

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Lorazepam-ratiopharm[®] 1 mg Tabletten

Lorazepam-ratiopharm[®] 2,5 mg Tabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Lorazepam-ratiopharm[®] 1 mg Tabletten

Jede Tablette enthält 1 mg Lorazepam.

Lorazepam-ratiopharm[®] 2,5 mg Tabletten

Jede Tablette enthält 2,5 mg Lorazepam.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Lactose-Monohydrat
Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Tablette

Weißer, runde Tabletten mit einseitiger Bruchkerbe.
Die Tablette kann in gleiche Hälften geteilt werden.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

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

Hinweis:

Nicht alle Angst-, Spannungs- und Erregungszustände oder Schlafstörungen bedürfen einer medikamentösen Therapie. Oftmals sind sie Ausdruck körperlicher oder seelischer Erkrankungen und können durch andere Maßnahmen oder eine Behandlung der Grunderkrankung behoben werden. Angst- und Spannungszustände infolge von gewöhnlichem Alltagsstress sollten normalerweise nicht mit einem Tranquilizer behandelt werden.

Der Einsatz von Lorazepam als Schlafmittel erscheint nur dann gerechtfertigt, wenn gleichzeitig Benzodiazepin-Wirkungen am Tag erwünscht sind.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

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

Dosierung

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

Erwachsene

Die Tagesdosis beträgt in der Regel 0,5-2,5 mg verteilt auf 2-3 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 (0,5-2,5 mg Lorazepam) als Einmalgabe etwa ½ Stunde vor dem Schlafengehen eingenommen werden.

Zur Sedierung vor diagnostischen sowie vor und nach operativen Eingriffen*Erwachsene*

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

Kinder

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

Spezielle DosierungshinweiseÄltere oder geschwächte Patienten

Bei älteren und geschwächten Patienten ist die initiale Dosis um ca. 50 % zu reduzieren und bei Bedarf und entsprechend der Verträglichkeit anzupassen (siehe Abschnitt 4.4).

Patienten mit hirnorganischen Veränderungen

Bei Patienten mit hirnorganischen Veränderungen sollte die initiale Tagesgesamtdosis 1-2 mg Lorazepam nicht überschreiten. Die Dosis ist entsprechend der erforderlichen Wirkung und der individuellen Verträglichkeit einzustellen.

Patienten mit schwerer Leberinsuffizienz

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

Art der Anwendung

Die Tabletten sind teilbar und werden unzerkaut mit etwas Flüssigkeit und unabhängig von den Mahlzeiten, eingenommen.

Bei der Anwendung als Schlafmittel sollte die Einnahme etwa ½ h 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.

Dauer der Anwendung

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 2-wöchiger 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

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff Lorazepam, andere Benzodiazepine oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- Abhängigkeitsanamnese
- Myasthenia gravis
- Spinalen und cerebellaren Ataxien
- Akuter Vergiftung mit Alkohol oder zentral dämpfenden Pharmaka (z. B. Schlaf- oder, Schmerzmittel, Neuroleptika, Antidepressiva und Lithium)
- Atemfunktionsstörungen (z. B. Schlafapnoe-Syndrom, chronisch obstruktive Lungenerkrankung)
- Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren, außer nach strenger Indikationsstellung zur Sedierung vor diagnostischen sowie vor und nach operativen Eingriffen. Für Kinder unter 6 Jahren wird Lorazepam nicht empfohlen.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Risiken durch eine gleichzeitige Anwendung mit Opioiden:

Die gleichzeitige Anwendung von Lorazepam-ratiopharm[®] und Opioiden kann zu Sedierung, Atemdepression, Koma und Tod führen. Aufgrund dieser Risiken ist die gleichzeitige Verschreibung von sedierenden Arzneimitteln wie Benzodiazepine oder verwandte Arzneimittel wie Lorazepam-ratiopharm[®] zusammen mit Opioiden nur bei den Patienten angebracht, für die es keine alternativen Behandlungsmöglichkeiten gibt. Wenn dennoch eine gleichzeitige Verschreibung von Lorazepam-ratiopharm[®] 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).

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.

Risikopatienten

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.

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.

