

1. BEZEICHNUNG DER ARZNEIMITTEL

Lorazepam-neuraxpharm 1 mg
Tabletten

Lorazepam-neuraxpharm 2,5 mg
Tabletten

**2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE
ZUSAMMENSETZUNG**

Wirkstoff: Lorazepam

Lorazepam-neuraxpharm 1 mg

1 Tablette enthält 1 mg Lorazepam.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: 57,5 mg Lactose je Tablette

Lorazepam-neuraxpharm 2,5 mg

1 Tablette enthält 2,5 mg Lorazepam.

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

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Tabletten

Runde, weiße Tabletten mit einseitiger Bruchkerbe.

Die Tabletten können 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
Dosierung mit Einzel- und Tagesgaben

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.

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

Die Tagesdosis beträgt in der Regel 0,5 - 2,5 mg Lorazepam, 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 eine halbe Stunde vor dem Schlafengehen eingenommen werden.

Sedierung vor diagnostischen sowie vor und nach operativen Eingriffen:

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

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

Ältere und 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 „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“).

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

Art und Dauer der Anwendung

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

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.

Bei akuten Erkrankungen sollte die Anwendung von Lorazepam auf Einzeldosen oder 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

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff Lorazepam, andere Benzodiazepine oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- Abhängigkeitsanamnese
- Myasthenia gravis
- spinale und zerebellare Ataxien

- akute Vergiftung mit Alkohol oder zentral dämpfenden Pharmaka (z. B. Schlaf- oder Schmerzmittel, Neuroleptika, Antidepressiva und Lithium)

- Atemfunktionsstörungen (z. B. Schlafapnoe-Syndrom, chronisch-obstruktive Lungenerkrankung)

- Kinder und Jugendliche unter 18 Jahren sollten nicht mit Lorazepam behandelt werden, außer nach strenger Indikationsstellung zur Sedierung vor diagnostischen sowie vor und nach operativen Eingriffen.

- Für Kinder unter 6 Jahren wird Lorazepam-neuraxpharm nicht empfohlen.

**4.4 Besondere Warnhinweise und
Vorsichtsmaßnahmen für die
Anwendung**

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.

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.

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

**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).

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.

Zu Beginn der Therapie sollte der behandelnde Arzt die individuelle Reaktion des Patienten auf das Medikament kontrollieren, um evtl. relative Überdosierungen möglichst schnell erkennen zu können. Dies gilt insbesondere für Patienten in reduziertem Allgemeinzustand. Diese Patienten reagieren möglicherweise empfindlicher auf die Wirkung von Lorazepam und sollten deshalb während der Therapie häufiger kontrolliert werden.

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

Obwohl eine Hypotonie nur selten aufgetreten ist, sollten Benzodiazepine bei Patienten, bei denen ein Blutdruckabfall zu kardiovaskulären oder zerebrovaskulären Komplikationen führen könnte, mit Vorsicht gegeben werden. Dies ist besonders bei älteren Patienten wichtig.

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.

Toleranzentwicklung

Nach wiederholter Einnahme von Benzodiazepinen über wenige Wochen kann es zu einem Verlust an Wirksamkeit (Toleranz) 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. Grundsätzlich sollten Benzodiazepine nur für kurze Zeiträume (max. 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. Absetzphänomenen 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.

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 (7 - 8 Stunden) verringert werden.

Psychische und 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.

Kinder

Zu Beginn der Therapie sollte der behandelnde Arzt die individuelle Reaktion des Patienten auf das Medikament kontrollieren, um evtl. relative Überdosierungen möglichst schnell erkennen zu können. Kinder reagieren möglicherweise empfindlicher auf die Wirkung von Lorazepam und sollten deshalb während der Therapie häufiger kontrolliert 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).

Zu Beginn der Therapie sollte der behandelnde Arzt die individuelle Reaktion des Patienten auf das Medikament kontrollieren, um evtl. relative Überdosierungen möglichst schnell erkennen zu können. Ältere Patienten reagieren möglicherweise empfindlicher auf die Wirkung von Lorazepam und sollten deshalb während der Therapie häufiger kontrolliert werden.

Bei älteren Patienten ist wegen der Sturzgefahr, insbesondere bei nächtlichem Aufstehen, Vorsicht geboten.

