

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Lorazepam Aristo 1 mg Tabletten
 Lorazepam Aristo 2,5 mg Tabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Lorazepam Aristo 1 mg Tabletten:
 Eine Tablette enthält 1 mg Lorazepam.

Lorazepam Aristo 2,5 mg Tabletten:
 Eine Tablette enthält 2,5 mg Lorazepam.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

Lorazepam Aristo 1 mg Tabletten:
 Jede Tablette enthält 60,6 mg Lactose (als Lactose-Monohydrat).

Lorazepam Aristo 2,5 mg Tabletten:
 Jede Tablette enthält 116,7 mg Lactose (als Lactose-Monohydrat).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Tablette

Lorazepam Aristo 1 mg Tabletten

Weiß bis gebrochen weiß, runde, flache Tabletten (Durchmesser: 6,3 mm) ohne Filmüberzug, mit abgeschrägter Kante und der Prägung „1“ auf der einen Seite und einer tiefen Bruchkerbe auf der anderen Seite. Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

Lorazepam Aristo 2,5 mg Tabletten

Blassgelbe, runde, flache Tabletten (Durchmesser: 8,0 mm) ohne Filmüberzug, mit abgeschrägter Kante und der Prägung „2,5“ auf der einen Seite und einer tiefen Bruchkerbe auf der anderen Seite.

Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

- Symptomatische Kurzzeitbehandlung von Angstzuständen und dadurch bedingten Schlafstörungen, wenn die Angstzustände schwerwiegend sind, den Patienten beeinträchtigen oder ihn unzumutbaren Belastungen aussetzen
- Prämedikation vor diagnostischen Maßnahmen oder operativen Eingriffen

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Die Dosis und Dauer der Anwendung müssen an die individuelle Reaktionslage, das Anwendungsgebiet und die Schwere der Erkrankung angepasst werden. Hierbei gilt der Grundsatz, die Dosis so gering und die Dauer der Behandlung so kurz wie möglich zu halten (nicht länger als 4 Wochen, einschließlich der Phase des schrittweisen Ausschleichens).

Behandlung von Angstzuständen und 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 Einzeldosis. Im Einzelfall, insbesondere im stationären Bereich, kann die Tagesdosis unter Berücksichtigung aller Vorsichtsmaßnahmen auf maximal 7,5 mg erhöht werden.

Stehen behandlungsbedürftige Schlafstörungen im Vordergrund, kann die Tagesdosis (0,5 bis 2,5 mg Lorazepam) als Einzeldosis etwa eine halbe Stunde vor dem Schlafengehen eingenommen werden.

Wenn die Tagesdosis als Einzeldosis am Abend eingenommen wird, sollte die Einnahme nicht auf vollen Magen erfolgen. Aufgrund eines verzögerten Wirkungseintritts und je nach Schlafdauer kann es am nächsten Tag zu einem *Hangover*-Effekt kommen (siehe Abschnitt 4.4).

Bei akuter Erkrankung ist die Anwendung von Lorazepam auf Einzeldosen oder auf wenige Tage zu beschränken. Bei chronischen Erkrankungen richtet sich die Dauer der Anwendung nach dem Verlauf. Nach 2-wöchiger täglicher Einnahme ist vom Arzt durch eine schrittweise Verringerung der Dosis zu klären, ob eine Behandlung mit Lorazepam weiterhin angezeigt ist.

Zu beachten ist, dass nach längerer Anwendungsdauer (länger als 1 Woche) und plötzlichem Absetzen dieses Arzneimittels Schlafstörungen, Angst- und Spannungszustände, innere Unruhe und Agitiertheit vorübergehend verstärkt wieder auftreten können. Daher sollte die Behandlung nicht plötzlich, sondern durch schrittweise Verringerung der Dosis beendet werden.

Prämedikation vor diagnostischen Maßnahmen oder operativen Eingriffen

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

Die Tabletten können unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen werden.

Besondere Patientengruppen

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).