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

Bei Patienten mit hirnorganischen Veränderungen sollte die Dosierung verringert werden (siehe Abschnitt 4.2).

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

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).

Atemdepression

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

Abhängigkeitsentwicklung

Lorazepam hat ein primäres Abhängigkeitspotential. Bereits bei täglicher Einnahme über wenige Wochen besteht die Gefahr einer psychischen und physischen Abhängigkeitsentwicklung. Dies gilt nicht nur für den missbräuchlichen Gebrauch besonders hoher Dosen, sondern auch für den therapeutischen Dosisbereich. Das Risiko steigt mit der Einnahmedauer und der Dosis und ist höher bei Patienten mit Alkohol- oder Arzneimittelmisbrauch in der Vorgeschichte sowie bei Patienten mit massiven Persönlichkeitsstörungen.

Behandlungsdauer

Grundsätzlich sollten Benzodiazepine nur für kurze Zeiträume (z. B. 2-4 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 auch Abschnitt 4.8 „Nebenwirkungen“).

Absetzerscheinungen/Entzugssymptome

Insbesondere beim Beenden einer längeren Behandlung kann es zu Entzugssymptomen kommen. Diese können sich in Schlafstörungen, vermehrtem Träumen, Kopfschmerzen, Muskelschmerzen, Angst, Spannungszuständen, innerer Unruhe, Schwitzen, Zittern, Stimmungswechsel, Verwirrtheit und Reizbarkeit äußern. In schweren Fällen können außerdem folgende Symptome auftreten: Verwirrheitszustände, Depersonalisation, Derealisation, Überempfindlichkeit gegenüber Licht, Geräuschen und körperlichem Kontakt, Taubheit und Parästhesien in den Extremitäten, Halluzinationen oder epileptische Anfälle.

Auch beim plötzlichen Beenden einer kürzeren Behandlung kann es vorübergehend zu Absetzerscheinungen (Rebound-Phänomenen) kommen, wobei die Symptome, die zu einer Behandlung mit Lorazepam führten, in verstärkter Form wieder auftreten können. Als Begleitreaktionen sind Stimmungswechsel, Angstzustände und Unruhe möglich.

Da das Risiko von Entzugs- bzw. Absetz-Phänomenen nach plötzlichem Beenden der Therapie höher ist, wird empfohlen, die Behandlung durch schrittweise Reduktion der Dosis zu beenden.

Es ist angebracht, den Patienten zu Beginn der Therapie über die begrenzte Dauer der Behandlung zu informieren und ihm die allmähliche Verringerung der Dosis genau zu erklären. Darüber hinaus ist es wichtig, dass dem Patienten die Möglichkeit von Rebound-Phänomenen bewusst ist, wodurch die Angst vor solchen Symptomen – falls sie beim Absetzen des Medikaments auftreten sollten – verringert werden kann.

Paradoxe Reaktionen

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

Amnesie

Benzodiazepine können anterograde Amnesien verursachen. Das bedeutet, dass (meist einige Stunden) nach Medikamenteneinnahme unter Umständen Handlungen ausgeführt werden, an die sich der Patient später nicht erinnern kann.

Dieses Risiko steigt mit der Höhe der Dosierung und kann durch eine ausreichend lange, ununterbrochene Schlafdauer verringert werden.

Anaphylaktische Reaktionen

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

Dieses Arzneimittel enthält Lactose

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

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Bei gleichzeitiger Anwendung von Lorazepam mit anderen zentral dämpfenden Arzneimitteln (z. B. Hypnotika, Sedativa, Neuroleptika, Analgetika, Anxiolytika, Antidepressiva, Lithium, Anästhetika, Antihypertonika, β -Blocker, sedierende Antihistaminika, Antiepileptika) sowie Alkohol kann es zu einer wechselseitigen Verstärkung der zentral dämpfenden Effekte kommen.

Bei gleichzeitiger Gabe von Muskelrelaxanzien, Analgetika und Lachgas kann die muskelrelaxierende Wirkung verstärkt werden – insbesondere bei älteren Patienten und bei höherer Dosierung (Sturzgefahr!).