Warnhinweis

Lorazepam-neuraxpharm Tabletten enthalten 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 zentral dämpfenden 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 zentral dämpfenden Effekte kommen.

Die Wirkung von Analgetika kann verstärkt werden.

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

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

Die gleichzeitige Gabe von Lorazepam und Valproinsäure kann zu erhöhten Plasmakonzentrationen und zu einer verminderten Clearance von Lorazepam führen. Wenn Valproinsäure gleichzeitig angewendet wird, sollte die Lorazepam-Dosis um etwa 50 % reduziert werden.

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

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

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 besondere Vorsicht geboten.

Lorazepam kann die Wirkung von Levodopa hemmen.

Wechselwirkungen mit 4-Hydroxybutansäure (Natriumoxybat)

Bei Kombination von Lorazepam mit 4-Hydroxybutansäure muss mit verstärkter Sedierung gerechnet werden. Werden beide Arzneimittel in höheren Dosen innerhalb des empfohlenen Dosierungsbereichs kombiniert, können pharmakodynamische Interaktionen, verbunden mit Symptomen einer Dämpfung des zentralen Nervensystems und / oder Atemdepression, nicht ausgeschlossen werden.

Opiode

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).

Substanzen, die Leberenzyme beeinflussen (insbesondere Cytochrom P450)

Inhibitoren (z. B. Cimetidin, Isoniazid, Erythromycin, Omeprazol, Esomeprazol) setzen die Clearance herab und können die Wirkung von Benzodiazepinen verstärken. Starke Inhibitoren des Cytochrom P450-Isoenzym CYP3A4 sind Itraconazol, Ketoconazol und in geringerem Ausmaß Fluconazol und Voriconazol. Sie können den Plasmaspiegel von Benzodiazepinen erhöhen. Die Benzodiazepin-Wirkung kann

durch die gleichzeitige Anwendung erhöht und verlängert werden. Eine Dosisreduktion der Benzodiazepine kann erforderlich sein.

Induktoren (z. B. Rifampicin) können die Clearance von Benzodiazepinen erhöhen.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit **Schwangerschaft**

In der Schwangerschaft sollte Lorazepam nicht angewendet werden. Da keine ausreichenden Erfahrungen mit Lorazepam in der Geburtshilfe vorliegen, ist auf seine Anwendung in dieser Indikation zu verzichten.

Der behandelnde Arzt sollte Patientinnen im gebärfähigen Alter auffordern, eine während der Behandlung mit Lorazepam eintretende Schwangerschaft sofort mitzuteilen, und im gegebenen Fall über ein Absetzen der Behandlung entscheiden.

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.

Es liegen Berichte vor, nach denen es bei der Einnahme von Benzodiazepinen während der Schwangerschaft über einen Zeitraum von mehreren Wochen oder länger zu postnatalen Entzugserscheinungen bei den Neugeborenen kam. 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 Kältestress berichtet (sog. „floppy infant syndrome“). Siehe auch Abschnitt 5.2 („Pharmakokinetische Eigenschaften / Verteilung“) und Abschnitt 5.3 („Präklinische Daten zur Sicherheit / Reproduktionstoxizität“).

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 „Pharmakokinetische Eigenschaften / Elimination“). 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 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.

Siehe Tabelle auf Seite 4.

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 Dosisverringerung 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.

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt: Sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$), selten ($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$), sehr selten ($< 1/10.000$), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).	
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	
Nicht bekannt	Thrombopenie, Agranulozytose, Panzytopenie
Erkrankungen des Immunsystems	
Sehr selten	Überempfindlichkeitsreaktionen, einschließlich anaphylaktische/-oide Reaktionen
Endokrine Erkrankungen	
Sehr selten	Syndrom der inadäquaten Ausschüttung des antidiuretischen Hormons (SIADH)
Nicht bekannt	Angioödem
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	
Sehr selten	Hyponatriämie
Erkrankungen des Nervensystems¹	
Sehr häufig	Sedierung, Müdigkeit, Benommenheit
Häufig	Ataxie, Verwirrtheit, Depression, Demaskierung einer Depression, Schwindelgefühl
Gelegentlich	Änderungen der Libido, Impotenz, verminderter Orgasmus
Selten	Anterograde Amnesie
Nicht bekannt	Verlängerte Reaktionszeiten, extrapyramidale Symptome, Tremor, Schwindel, Sehstörungen (Diplopie, verschwommenes Sehen), Dysarthrie / undeutliches Sprechen, Kopfschmerzen, Krampfanfälle / Krämpfe, 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 Lorazepam-neuraxpharm beendet werden.
Gefäßkrankungen	
Selten	Leichter Blutdruckabfall
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	
Nicht bekannt	Atemdepression (Ausmaß dosisabhängig), Apnoe, Verschlechterung einer Schlaf-Apnoe, Verschlechterung einer obstruktiven Lungenerkrankung
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	
Gelegentlich	Übelkeit
Selten	Verstopfung, Veränderung der Speichelsekretion
Lebererkrankungen	
Nicht bekannt	Gelbsucht, anormale Leberfunktionstests (einschließlich Bilirubin-Anstieg, Anstieg der Transaminasen, Anstieg der alkalischen Phosphatase)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	
Nicht bekannt	Allergische Hautreaktionen, Alopezie
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	
Häufig	Muskelschwäche
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	
Häufig	Ermüdung
Sehr selten	Hypothermie
Nicht bekannt	Sturzgefahr