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion

Bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer Leberfunktionsstörung können geringere Dosen angebracht sein. Die Anfangsdosis sollte der Hälfte der empfohlenen Dosis für Erwachsene entsprechen. Diese Patienten sind im Hinblick auf das klinische Ansprechen und die Verträglichkeit sorgfältig zu überwachen und die Dosis ist entsprechend anzupassen (siehe Abschnitt 4.4). Lorazepam ist bei Patienten mit schwerer Leberinsuffizienz kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

Bei Patienten mit leichter bis schwerer Nierenfunktionsstörung können geringere Dosen angebracht sein. Die Anfangsdosis sollte der Hälfte der empfohlenen Dosis für Erwachsene entsprechen. Diese Patienten sind im Hinblick auf das klinische Ansprechen und die Verträglichkeit sorgfältig zu überwachen und die Dosis ist entsprechend anzupassen (siehe Abschnitt 4.4).

Kinder und Jugendliche

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

Unter 6 Jahren

Lorazepam ist bei Kindern unter 6 Jahren kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

6 – 12 Jahre

Prämedikation vor diagnostischen Maßnahmen oder operativen Eingriffen: 0,5 mg – 1 mg oder 0,05 mg/kg Körpergewicht sollten nicht überschritten werden. Die Dosis ist ein bis zwei Stunden vor dem chirurgischen Eingriff einzunehmen.

13 – 18 Jahre

Prämedikation vor diagnostischen Maßnahmen oder operativen Eingriffen: 1 – 4 mg ein bis zwei Stunden vor dem chirurgischen Eingriff.

Art der Anwendung

Lorazepam Aristo ist zum Einnehmen bestimmt.

Die Tablette ist im Ganzen mit etwas Flüssigkeit zu schlucken (z. B. mit einem halben bis ganzen Glas Wasser).

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, andere Benzodiazepine oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- Myasthenia gravis
- akute Vergiftung mit Alkohol oder ZNS-dämpfenden Arzneimitteln (z. B. Schlaf- oder Schmerzmittel, Neuroleptika, Antidepressiva und Lithium)
- Alkohol- oder Arzneimittel-Abhängigkeit in der Vorgeschichte
- schwere Leberinsuffizienz (kann Enzephalopathie auslösen)
- Schlafapnoe-Syndrom
- schwere respiratorische Insuffizienz (z. B. chronisch-obstruktive Lungenerkrankung)
- Kinder unter 6 Jahren.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

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

Depression oder andere psychiatrische Erkrankungen

Lorazepam ist nicht zur primären Behandlung psychotischer oder depressiver Erkrankungen bestimmt. Bei depressiven Patienten muss mit der Möglichkeit eines Auftretens oder einer Verstärkung einer depressiven Symptomatik gerechnet werden. Eine Behandlung mit Benzodiazepinen kann bei diesen Patienten suizidale Tendenzen demaskieren; sie sollte nicht ohne adäquate antidepressive Therapie erfolgen.

Suizidalität

Einige epidemiologische Studien legen nahe, dass bei Patienten mit oder ohne Depression, die mit Benzodiazepinen oder Schlafmitteln, einschließlich Lorazepam, behandelt werden, die Inzidenz für Suizid und Suizidversuche ansteigt. Ein kausaler Zusammenhang konnte jedoch nicht gezeigt werden.

Nieren- und Leberfunktionsstörung

Obwohl Bioverfügbarkeit und Metabolisierung von Lorazepam von Nierenfunktionsstörungen nicht signifikant und nur von schweren Leberfunktionsstörungen signifikant verändert werden, ist aufgrund der beobachteten höheren Empfindlichkeit gegenüber der Wirkung dieser Arzneimittel Vorsicht geboten; dies gilt auch bei älteren Patienten, bei denen das Risiko eines Sturzes erhöht ist, insbesondere, wenn sie nachts aufstehen.

Die Anwendung von Lorazepam kann eine Exazerbation einer hepatischen Enzephalopathie zur Folge haben.

Blutdyskrasie

Einige Patienten unter Benzodiazepinen entwickelten eine Blutdyskrasie und bei einigen kam es zu erhöhten Leberenzymwerten. Regelmäßige Untersuchungen des Blutes und der Leberfunktion werden empfohlen, wenn wiederholte Behandlungszyklen als klinisch notwendig angesehen werden.