Opiode:

Die gleichzeitige Anwendung von sedierenden Arzneimitteln wie Benzodiazepine oder verwandte Arzneimitteln wie *Lorazepam-ratiopharm* 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).

Substanzen, die die Leberenzyme beeinflussen (insbesondere P450)

- Inhibitoren (z. B. Cimetidin, Isoniazid, Erythromycin, Omeprazol, Esomeprazol) verringern die Clearance und können die Wirkung von Benzodiazepinen verstärken. Starkwirksame Inhibitoren des Cytochrom-P450-Isoenzym CYP3A4 wie Itraconazol, Ketoconazol und in geringerem Maße Fluconazol und Voriconazol können die Plasmakonzentration von Benzodiazepinen erhöhen. Bei gleichzeitiger Einnahme kann die Wirkung von Benzodiazepinen verstärkt und verlängert werden. Eine Verringerung der Dosis kann erforderlich sein. Bei gleichzeitiger Einnahme von Grapefruitsaft kann die Plasmakonzentration von Lorazepam erhöht werden. Bei gesunden Personen kann diese Wechselwirkung geringfügig sein. Es ist nicht bekannt ob andere Faktoren wie Alter oder Leberzirrhose das Risiko von Nebenwirkungen erhöhen.
- Induktoren (z. B. Rifampicin) können die Clearance von Benzodiazepinen erhöhen.

Levodopa

Die gleichzeitige Gabe von Lorazepam kann die Wirkung von Levodopa hemmen.

4-Hydroxybutansäure (Natriumoxybat)

Die gleichzeitige Einnahme von Natriumoxybat zusammen mit Benzodiazepinen sollte vermieden werden, da Benzodiazepine die Atemdepression weiter verstärken können.

Clozapin

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

Valproinsäure

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 Lorazepamdosis um etwa 50 % reduziert werden.

Probenecid

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

Theophyllin/Aminophyllin

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

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

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter

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

Schwangerschaft

In der Schwangerschaft soll Lorazepam nicht verordnet werden, da keine ausreichenden therapeutischen Erfahrungen mit Lorazepam vorliegen.

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

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.

Lorazepam-ratiopharm[®] Tabletten

ratiopharm

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. Bei Neugeborenen, deren Mütter gegen Ende der Schwangerschaft oder während der Geburt Benzodiazepine eingenommen hatten, wurden Symptome wie verminderte Aktivität, herabgesetzter Muskeltonus, Hypothermie, Hypotonie, Atemdepression, Apnoe, Trinkschwäche sowie eine verschlechterte metabolische Reaktion auf Kältetest berichtet (sog. „floppy infant syndrome“).

Stillzeit

Da Lorazepam in die Muttermilch übergeht, sollte es nicht während der Stillzeit eingenommen werden, es sei denn, dass der für die Frau zu erwartende Nutzen das potentielle Risiko für den Säugling übersteigt (s. a. 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 das Reaktionsvermögen so weit verändern, dass die Fähigkeit zur aktiven Teilnahme am Straßenverkehr oder 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 gefährvolle Tätigkeiten so lange unterbleiben, bis sich gezeigt hat, dass die Reaktionsfähigkeit des Patienten durch Lorazepam nicht beeinträchtigt wird. Die Entscheidung in jedem Einzelfall trifft der behandelnde Arzt unter Berücksichtigung der individuellen Reaktion und der jeweiligen Dosierung.

4.8 Nebenwirkungen

Nebenwirkungen sind besonders zu Beginn der Behandlung, bei zu hoher Dosierung und bei den unter den Abschnitten 4.3 („Gegenanzeigen“) bzw. 4.4 („Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“) erwähnten Patientengruppen zu erwarten. Sie können im weiteren Verlauf der Therapie spontan bzw. bei Dosisenkung wieder abklingen.