¹ 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, 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.

Symptome der Intoxikation

Überdosierung von Benzodiazepinen äußert sich gewöhnlich durch zentralnervöse Dämpfung unterschiedlicher Schweregrade von Benommenheit bis zu koma-tösen 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.

Therapie von Intoxikationen

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-Derivat, Tranquilizer, Anxiolytikum.
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 Gabe wird Lorazepam rasch und nahezu vollständig resorbiert. Bei einer Dosis von 2 mg schwanken die gemessenen durchschnittlichen Resorptionshalbwertszeiten zwischen 10,8 und 40,4 min.

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 und 58 ng/ml.

Werden 2 mg Lorazepam oral gegeben, so stellt sich der für die Bioverfügbarkeit ermittelte Wert im Vergleich zur i.v.-Gabe auf 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 - 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 (im Mittel weniger als 5 % der jeweiligen Plasmaspiegel).

Lorazepam und Lorazepamglukuronid passieren die Plazentaschranke und gelangen in den Kreislauf des Feten und in das Fruchtwasser.

Lorazepam und das Glukuronid treten in geringem Maße in die Muttermilch über. Gemessen wurden ca. 13 % der maximalen mütterlichen Serumkonzentration für das Lorazepam und ca. 20 % für das Glukuronid.

Metabolismus

Hauptmetabolit des Lorazepams, 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

Für die 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 8. Tag/AUC-Wert 1. Tag) 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 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).

In den ersten Lebensstagen kann die Eliminationshalbwertszeit das 2- bis 4-fache der mütterlichen Halbwertszeit betragen. Mit Ausnahme dieser ersten Lebensstadien 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 verlangsamt. Mit zunehmender Nierenfunktionseinschränkung und Kumulation des Lorazepam-Glukuronids 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 ergaben keine besondere Empfindlichkeit (beim Menschen siehe Abschnitt 4.9 „Überdosierung“).

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.

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

Die Wirkungen von Lorazepam auf die embryonale und fetale Entwicklung und die Reproduktivität wurden an Kaninchen, Ratten und Mäusen untersucht. Im Rahmen dieser Prüfungen konnten keine Anzeichen für teratogene Wirkungen oder eine Störung der Reproduktivität festgestellt werden.

Die experimentellen Studien ergaben Hinweise auf Verhaltensstörungen der Nachkommen langzeitbenzodiazepinexponierter Muttertiere.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Lactose
Vorverkleisterte Stärke (Mais)
Mikrokristalline Cellulose
Magnesiumstearat (Ph. Eur.)
Polacrillin-Kalium

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Lorazepam-neuraxpharm 1 mg:
18 Monate
Lorazepam-neuraxpharm 2,5 mg:
24 Monate

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern!

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Bliesterpackungen aus Aluminium- und PVC/PE/PVDC-Folie
Originalpackung mit 10, 20, 40 und 50 Tabletten
Klinikpackungen mit 250 (5 x 50) und 1000 (20 x 50) Tabletten (Bündelpackungen)

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

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

Lorazepam-neuraxpharm 1 mg:
7791.00.00
Lorazepam-neuraxpharm 2,5 mg:
7791.01.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG / VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

25.01.1990 / 23.04.2008

10. STAND DER INFORMATION

01/2021

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.
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.