Hypotonie

Obwohl Hypotonie nur selten beobachtet wurde, sind Benzodiazepine bei Patienten, bei denen ein Blutdruckabfall zu kardiovaskulären oder zerebrovaskulären Komplikationen führen kann, mit Vorsicht anzuwenden. Dies gilt insbesondere für ältere Patienten.

Hangover

Obwohl Lorazepam zu den Benzodiazepinen mit mittellanger Halbwertszeit gehört, können insbesondere bei höheren Dosen und zu kurzer Schlafdauer *Hangover*-Effekte auftreten. Es sollte deshalb gewährleistet sein, dass eine ausreichende Schlafzeit (etwa 7 bis 8 Stunden) zur Verfügung steht (siehe Abschnitt 4.2).

Amnesie

Transiente anterograde Amnesie oder eingeschränktes Erinnerungsvermögen wurden in Zusammenhang mit der Anwendung von Benzodiazepinen berichtet.

Weiterhin sind Patienten unter Berücksichtigung Ihrer spezifischen Lebenssituation (z. B. Berufstätigkeit) genaue Verhaltensanweisungen für den Alltag zu geben.

Paradoxe Reaktionen

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 sollte die Behandlung mit Lorazepam beendet werden.

Atemdepression

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

Muskelschwäche

Lorazepam kann zu Muskelschwäche führen. Daher ist bei Patienten mit vorbestehender Muskelschwäche oder spinaler oder zerebellärer Ataxie besondere Vorsicht geboten, und eine Verringerung der Dosis kann erforderlich sein.

Akutes Engwinkelglaukom

Bei der Behandlung von Patienten mit akutem Engwinkelglaukom ist Vorsicht geboten.

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 Anwendungsdauer 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 (z. B. 2 bis 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).

Entzugssymptome

Abhängigkeit kann zu Entzugssymptomen führen, vor allem dann, wenn die Behandlung abrupt abgesetzt wird (siehe Abschnitt 4.8). Lorazepam sollte daher immer schrittweise abgesetzt werden.

Es kann sinnvoll sein, den Patienten darüber zu informieren, dass die Behandlung nur von vorübergehender Dauer ist und schrittweise beendet werden wird. Der Patient sollte auch auf die Möglichkeit von „Rebound“-Erscheinungen hingewiesen werden, um die Angst bei deren möglichem Auftreten zu minimieren.

Toleranz

Nach wiederholter Anwendung über einige Wochen kann es zu einem Wirksamkeitsverlust (Toleranz) im Hinblick auf die sedierenden Wirkungen von Benzodiazepinen kommen.

Missbrauch

Es wurde von Missbrauch von Benzodiazepinen berichtet. Bei Patienten mit Arzneimittel- und/oder Alkoholmissbrauch in der Vorgeschichte ist das Risiko hierfür besonders groß.

Alkohol

Patienten sind aufgrund ihrer verminderten Toleranz gegenüber Alkohol und anderen ZNS-dämpfenden Arzneimitteln bei gleichzeitiger Anwendung von Lorazepam darauf hinzuweisen, dass ZNS-dämpfende Arzneimittel vermieden oder in geringeren Dosen eingenommen und auf Alkohol gänzlich verzichtet werden sollte.

Risiken durch eine gleichzeitige Anwendung mit Opioiden

Die gleichzeitige Anwendung von Lorazepam und Opioiden kann zu Sedierung,

Atemdepression, Koma und Tod führen. Aufgrund dieser Risiken ist die gleichzeitige Verschreibung von Benzodiazepinen und Opioiden nur bei den Patienten angebracht, für die es keine alternativen Behandlungsmöglichkeiten gibt.

Wenn dennoch eine gleichzeitige Verschreibung von Lorazepam Aristo 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 Dosisempfehlungen 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).

Anaphylaktische/anaphylaktoide Reaktionen

Bei der Anwendung von Benzodiazepinen wurde von schweren anaphylaktischen/anaphylaktoiden 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 bei der Einnahme von Benzodiazepinen zu weiteren Symptomen wie Dyspnoe, Schwellung 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 während der Behandlung mit einem Benzodiazepin ein Angioödem auftritt, ist eine erneute Exposition gegenüber dem Arzneimittel zu unterlassen.

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).

Ältere Patienten sind auf das Risiko von Stürzen hinzuweisen.

Kinder und Jugendliche

Kinder und Jugendliche unter 18 Jahren sollten nicht mit Lorazepam behandelt werden, außer es liegt eine strikte Indikation für die Sedierung vor diagnostischen Maßnahmen sowie vor operativen Eingriffen vor. Lorazepam ist bei Kindern unter 6 Jahren kontraindiziert.

Sonstige Bestandteile

Lorazepam Aristo enthält Lactose. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht anwenden.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Bei gleichzeitiger Anwendung von Lorazepam mit anderen ZNS-dämpfenden Arzneimitteln (z. B. Neuroleptika, Anxiolytika, Anti-

depressiva, Hypnotika/Sedativa, Anästhetika, Betablocker, Analgetika vom Opiat-Typ, sedierende Antihistaminika, Antiepileptika) und Alkohol, kann es zu einer wechselseitigen Verstärkung der zentraldämpfenden Wirkungen kommen.

Alkohol

Der gleichzeitige Konsum von Alkohol ist zu vermeiden.

Die sedativen Wirkungen von Lorazepam können verstärkt werden, wenn das Arzneimittel zusammen mit Alkohol angewendet wird. Dadurch werden die Verkehrstüchtigkeit oder die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinflusst.

Narkotische Analgetika/Opioide

Die gleichzeitige Anwendung von sedierenden Arzneimitteln wie Benzodiazepine oder verwandten Arzneimitteln wie Lorazepam Aristo mit Opioiden erhöht das Risiko von 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). Es kann bei Anwendung von Benzodiazepinen zu einer Verstärkung einer durch narkotisch wirkende Analgetika ausgelösten Euphorie kommen, die zu einer erhöhten psychischen Abhängigkeit führt.

Muskelrelaxanzien

Die Wirkung von Muskelrelaxanzien und Analgetika kann verstärkt werden.

Antikonvulsiva

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 % verringert werden. Die gleichzeitige Einnahme von Phenobarbital kann zu einer additiven Wirkung auf das ZNS führen.

Cytochrom-P450-Enzyminhibitoren

Inhibitoren (z. B. Cimetidin, Isoniazid, Erythromycin, Omeprazol, Esomeprazol) verringern die Clearance von Benzodiazepinen und können so ihre Wirkung verstärken. Itraconazol, Ketoconazol und in einem geringeren Ausmaß Fluconazol und Voriconazol sind starke Inhibitoren des Cytochrom-P450-Isoenzym CYP3A4 und können die Plasmaspiegel von Benzodiazepinen erhöhen. Bei gleichzeitiger Anwendung können die Wirkungen von Benzodiazepinen verstärkt werden und länger andauern. Eine Dosisverringerung der Benzodiazepine kann erforderlich sein.

Induktoren von Cytochrom-P450-Enzymen (z. B. Rifampicin) können die Clearance von Benzodiazepinen erhöhen.

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

Loxapin: Es wurde berichtet, dass die gleichzeitige Anwendung zu exzessivem Stupor, einer signifikanten Verringerung der Atemfrequenz und bei einem Patienten zu Hypotonie führte.

Antihypertensiva, Vasodilatoren und Diuretika: Verstärkte blutdrucksenkende Wirkung bei gleichzeitiger Anwendung von ACE-Inhibitoren, Alphablockern, Angiotensin-II-Rezeptorantagonisten, Calciumantagonisten, adrenergen Neuronenblockern, Beta-blockern, Moxonidin, Nitraten, Hydralazin, Minoxidil, Natriumnitroprussid und Diuretika.

Probenecid: 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 Gesamtklearance. Bei gleichzeitiger Anwendung mit Probenecid sollte die Lorazepam-Dosis um etwa 50 % verringert werden.

Natriumoxybat

Die gleichzeitige Anwendung von Natriumoxybat sollte vermieden werden (verstärkte Wirkungen von Natriumoxybat).

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

Andere Arzneimittel, welche die sedierende Wirkung von Lorazepam verstärken:

- Cisaprid, Lofexidin, Nabilon, Disulfiram und die Muskelrelaxanzien Baclofen und Tizanidin
- Verstärkung der sedierenden Wirkung unter Alphablockern oder Moxonidin
- Dopaminergika: Möglicher antagonistischer Effekt auf Wirkung von Levodopa
- Antazida: Gleichzeitige Anwendung kann die Resorption von Lorazepam verzögern
- Zidovudin: Erhöhte Zidovudin-Clearance durch Lorazepam
- Östrogenhaltige Kontrazeptiva: Mögliche Hemmung der hepatischen Verstoffwechslung von Lorazepam.

Koffein

Die gleichzeitige Anwendung kann eine Verringerung der sedierenden und anxiolytischen Wirkungen von Lorazepam zur Folge haben.

Grapefruitsaft

Die Hemmung von CYP3A4 kann die Plasmakonzentration von Lorazepam erhöhen (Sedierung und Amnesie können möglicherweise zunehmen). Diese Wechselwirkung ist bei gesunden Personen möglicherweise von geringer Relevanz, jedoch ist nicht klar, ob andere Faktoren wie hohes Alter oder Leberzirrhose das Risiko für unerwünschte Ereignisse bei gleichzeitiger Anwendung erhöhen.

Da die Art und das Ausmaß der Wechselwirkungen bei Patienten unter Langzeitbehandlung mit anderen Arzneimitteln in Einzelfällen nicht zuverlässig vorhersagbar sind, ist besondere Vorsicht geboten, insbesondere zu Behandlungsbeginn.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Lorazepam sollte während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, insbesondere während des ersten und letzten Trimesters. Benzodiazepine können bei Gabe an Schwangeren zu Schädigungen beim Fetus führen. Nach Überdosierung und Ver-

giftungen sind Fälle von Missbildungen und geistiger Retardierung bei pränatal exponierten Kindern berichtet worden. Wenn das Arzneimittel einer Frau im gebärfähigen Alter verschrieben wird, muss sie darauf hingewiesen werden, sich bzgl. Absetzen des Arzneimittels an ihren Arzt zu wenden, wenn sie beabsichtigt, schwanger zu werden, oder vermutet, schwanger zu sein. Wenn das Arzneimittel aus zwingenden medizinischen Gründen während der späten Schwangerschaftsphase oder während der Geburt in hohen Dosen angewendet wird, kann aufgrund der pharmakologischen Wirkung von Lorazepam auf Wirkungen auf den neugeborenen Säugling ausgegangen werden, wie Hypothermie, erniedrigter Muskeltonus und mittelschwere Atemdepression, Apnoe, Schwierigkeiten bei der Nahrungsaufnahme sowie eine verschlechterte metabolische Reaktion auf Kältestress („*Floppy-Infant-Syndrom*“). Darüber hinaus können Säuglinge von Müttern, die während der späten Schwangerschaftsphase dauerhaft Benzodiazepine eingenommen haben, eine körperliche Abhängigkeit entwickeln und ein gewisses Risiko für die Entwicklung von Entzugserscheinungen in der postnatalen Phase aufweisen.

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 potenzielle Risiko für den Säugling übersteigt (siehe Abschnitt 5.2).

Bei gestillten Neugeborenen, deren Mütter Benzodiazepine einnahmen, traten Sedierung und eine Unfähigkeit zum Saugen auf. Säuglinge 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 bestimmungsgemäßer Anwendung hat Lorazepam großen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Dies gilt in verstärktem Maße im Zusammenwirken mit Alkohol.

Daher sollten Patienten das Führen von Fahrzeugen, die Bedienung von Maschinen oder sonstige gefährliche Tätigkeiten so lange unterlassen, bis sich gezeigt hat, dass ihre Reaktionsfähigkeit 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 Dosis und bei den unter den Abschnitten 4.3 und 4.4 erwähnten Patientengruppen zu erwarten. Sie können im weiteren Verlauf der Therapie spontan und/oder bei Dosisverringering wieder abklingen.

Bei den Häufigkeitsangaben der Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt:

Sehr häufig: $\geq 1/10$

Häufig: $\geq 1/100$, $< 1/10$

Gelegentlich: $\geq 1/1.000$, $< 1/100$ Selten: $\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$ Sehr selten: $< 1/10.000$

Nicht bekannt: Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Sehr selten: Leukopenie

Nicht bekannt: Thrombozytopenie, Agranulozytose, Panzytopenie

Erkrankungen des Nervensystems

Benzodiazepine bewirken eine dosisabhängige ZNS-Dämpfung.

Sehr häufig: Sedierung, Ermüdung, Benommenheit

Häufig: Ataxie, Verwirrtheit, Depression, Demaskierung einer Depression, Schwindelgefühl

Gelegentlich: Änderungen der Libido, Impotenz, Orgasmus geringerer Intensität

Selten: verminderte Wachsamkeit

Nicht bekannt: verlängerte Reaktionszeiten, extrapyramidale Symptome, Tremor, Sehstörungen (Doppeltsehen, verschwommenes Sehen), Dysarthrie/ undeutliche Sprache, Kopfschmerzen, Konvulsionen/Krampfanfälle, Amnesie, Enthemmung, Euphorie, Koma, Suizidgedanken/-versuch, beeinträchtigte Aufmerksamkeit/Konzentration, Gleichgewichtsstörungen, Vertigo, paradoxe Reaktionen wie Angst, Erregungszustände, Wahn, Erregbarkeit, aggressives Verhalten (Feindseligkeit, Aggression, Wut), Schlafstörungen/Schlaflosigkeit, sexuelle Erregung, Halluzinationen, Psychosen. Beim Auftreten derartiger Reaktionen sollte die Behandlung mit Lorazepam Aristo beendet werden.

Herzerkrankungen

Nicht bekannt: Hypotonie, leichter Blutdruckabfall

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Nicht bekannt: Atemdepression (Ausmaß ist dosisabhängig), Apnoe, Verschlechterung einer Schlafapnoe, Verschlechterung einer obstruktiven Lungenerkrankung

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Gelegentlich: Übelkeit

Selten: veränderte Speichelbildung

Nicht bekannt: Obstipation

Leber- und Gallenerkrankungen

Nicht bekannt: Bilirubin erhöht, Ikterus, Lebertransaminasen erhöht, alkalische Phosphatase erhöht

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Selten: Ausschlag

Nicht bekannt: allergische Hautreaktionen, Alopecie

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Häufig: Muskelschwäche, Mattigkeit

Nicht bekannt: Überempfindlichkeitsreaktionen, anaphylaktische/anaphylaktoide Reaktionen, Angioödem, Syndrom der inadäquaten antidiuretischen Hormonsekretion (SIADH), Hyponatriämie, Hypothermie

Abhängigkeit/Missbrauch

Bereits nach einer Behandlungsdauer von wenigen Tagen mit täglicher Einnahme von Lorazepam können nach dem Absetzen der Therapie, insbesondere wenn dies plötzlich erfolgt, Entzugserscheinungen (z. B. Schlafstörungen, vermehrtes Träumen) auftreten. Angst, Spannungszustände sowie Agitiertheit 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, Hyperakusis, Taubheitsgefühl und Kribbeln in den Gliedmaßen, Überempfindlichkeit gegenüber Licht und Berührung, Wahrnehmungsstörungen, unwillkürliche Bewegungen, Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoe, Appetitlosigkeit, Halluzinationen/Delirium, Konvulsionen/Krampfanfälle, Tremor, Bauchkrämpfe, Myalgie, Erregungszustände, Palpitationen, Tachykardie, Panikattacken, Schwindelgefühl, Hyperreflexie, Verlust des Kurzzeitgedächtnisses und Hyperthermie. Bei chronischer Anwendung von Lorazepam bei Epilepsie-Patienten oder Patienten, die andere Arzneimittel einnehmen, die die Krampfschwelle herabsetzen (z. B. Antidepressiva), kann das plötzliche Absetzen vermehrt Krampfanfälle auslösen. Die Gefahr von Entzugserscheinungen steigt mit der Anwendungsdauer 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 Missbrauchspotenzial. Bei Patienten mit Arzneimittel- und/oder Alkoholmissbrauch in der Vorgeschichte ist das Risiko hierfür besonders groß.

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. Aus dem Spontanerfassungssystem wurden Fälle von Überdosierung mit Lorazepam, vorwiegend in Kombination mit Alkohol und/oder anderen Arzneimitteln, bekannt.

Symptome einer Intoxikation

Eine Überdosierung von Benzodiazepinen äußert sich gewöhnlich durch ZNS-Dämpfung unterschiedlicher Schweregrade, die von Benommenheit bis zu komatösen Zuständen reichen.

Symptome leichter Überdosierung können z. B. Benommenheit, Verwirrtheit, Somnolenz, Lethargie, Ataxie, Dysarthrie, paradoxe Reaktionen, verringerter Muskeltonus und Blutdruckabfall sein. In Fällen hochgradiger Intoxikation können zentrale Atem- und Kreislaufdepression, Bewusstlosigkeit und Todesfälle auftreten (Intensivüberwachung ist erforderlich). In der Abklingphase der Intoxikation wurden hochgradige Erregungszustände beobachtet.

Behandlung einer Intoxikation

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 respiratorischer Insuffizienz assistierte Beatmung. Hypotonie 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: Nervensystem; Psycholeptika; Anxiolytika; Benzodiazepin-Derivate
ATC-Code: N05BA06

Lorazepam ist ein Benzodiazepin mit kurzer bis mittlerer Wirkdauer.

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 Affinität 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 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 Minuten. Maximale Plasmaspiegel werden nach 1–2 Stunden erreicht. Nach einer Einzeldosis von 1 mg liegt der maximale Plasmaspiegel bei etwa 10 bis 15 ng/ml.

Werden 2 mg Lorazepam oral gegeben, beträgt der für die Bioverfügbarkeit ermittelte Wert im Vergleich zur i.v. Gabe 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.

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

Biotransformation

Der Hauptmetabolit von 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 Stunden gebildet wird, gemessen werden. Die Konzentration dieses Metaboliten erreicht nach 4 Stunden einen Plateauwert, der über etwa 8 Stunden aufrechterhalten 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 Einnahme 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 einmaliger Anwendung 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 ¹⁴C-Lorazepam fand man 87,8 % der Radioaktivität im

120-Stunden-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-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 Lebensstadien zeigt die terminale Eliminationshalbwertszeit keine wesentliche Altersabhängigkeit.

Eingeschränkte Nierenfunktion

Bei Nierenfunktionsstörungen sind Resorption, Clearance und Elimination von Lorazepam praktisch unverändert, jedoch ist die Elimination des pharmakodynamisch inaktiven Glukuronids erheblich verlangsamt. Mit zunehmender Nierenfunktions-einschränkung und Akkumulation 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 hepatische Dysfunktionen können jedoch zu einer Verlängerung der terminalen Halbwertszeit führen.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur Toxizität bei einzelner und wiederholter Gabe, Genotoxizität und zum kanzerogenen Potenzial lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen. Lorazepam zeigte kein teratogenes Potenzial und führte in Studien zur Reproduktionstoxizität an Kaninchen, Ratten und Mäusen zu keiner Beeinträchtigung der Fortpflanzungsfähigkeit. Allerdings wurden nach langfristiger Benzodiazepin-Exposition der Muttertiere Verhaltensstörungen bei den Nachkommen beobachtet.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Lactose-Monohydrat
 Mikrokristalline Cellulose
 Polacrillin-Kalium
 Magnesiumstearat (Ph. Eur) [pflanzlich]
 Eisen(III)-hydroxid-oxid × H₂O (E 172) (nur Lorazepam Aristo 2,5 mg Tabletten)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern.
 In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht und Feuchtigkeit zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

All/Al/LDPE Blisterpackungen

Packungsgrößen:
 20, 25, 28, 30, 40, 50, 60 oder 500 Tabletten erhältlich.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Aristo Pharma GmbH
 Wallenroder Straße 8–10
 13435 Berlin
 Deutschland
 Tel.: +49 30 71094-4200
 Fax: +49 30 71094-4250

8. ZULASSUNGSNUMMERN

2200149.00.00
 2200155.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG

27.11.2018

10. STAND DER INFORMATION

01/2019

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Anforderung an:

Satz-Rechen-Zentrum Berlin

Fachinformationsdienst

Postfach 11 01 71

10831 Berlin