Sehr häufig	≥ 1/10
Häufig	≥ 1/100 bis < 1/10
Gelegentlich	≥ 1/1000 bis < 1/100
Selten	≥ 1/10.000 bis < 1/1000
Sehr selten	≤ 1/10.000
Nicht bekannt	Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar

	<i>Sehr häufig</i>	<i>Häufig</i>	<i>Gelegentlich</i>	<i>Selten</i>	<i>Nicht bekannt</i>
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems					Thrombopenie, Agranulozytose, Panzytopenie
Erkrankungen des Immunsystems				Überempfindlichkeitsreaktionen	anaphylaktische/-oide Reaktionen, Angioödem
Endokrine Erkrankungen					Syndrom der inadäquaten Ausschüttung des antidiuretischen Hormons (SIADH)

Lorazepam-ratiopharm[®] Tabletten**ratiopharm**

Stoffwechsel und Ernährungsstörungen					Hyponatriämie
Psychiatrische Erkrankungen		Verwirrtheit, Depression, Demaskierung einer Depression, Schwindelgefühl	Änderungen der Libido, verminderter Orgasmus		Enthemmung, Euphorie, Suizidgedanken/-versuch, eingeschränkte Aufmerksamkeit/Konzentration; Paradoxe Reaktionen ¹
Erkrankungen des Nervensystems ²	Sedierung, Müdigkeit, Benommenheit	Ataxie	Verlängerte Reaktionszeiten, Kopfschmerzen, anterograde Amnesie		extrapyramidale Symptome, Tremor, Schwindel, Sehstörungen (Diplopie, verschwommenes Sehen) ⁴ , Dysarthrie/ undeutliches Sprechen ⁴ , Krampfanfälle/Krämpfe, Amnesie, Koma, Gleichgewichtsstörungen
Gefäßerkrankungen			leichter Blutdruckabfall		Hypotonie
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums					Atemdepression ³ (Ausmaß dosisabhängig), Apnoe, Verschlechterung einer Schlaf-Apnoe, Verschlechterung einer obstruktiven Lungenerkrankung ³
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts			Übelkeit	Magen-Darm-Beschwerden, Übelkeit	Verstopfung
Leber- und Gallenerkrankungen					Gelbsucht

Lorazepam-ratiopharm[®] Tabletten

ratiopharm

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes					Allergische Hautreaktionen, Alopezie
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüsen			Impotenz		
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		Muskelschwäche, Mattigkeit			Hypothermie, Sturzgefahr
Untersuchungen				Bilirubinanstieg, Anstieg der Leber-Transaminasen, Anstieg der alkalischen Phosphatase	

¹ Paradoxe Reaktionen wie z. B. Angst, Erregungszustände, Aufgeregtheit, aggressives Verhalten (Feindseligkeit, Aggression, Wut), Suizidalität, vermehrte Muskelspasmen, Schlafstörungen/ Schlaflosigkeit, sexuelle Erregung, Halluzinationen. Beim Auftreten derartiger Reaktionen sollte die Behandlung mit Lorazepam beendet werden.

² Benzodiazepine bewirken eine dosisabhängige zentralnervöse Dämpfung.

³ Eine atemdepressive Wirkung kann bei Atemwegsobstruktion und bei Hirnschädigungen in Erscheinung treten.

⁴ Insbesondere bei hohen Dosen können reversible Störungen wie verlangsamtes oder undeutliches Sprechen (Artikulationsstörungen), Bewegungs- und Gangunsicherheit, Sehstörungen (Doppelbilder, Nystagmus) auftreten.

Abhängigkeit/Missbrauch

Bereits nach einer Behandlungsdauer von wenigen Tagen mit täglicher Einnahme von Lorazepam können nach dem Absetzen der Therapie, besonders wenn dieses plötzlich erfolgt, Entzugserscheinungen (z. B. Schlafstörungen, vermehrtes Träumen) auftreten. Angst, Spannungszustände sowie Erregung und innere Unruhe können sich verstärkt wieder einstellen (Rebound-Erscheinungen). Weitere Symptome, die nach Absetzen von Benzodiazepinen berichtet wurden, umfassen Kopfschmerzen, Depression, Verwirrtheit, Reizbarkeit, Schwitzen, Dysphorie, Schwindelgefühl, Realitätsverlust, Verhaltensstörungen, übersteigerte Geräuschwahrnehmung, Taubheitsgefühl und Kribbeln in den Gliedmaßen, Überempfindlichkeit gegenüber Licht, Lärm und Berührung, Wahrnehmungsstörungen, unwillkürliche Bewegungen, Übelkeit, Erbrechen, Durchfall, Appetitlosigkeit, Halluzinationen/Delirium, Krampfanfälle/Krämpfe, Zittern, Bauchkrämpfe, Myalgie, Erregungszustände, Palpitationen, Tachykardie, Panikattacken, Schwindel, übersteigerte Reflexe, Verlust des Kurzzeitgedächtnisses und Hyperthermie. Bei chronischer Anwendung von Lorazepam bei Epilepsie-Kranken oder bei Einnahme von anderen Arzneimitteln, die die Krampfschwelle herabsetzen (z. B. Antidepressiva), kann das plötzliche Absetzen

vermehrt Krampfanfälle auslösen. Die Gefahr von Entzugserscheinungen steigt mit der Einnahmedauer und der Dosis. Durch eine allmähliche Dosisverringering lassen sich diese Erscheinungen meist vermeiden.

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

Lorazepam hat ein Missbrauchspotential. Gefährdet sind insbesondere Patienten mit Arzneimittel- und/oder Alkoholmissbrauch in der Vorgeschichte.

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: www.bfarm.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

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

a) Symptome einer Überdosierung

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

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

In der Abklingphase der Intoxikation wurden hochgradige Erregungszustände beobachtet.

b) Therapiemaßnahmen bei Überdosierung

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

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

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Benzodiazepin-Derivate, Anxiolytika

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 Benzodiazepinrezeptoren stehen in enger funktioneller Verbindung mit den Rezeptoren des inhibitorischen Neurotransmitters Gamma-Aminobuttersäure (GABA). Nach Bindung an den Benzodiazepinrezeptor verstärkt Lorazepam die hemmende Wirkung der GABA-ergen Übertragung.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Nach oraler und i.m.-Gabe wird Lorazepam rasch und nahezu vollständig resorbiert. Bei einer Dosis von 2 mg (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 im Vergleich zur i.v.-Gabe auf 99,9 bzw. 94,1 und 94-98 %.

Verteilung

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 das Lorazepamglukuronid passieren die Plazentaschranke und gelangen in den Kreislauf des Foeten 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 2-4fache der mütterlichen Halbwertszeit betragen. Mit Ausnahme dieser ersten Lebensstage zeigt die terminale Eliminationshalbwertszeit keine wesentliche Altersabhängigkeit.

Metabolismus

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.

Elimination

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/Tag wurde die Steady-state-Konzentration nach 2-3 Tagen 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 Tag 8/AUC-Wert Tag 1) stellte sich auf 1,88.

Nach Einnahme von 2 mg ¹⁴C-Lorazepam fand man 87,8 % der Radioaktivität im 120-h-Harn und 6,6 % in den Faeces 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).

Eingeschränkte Nierenfunktion

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

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

Eingeschränkte Leberfunktion

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

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Akute Toxizität

Die Untersuchungen zur akuten Toxizität am Tier bei peroraler Applikation haben keine besondere Empfindlichkeit ergeben (beim Menschen siehe Abschnitt 4.9 „Überdosierung“). Die LD₅₀ bei intravenöser, intramuskulärer oder intraperitonealer Applikation lag je nach Tierspezies zwischen 24 und 70 mg Lorazepam/kg KG.

Subchronische/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.

Mutagenes und tumorerzeugendes Potential

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 Potential gefunden.

Reproduktionstoxizität

Lorazepam zeigt in Tierversuchen an Ratte, Maus und Kaninchen keine teratogene 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, Vorverkleisterte Stärke, Copovidon, Crospovidon, Magnesiumstearat.

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Lorazepam-ratiopharm[®] 1 mg Tabletten

18 Monate

Lorazepam-ratiopharm[®] 2,5 mg Tabletten

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Lorazepam-ratiopharm[®] 1 mg Tabletten

Nicht über 25 °C lagern.

Das Behältnis fest verschlossen halten, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

Lorazepam-ratiopharm[®] 2,5 mg Tabletten

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Packung mit 10 Tabletten

Packung mit 20 Tabletten

Packung mit 50 Tabletten

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

ratiopharm GmbH
Graf-Arco-Str. 3
89079 Ulm

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

Lorazepam-ratiopharm[®] 1 mg Tabletten
7431.00.00

Lorazepam-ratiopharm[®] 2,5 mg Tabletten
7431.01.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 25. April 1986
Datum der Verlängerung der Zulassung: 30. November 2004

10. STAND DER INFORMATION

Januar 2019

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

SONSTIGE HINWEISE

Empfehlungen des Sachverständigenausschusses der Bundesregierung für den Arzt zur sachgerechten Anwendung von Benzodiazepin-haltigen Arzneimitteln:

Benzodiazepine sind Arzneistoffe, die überwiegend zur vorübergehenden Behandlung schwerer Angstzustände, Schlafstörungen sowie zur Behandlung von Muskelverspannungen und Epilepsien eingesetzt werden. Nach bisherigen Erkenntnissen werden Benzodiazepine zu häufig und über eine zu lange Zeit verordnet, was zu einer Abhängigkeitsentwicklung führen kann. Dieses Risiko steigt mit der Höhe der Dosis und der Dauer der Anwendung an. Neben ihrem Abhängigkeitspotential haben Benzodiazepine weitere unerwünschte Arzneimittelwirkungen, z. B. Beeinträchtigung des Reaktionsvermögens, verstärktes Wiederauftreten der ursprünglichen Symptomatik nach Absetzen der Medikation (Rebound-Schlaflosigkeit, Rebound-Angst, delirante Syndrome, Krämpfe), Gedächtnisstörungen sowie neuropsychiatrische Nebenwirkungen.

Sie können auch die pharmakokinetischen Eigenschaften anderer Arzneistoffe beeinflussen. Neben der Abhängigkeitsentwicklung gibt auch der Missbrauch von Benzodiazepinen seit längerem Anlass zur Besorgnis. Deshalb sind von den verordnenden Ärzten die folgenden Richtlinien zu beachten, die unter Berücksichtigung von Veröffentlichungen der Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft und der Arbeitsgemeinschaft Neuropsychopharmakologie und Pharmakopsychiatrie formuliert wurden:

1. Sorgfältige Indikationsstellung!
2. Bei Patienten mit einer Abhängigkeitsanamnese ist besondere Vorsicht geboten. In der Regel keine Verschreibung.
3. In der Regel kleinste Packungseinheit verordnen.
4. In möglichst niedriger, aber ausreichender Dosierung verordnen. Dosis möglichst frühzeitig reduzieren bzw. Dosierungsintervall in Abhängigkeit von der Wirkungsdauer vergrößern.

Lorazepam-ratiopharm[®] Tabletten

ratiopharm

5. Therapiedauer vor Behandlungsbeginn mit dem Patienten vereinbaren und Behandlungsnotwendigkeit in kurzen Zeitabständen überprüfen. Eine Therapiedauer von länger als zwei Monaten ist wegen des mit der Dauer der Benzodiazepineinnahme steigenden Risikos einer Abhängigkeitsentwicklung nur in begründeten Ausnahmefällen möglich. Es gibt Abhängigkeit auch ohne Dosissteigerung sowie die so genannte "Niedrigdosis-Abhängigkeit"!
6. Innerhalb der Therapiedauer möglichst frühzeitig schrittweise Dosisreduktion (Ausschleichen) bzw. Vergrößerung des Dosierungsintervalls, um Entzugssymptome wie z. B. Unruhe, Angst, Schlafstörungen, delirante Syndrome oder Krampfanfälle zu vermeiden.
7. Aufklärung des Patienten, dass Benzodiazepine keinesfalls an Dritte weiterzugeben sind.
8. Verordnungen von Benzodiazepinen sollten vom Arzt stets eigenhändig ausgestellt und dem Patienten persönlich ausgehändigt werden.
9. Beachtung der Fach- und Gebrauchsinformation sowie der einschlägigen wissenschaftlichen Veröffentlichungen.
10. Alle Abhängigkeitsfälle über die jeweiligen Arzneimittelkommissionen der Kammern der Heilberufe dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte zur Kenntnis bringen.