

Die Wirkung von Muskelrelaxantien, Analgetika und Lachgas kann verstärkt werden. 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 Vorsicht geboten.

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft
Eine Verordnung von Lorazepam während der Schwangerschaft darf nur in begründeten Ausnahmefällen erfolgen. Da keine ausreichenden Erfahrungen mit Lorazepam in der Geburtshilfe vorliegen, ist auf seine Anwendung in dieser Indikation zu verzichten.

Wird Lorazepam gegen Ende der Schwangerschaft oder vor und während der Geburt angewendet, ist mit möglichen Atmungsstörungen beim Neugeborenen zu rechnen, die eine Beatmung erforderlich machen können.

Bei der Einnahme von Benzodiazepinen während der Schwangerschaft über einen längeren Zeitraum oder in hohen Dosen können durch Gewöhnung und Abhängigkeit postnatale Entzugserscheinungen beim Neugeborenen auftreten. Gaben gegen Ende der Schwangerschaft oder unter der Geburt sind wegen des Auftretens der oben erwähnten Atemdepression sowie weiterer unerwünschter Symptome wie Muskelschwäche, Hypothermie, Hypotonie und Trinkschwäche (sogenanntes „Floppy-infant-Syndrom“) beim Neugeborenen zu vermeiden.

Der behandelnde Arzt sollte Patientinnen auffordern, eine während der Behandlung mit Lorazepam eintretende Schwangerschaft sofort mitzuteilen, um im gegebenen Fall über ein Weiterführen bzw. Beenden der Therapie zu entscheiden.

Stillzeit
Lorazepam sollte während der Stillzeit nicht eingenommen werden, da es in die Muttermilch übergeht. Bei zwingender Indikation sollte abgestillt werden.

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

Dieses Arzneimittel kann auch bei bestimmungsgemäßem Gebrauch das Reaktionsvermögen soweit verändern, dass die Fähigkeit zur aktiven Teilnahme am Straßenverkehr und zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigt wird. Dies gilt in verstärktem Maße im Zusammenwirken mit Alkohol. Daher sollte das Führen von Fahrzeugen, die Bedienung von Maschinen oder sonstige gefahrvolle Tätigkeiten - zumindest während der ersten Phase der Behandlung - ganz unterbleiben. Die Entscheidung in jedem Einzelfall trifft der behandelnde Arzt unter Berücksichtigung der individuellen Reaktion und der jeweiligen Dosierung.

4.8 Nebenwirkungen

Mit folgenden Nebenwirkungen ist häufig (≥ 1/100 bis < 1/10) zu rechnen:
Müdigkeit, Schläfrigkeit, Mattigkeit, Schwindelgefühl.

Gelegentlich (≥ 1/1000 bis < 1/100) treten auf:
Verlängerte Reaktionszeit, Kopfschmerzen, Niedergeschlagenheit, leichter Blutdruckabfall, Ataxie, Verwirrtheit, anterograde Amnesie.

Selten (≥ 1/10.000 bis < 1/1000) kommt es zu Magen-Darm-Beschwerden, Übelkeit, Änderungen der geschlechtlichen Bedürfnisse, zu vorübergehenden Erhöhungen der Leberwerte und zu Allergien.

Eine atemdepressive Wirkung kann bei Atemwegsobstruktion und bei Hirnschädigungen in Erscheinung treten.

Insbesondere bei hohen Dosen können reversible Störungen wie verlangsamtes oder undeutliches Sprechen (Artikulationsstörungen), Bewegungs- und Gangunsicherheit, Sehstörungen (Doppelbilder, Nystagmus) auftreten.

Weiterhin besteht die Möglichkeit des Auftretens "paradoxer" Reaktionen, wie erhöhte Aggressivität, akute Erregungszustände, Angst, Suizidalität, vermehrte Muskelspasmen, Ein- und Durchschlafstörungen. Beim Auftreten derartiger Reaktionen sollte die Behandlung mit Lorazepam beendet werden.

Bei Vorliegen depressiver Symptomatik ist Vorsicht geboten, die Depression kann ggf. verstärkt werden.

Nach längerer täglicher Einnahme von Lorazepam können nach Absetzen der Therapie, besonders wenn dieses plötzlich erfolgt, Schlafstörungen und vermehrtes Träumen auftreten. Angst, Spannungszustände sowie Erregung und innere Unruhe können sich verstärkt wieder einstellen. Die Symptomatik kann sich in Zittern und Schwitzen äußern und sich bis zu bedrohlichen körperlichen und seelischen Reaktionen, wie Erhöhung der Krampfbereitschaft mit Auslösung von Krampfanfällen oder symptomatischen Psychosen (z.B. Entzugsdelir) steigern. Bei chronischer Anwendung von Lorazepam bei Epilepsie-Kranken kann das plötzliche Absetzen möglicherweise epileptische Anfälle auslösen. Die Gefahr von Entzugserscheinungen steigt mit der vorausgegangenen Einnahmedauer und Dosis. Durch eine allmähliche Dosisverringerung lassen sich diese Erscheinungen meist vermeiden.

Lorazepam hat ein primäres Abhängigkeitspotential. Bereits bei täglicher Einnahme über wenige Wochen ist die Gefahr einer Abhängigkeitsentwicklung gegeben. Dies gilt nicht nur für den missbräuchlichen Gebrauch besonders hoher Dosen, sondern auch für den therapeutischen Dosisbereich.

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: https://www.bfarm.de, anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Bei jeder Beurteilung einer Intoxikation sollte an das Vorliegen einer Mehrfachintoxikation durch mögliche Einnahme mehrerer Arzneimittel, beispielsweise in suizidaler Absicht, gedacht werden.

Symptome einer Überdosierung:
Symptome leichter Überdosierung können z.B. Benommenheit, Somnolenz, Ataxie, Dysarthrie, Myalgie und Blutdruckabfall sein. In Fällen hochgradiger Intoxikation können zentrale Atem- und Kreislaufdepression, Bewusstlosigkeit auftreten (Intensivüberwachung!).
In der Abklingphase der Intoxikation wurden hochgradige Erregungszustände beobachtet.

Therapiemaßnahmen bei Überdosierung:
Die Behandlung umfasst, falls möglich und angezeigt, induziertes Erbrechen und/oder frühzeitige Magenspülung. Meist kann sich die Behandlung auf eine intensive Überwachung und, wenn erforderlich, eine rein symptomatische Behandlung beschränken.

Neben der Kontrolle von Atmung, Pulsfrequenz, Blutdruck und Körpertemperatur sind bei Hypotension zusätzlich i.v.-Flüssigkeitsersatzmittel sowie unterstützende Maßnahmen und Bereitstellung von Notfallmaßnahmen für evtl. eintretende Atemwegsobstruktionen indiziert.

Zur Aufhebung einer durch Benzodiazepine herbeigeführten Sedierung im Rahmen diagnostischer oder therapeutischer Maßnahmen bei stationären Patienten steht Flumazenil als Benzodiazepin-Antagonist zur Verfügung.

Der Wert der Hämodialyse bei Intoxikationen mit Lorazepam ist bisher nicht ausreichend untersucht worden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Anxiolytika, Benzodiazepin-Derivate
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, wie der gegen ^{3}H-Diazepam in menschlichem Hirngewebe gemessene k_i-Wert von 2,3 nM zeigt, eine sehr hohe Rezeptoraffinität. Für die in Wasser schwer lösliche Substanz (1:12500) wurden pks-Werte von 1,08 und 11,13 für die Stickstoffatome in 4- und 1-Stellung ermittelt. Im System n-Octanol/Phosphatpuffer (pH 7,4) wurde ein scheinbarer Verteilungskoeffizient von 245 gemessen.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption
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.

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

Werden 2 mg Lorazepam i.m., oral oder sublingual gegeben, so stellten sich die für die Bioverfügbarkeit ermittelten Werte, jeweils im Vergleich zur i.v.-Gabe, auf 99,9 %, 94,1 % und 94-98 %.

Die Angaben über die Plasmaproteinbindung von Lorazepam, das vornehmlich an Albumin gebunden wird, liegen bei 80,4-93,2 % und damit etwas über den Werten von 65-70%, die für den Hauptmetaboliten, das Lorazepamglukuronid, ermittelt wurden. Die im Liquor gefundenen Lorazepam- und Konjugatkonzentrationen liegen deutlich niedriger als die gleichzeitigen Plasmakonzentrationen.

Lorazepam und Lorazepamglukuronid passieren die Plazentaschranke und gelangen in den Kreislauf des Föten und in das Fruchtwasser. Lorazepam und das Glukuronid werden in kleinen Mengen in die Muttermilch ausgeschieden. Gemessen wurden für Lorazepam ca. 13 % der maximalen mütterlichen Serumkonzentration und 20 % für das Glukuronid. In den ersten Lebenstagen kann die Eliminationshalbwertszeit das 2-4-Fache der mütterlichen Halbwertszeit betragen. Mit Ausnahme dieser ersten Lebenstage zeigt die terminale Eliminationshalbwertszeit keine wesentliche Altersabhängigkeit.

Hauptmetabolit des 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 h gebildet wird, gemessen werden. Die Konzentration dieses Metaboliten erreicht nach 4 h einen Plateauwert, der über ca. 8 h gehalten wird.

Nach i.v.-Gabe von 5 mg Lorazepam beträgt die Halbwertszeit für die etwa 15 min dauernde Verteilungsphase ca. 4 min. Für die von der Applikationsart unabhängige Eliminationshalbwertszeit werden in verschiedenen Studien Werte von 12-16 h angegeben. Die für das Glukuronid ermittelte Eliminationshalbwertszeit liegt bei 12,9-16,2 h.

Bei einer Einnahme von 3 mg Lorazepam/d wurde die Steady-state-Konzentration nach 2-3 d erreicht. Die minimale Steady-state-Konzentration betrug im Durchschnitt 25,3 ng/ml, doch wurden sehr starke interindividuelle Unterschiede festgestellt (17,1-43,8 ng/ml). Der Vergleich, der nach einmaliger Gabe und der in der Auswaschphase gemessenen Halbwertszeit (14,9 h gegen 14,2 h) zeigt, dass Lorazepam seinen Abbau weder hemmt noch induziert. Das Akkumulationsverhältnis (AUC-Wert 8.d / AUC-Wert 1.d) stellte sich auf 1,88. Nach Einnahme von 2 mg ^{14}C-Lorazepam fand man 87,8 % der Radioaktivität im 120 h-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 h-Harn ist das Glukuronid (74,5 % der Dosis).

Schwere Leberfunktionsstörungen können zu einer Verlängerung der terminalen Eliminationshalbwertszeit führen. Bei eingeschränkter Nierenfunktion sind metabolische Inaktivierung und Plasmahalbwertszeit des Lorazepam unverändert; das inaktive Glukuronid kumuliert.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

a) Akute Toxizität
Die Untersuchungen zur akuten Toxizität bei peroraler Applikation haben keine besondere Empfindlichkeit ergeben.
Die LD50 bei intravenöser, intramuskulärer oder intraperitonealer Applikation lag je nach Tierspezies zwischen 24 und 70 mg Lorazepam pro kg Körpergewicht.

b) Subchronische und chronische Toxizität
In chronischen Toxizitätsuntersuchungen 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.

c) Mutagenes und tumorerzeugendes Potential
Lorazepam wurde keiner ausführlichen Mutagenitätsprüfung unterzogen.
Die bisherigen Tests verliefen negativ.
In Untersuchungen an Ratten und Mäusen wurden nach oraler Gabe von Lorazepam keine Hinweise auf ein tumorerzeugendes Potential gefunden.

d) Reproduktionstoxizität
Lorazepam zeigt in Tierversuchen an Ratte, Maus, Kaninchen keine teratogenen Wirkungen.
Die Fertilität der Elterntiere wurde nicht beeinträchtigt.
Die experimentellen Studien ergaben Hinweise auf Verhaltensstörungen der Nachkommen langzeitbenzodiazepinexponierter Muttertiere.
Beim Menschen scheint das Missbildungsrisiko nach Einnahme therapeutischer Dosen von Benzodiazepinen in der Frühschwangerschaft bisher gering zu sein, obwohl einige epidemiologische Studien Anhaltspunkte für ein erhöhtes Risiko hinsichtlich Bildung von Gaumenspalten ergaben.
Fallberichte über Fehlbildungen und geistige Retardierung der pränatal exponierten Kinder nach Überdosierung und Vergiftungen liegen vor.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Lactose-Monohydrat
mikrokristalline Cellulose
Polacrilin-Kalium
Magnesiumstearat (Ph. Eur).

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Weiße Kunststoffröhrchen aus Polypropylen mit weißen Kappen und weißen PE-Stopfen.

Packungen mit 10, 20 und 50 Tabletten. Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen

7. INHABER DER ZULASSUNG

Viatris Germany GmbH
Lütticher Straße 5
53842 Troisdorf

Mitvertrieb:
Viatris Healthcare GmbH
Lütticher Straße 5
53842 Troisdorf

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

Lorazepam dura 1 mg: 3920.00.00
Lorazepam dura 2,5 mg: 3920.01.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 2. November 1983
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 25. Juni 2007

10. STAND DER INFORMATION

Juni 2026

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig