1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Lorazepam neuraxpharm 0,5 mg Tabletten

Lorazepam neuraxpharm 1 mg Tabletten

Lorazepam neuraxpharm 2,5 mg Tabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Lorazepam neuraxpharm 0,5 mg Tabletten

Jede Tablette enthält 0,5 mg Lorazepam.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Jede Tablette enthält 28,75 mg Lactose.

Lorazepam neuraxpharm 1 mg Tabletten

Jede Tablette enthält 1 mg Lorazepam.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Jede Tablette enthält 57,50 mg Lactose.

Lorazepam neuraxpharm 2,5 mg Tabletten

Jede Tablette enthält 2,5 mg Lorazepam.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Jede Tablette enthält 143,75 mg Lactose

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Tablette

Lorazepam neuraxpharm 0,5 mg Tabletten

Weiße, runde, flache Tabletten mit abgeschrägten Kanten.
Durchmesser: 4,8 mm - 5,2 mm

Lorazepam neuraxpharm 1 mg Tabletten

Weiße, runde, flache Tabletten mit abgeschrägten Kanten und einseitiger Bruchkerbe.
Durchmesser: 6,8 mm - 7,2 mm

Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

Lorazepam neuraxpharm 2,5 mg Tabletten

Weiße, runde, flache Tabletten mit abgeschrägten Kanten und einseitiger Bruchkerbe.

Durchmesser: 9,8 mm - 10,2 mm

Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

- Symptomatische Kurzzeitbehandlung von Angst-, Spannungs- und Erregungszuständen sowie dadurch bedingten Schlafstörungen, wenn diese Zustände schwerwiegend sind, den Patienten beeinträchtigen oder ihn unzumutbaren Belastungen aussetzen
- Sedierung vor diagnostischen sowie vor und nach operativen Eingriffen

Hinweis:

Nicht alle Angst-, Spannungs- und Erregungszustände oder Schlafstörungen bedürfen einer medikamentösen Behandlung. 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. Die Anwendung 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 Behandlung 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 verordnet und die Notwendigkeit einer Fortsetzung der Behandlung häufig neu bewertet werden (siehe Abschnitt 4.4).

Dosierung

Hierbei gilt der Grundsatz, die Dosis so gering 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, aufgeteilt auf 2 bis 3 Einzeldosen oder als abendliche Einmaldosis. Im Einzelfall, insbesondere 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 als Einmaldosis 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.

Dauer der Anwendung

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

Bei akuten Erkrankungen sollte die Anwendung von Lorazepam auf Einzelgaben oder wenige Tage beschränkt werden. Bei chronischen Erkrankungen richtet sich die Dauer der Anwendung nach dem klinischen Verlauf. Nach 2-wöchiger täglicher Einnahme sollte vom Arzt durch eine schrittweise 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.

Die Tabletten können unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen werden.

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.

Besondere Patientengruppen

Ältere oder geschwächte Patienten:

Bei älteren oder geschwächten Patienten sollte die initiale Tagesgesamtdosis um ca. 50 % reduziert 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.

Kinder und Jugendliche:

Lorazepam sollte bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren, außer in den unten angegebenen Fällen, nicht angewendet werden, da die Sicherheit und Wirksamkeit in dieser Population nicht erwiesen sind.

Prämedikation:

Kinder unter 6 Jahren:
Kinder unter 6 Jahren sollten nicht mit Lorazepam behandelt werden.

Kinder ab 6 Jahren:
Sedierung vor diagnostischen oder vor und nach operativen Eingriffen:
0,5 - 1 mg oder 0,05 mg/kg Körpergewicht sollten nicht überschritten werden.

Art der Anwendung

Lorazepam neuraxpharm ist zum Einnehmen.

Die Tabletten sollten unzerkaut mit etwas Flüssigkeit (z. B. einem halben bis einem Glas Wasser) eingenommen werden.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, andere Benzodiazepine oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- Arzneimittel-/Drogenabhängigkeit in der Anamnese

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

In den folgenden Situationen sollte das Arzneimittel nur mit Vorsicht angewendet werden:

- Myasthenia gravis
- Spinale und zerebellare Ataxie

- Akute Vergiftung mit Alkohol oder zentraldämpfenden Arzneimitteln (z. B. Schlaf- oder Schmerzmitteln, Neuroleptika, Antidepressiva und Lithium)
- Atemfunktionsstörungen (z. B. Schlafapnoe und chronisch-obstruktive Lungenerkrankung)

Risiken durch eine gleichzeitige Anwendung mit Opioiden

Die gleichzeitige Anwendung von Lorazepam neuraxpharm und Opioiden kann zu Sedierung, Atemdepression, Koma und Tod führen. Aufgrund dieser Risiken ist die gleichzeitige Verschreibung von sedierenden Arzneimitteln wie Benzodiazepinen oder verwandten Arzneimitteln wie Lorazepam neuraxpharm zusammen mit Opioiden nur bei den Patienten angebracht, für die es keine alternativen Behandlungsmöglichkeiten gibt. Wenn dennoch eine gleichzeitige Verschreibung von Lorazepam neuraxpharm 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 Behandlung 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 und Patienten in reduziertem Allgemeinzustand. Diese Patienten reagieren möglicherweise empfindlicher auf die Wirkung von Lorazepam und sollten deshalb während der Behandlung häufiger kontrolliert werden.

Obwohl Bioverfügbarkeit und Metabolisierung von Lorazepam durch Nierenfunktionsstörungen nicht signifikant verändert werden und nur durch schwere 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, insbesondere bei höherer Dosierung und zu kurzer Schlafdauer, Hangover-Effekte auftreten. Eine ausreichende Schlafzeit (etwa 7 bis 8 Stunden) muss daher sichergestellt sein.

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 muss die Behandlung mit Lorazepam beendet werden.

Bei Anwendung von Lorazepam kann es 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 die missbräuchliche Anwendung 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 und bei Patienten mit schweren Persönlichkeitsstörungen. Grundsätzlich sollten Benzodiazepine nur für kurze Zeiträume (z. B. maximal 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 mit täglicher Einnahme von Lorazepam können nach dem Absetzen des Arzneimittels, insbesondere wenn dies plötzlich erfolgt, Entzugssymptome (z. B. Schlafstörungen, vermehrtes Träumen) auftreten.

Plötzliches Absetzen oder schnelle Dosisreduktion von Lorazepam nach Langzeitanwendung 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, Derealisation, Depersonalisation, 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, missbräuchlich angewendet werden. Diese

Risiken sollten bei der Verordnung oder Abgabe von Lorazepam berücksichtigt werden. Um diese Risiken zu verringern, sollte die niedrigste wirksame Dosis angewendet 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 schwerwiegende 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. Wenn 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, muss eine erneute Exposition gegenüber dem Arzneimittel unterbleiben.

Dieses Arzneimittel enthält Lactose

Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten Lorazepam neuraxpharm 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 Wirkungen kommen.

Opioide

Die gleichzeitige Anwendung von sedierenden Arzneimitteln wie Benzodiazepinen oder verwandten Arzneimitteln wie Lorazepam neuraxpharm mit Opioiden erhöht das Risiko für Sedierung, Atemdepression, Koma und Tod aufgrund einer additiven ZNS-dämpfenden 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 Anwendung 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 Anwendung 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 reduzieren.

Die Anwendung von Theophyllin oder Theophyllin-Ethylendiamin kann die sedierende Wirkung von Benzodiazepinen, einschließlich Lorazepam, verringern.

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

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Während der Schwangerschaft sollte Lorazepam nicht angewendet werden, insbesondere während des ersten und letzten Trimesters. Benzodiazepine können zu einer Schädigung des Fötus führen, wenn sie von schwangeren Frauen eingenommen werden. Fallberichte über Fehlbildungen und geistige Retardierung von pränatal exponierten Kindern nach Überdosierungen und Vergiftungen liegen vor.

Wenn das Arzneimittel einer Frau im gebärfähigen Alter verordnet wird, sollte sie aufgefordert werden, sich an ihren Arzt zu wenden, wenn sie beabsichtigt, schwanger zu werden oder wenn sie vermutet, schwanger zu sein, um über ein Absetzen der Behandlung zu entscheiden.

Wenn das Arzneimittel aus zwingenden medizinischen Gründen gegen Ende der Schwangerschaft oder während der Geburt in hohen Dosen angewendet wird, sind beim Neugeborenen wegen der pharmakologischen Wirkung der Substanz Symptome wie Hypothermie, Hypotonie und eine mäßig schwere Atemdepression, Apnoe, Schwierigkeiten bei der Nahrungsaufnahme und eine verschlechterte metabolische Reaktion auf Kältestress (sog. „floppy infant syndrome") zu erwarten.

Zudem können Kinder, deren Mütter gegen Ende der Schwangerschaft regelmäßig Benzodiazepine eingenommen haben, eine physische Abhängigkeit entwickeln. Es besteht ein Risiko für die Entwicklung von Entzugssymptomen nach der Geburt.

Stillzeit

Da Lorazepam in die Muttermilch ausgeschieden wird, sollte es während der Stillzeit nicht eingenommen werden, es sei denn, dass der für die Frau zu erwartende Nutzen das potenzielle Risiko für den Säugling überwiegt (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 insbesondere zu Beginn der Behandlung, bei zu hoher Dosierung und bei den in Abschnitt 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 Arzneimittel in suizidaler Absicht, gedacht werden. Über das Spontanerfassungssystem wurden Fälle von Überdosierung mit Lorazepam vorwiegend in Kombination mit Alkohol und/oder anderen Arzneimitteln berichtet.

Symptome einer Intoxikation

Überdosierung von Benzodiazepinen äußert sich gewöhnlich durch zentralnervöse Dämpfung unterschiedlicher Schwe-

	Sehr häufig (≥ 1/10)	**Häufig** (≥ 1/100 bis < 1/10)	**Gelegentlich** (≥ 1/1000 bis < 1/100)	**Nicht bekannt** (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems				Thrombozytopenie, 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 Lorzepam neuraxpharm beendet werden.
Herzerkrankungen				verringerter Muskeltonus, 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 Unterhautgewebes				allergische Hautreaktionen, Alopezie
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		Muskelschwäche, verminderte Aumerksamkeit		Überempfindlichkeitsreaktionen, anaphylaktische/-oide Reaktionen, Angioödem, Syndrom der inadäquaten Ausschüttung des antidiuretischen Hormons (SIADH), Hyponatriämie, Hypothermie, Arzneimittelentzugssyndrom

regrade 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 schwerwiegender Intoxikation können zentrale Atem- und Kreislaufdepression, Bewusstlosigkeit und Todesfälle auftreten (Intensivüberwachung). In der Abklingphase der Intoxikation wurden hochgradige Erregungszustände beobachtet.

Therapie einer Intoxikation

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

Obwohl in schweren Fällen der spezifische Benzodiazepin-Antagonist Flumazenil als Antidot angewendet 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: Psycholeptika, Anxiolytika, Benzodiazepin-Derivate

ATC-Code: N05BA06

Lorazepam ist eine psychotrope Substanz aus der Klasse der 1,4-Benzodiazepine mit angst-, spannungs- und erregungsdämpfenden Eigenschaften sowie sedierenden und hypnotischen Wirkungen. 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

Nach oraler Anwendung 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.

Nach Einnahme von 2 bzw. 4 mg Lorazepam liegen 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 angewendet, beträgt die Bioverfügbarkeit im Vergleich zur i.v. Anwendung 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.

Kleine Mengen von Lorazepam und dem Glukuronid werden in die Muttermilch ausgeschieden. Gemessen wurden ca. 13 % der maximalen mütterlichen Serumkonzentration für Lorazepam und ca. 20 % für das Glukuronid.

Biotransformation

Der Hauptmetabolit von Lorazepam, das praktisch vollständig metabolisiert 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 oralen Dosis 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 einer Einzeldosis 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) betrug 1,88.

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

Basierend auf den konventionellen Studien zur Toxizität bei einmaliger und wiederholter Gabe, Genotoxizität und zum kanzerogenen Potential lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

In Studien zur Reproduktionstoxizität bei Kaninchen, Ratten und Mäusen zeigte Lorazepam kein teratogenes Potential und beeinträchtigte nicht die Fertilität.

Bei den Nachkommen Langzeit-Benzodiazepin-exponierter Muttertiere wurden jedoch Verhaltensstörungen festgestellt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Lactose

Mikrokristalline Cellulose

Vorverkleisterte Stärke (Mais)

Polacrilin-Kalium

Magnesiumstearat (Ph. Eur.)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Lorazepam neuraxpharm 0,5 mg, 1 mg, 2,5 mg Tabletten:

PA/Al/PVC//Al-Blisterpackungen: 2 Jahre

Lorazepam neuraxpharm 1 mg, 2,5 mg Tabletten:

PVC/PE/PVDC (250/25/180)//Al-Blisterpackungen: 15 Monate

PVC/PE/PVDC (250/25/120)//Al-Blisterpackungen: 2 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Lorazepam neuraxpharm 0,5 mg, 1 mg, 2,5 mg Tabletten:

PA/Al/PVC//Al-Blisterpackungen: Nicht über 25 °C lagern.

Lorazepam neuraxpharm 1 mg, 2,5 mg Tabletten:

PVC/PE/PVDC (250/25/180)//Al-Blisterpackungen: Nicht über 30 °C lagern.

PVC/PE/PVDC (250/25/120)//Al-Blisterpackungen: Nicht über 25 °C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Lorazepam neuraxpharm 0,5 mg, 1 mg, 2,5 mg Tabletten

PA/Al/PVC//Al-Blisterpackungen

Packungen mit 20 oder 50 Tabletten

Lorazepam neuraxpharm 1 mg, 2,5 mg Tabletten:

PVC/PE/PVDC (250/25/180)//Al-Blisterpackungen

PVC/PE/PVDC (250/25/120)//Al-Blisterpackungen

Packungen mit 20 oder 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

neuraxpharm
Arzneimittel GmbH
Elisabeth-Selbert-Straße 23
40764 Langenfeld

Tel. 02173 / 1060 - 0
FAX 02173 / 1060 - 333

8. ZULASSUNGSNUMMERN

7012365.00.00

7012366.00.00

7012367.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG

10.04.2024

10. STAND DER INFORMATION

11/2024

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig