

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Lorazepam Macure 2 mg/ml Injektionslösung

**2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG**

1 ml Lösung enthält 2 mg Lorazepam. Jede Ampulle mit 1 ml enthält 2 mg Lorazepam.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:

1 ml enthält 20,9 mg Benzylalkohol, 828,3 mg Propylenglycol und 202,3 mg Polyethylenglycol.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

**3. DARREICHUNGSFORM**

Injektionslösung.

Klare, farblose bis fast farblose hypertone Lösung, frei von sichtbaren Partikeln.

**4. KLINISCHE ANGABEN****4.1 Anwendungsgebiete**

Lorazepam Macure wird angewendet bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren:

- Als eine Prämedikation, vor operativen oder diagnostischen Eingriffen.
- Zur symptomatischen Behandlung von pathologischer Angst und Anspannung bei Patienten, die aus bestimmten Gründen keine oralen Arzneimittel einnehmen können.

Lorazepam Macure wird angewendet bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab 5 Jahren:

- Zur Behandlung eines Status epilepticus.

**4.2 Dosierung und Art der Anwendung**

Dosierung

Prämedikation

Zur Erzielung der optimalen Wirkung sollte die Dosis dem Körpergewicht entsprechend berechnet werden (die übliche Dosierung beträgt 2–4 mg). Die Anwendung erfolgt wie folgt:

**Intravenöse (i.v.) Anwendung:**

0,044 mg/kg bis maximal 2 mg sollten 15–20 Minuten vor dem Eingriff angewendet werden, um eine optimale Wirkung zu erzielen.

Diese Dosis (i.v. angewendet) reicht für die meisten erwachsenen Patienten zur Sedierung aus und sollte bei Patienten über 50 Jahren normalerweise nicht überschritten werden.

Es können höhere Dosen bis zu 0,05 mg/kg (maximal 4 mg) angewendet werden.

Vor der intravenösen Anwendung von Lorazepam Macure muss das notwendige Instrumentarium zum Freihalten der Atemwege sofort verfügbar sein.

**Intramuskuläre (i.m.) Anwendung:**

Eine optimale Wirkung wird durch Anwendung von 0,05 mg/kg (bis maximal 4 mg) mindestens 2 Stunden vor dem geplanten Eingriff erzielt. Die Dosis wird individuell angepasst.

Für Patienten mit schwerwiegenden Erkrankungen der Atemwege oder Herz-Kreislauf-Erkrankungen wird eine niedrigere Dosis empfohlen.

Bei in Lokalanästhesie durchgeführten Eingriffen und bei diagnostischen Untersuchungen, für die die Mitarbeit des Patienten erforderlich ist, kann die gleichzeitige Anwendung eines Schmerzmittels angebracht sein.

Bei gleichzeitiger Anwendung von Arzneimitteln mit zentraldämpfender Wirkung sollte die Dosis verringert werden.

Lorazepam Macure darf nicht mit anderen Arzneimitteln in derselben Spritze gemischt werden.

Symptomatische Behandlung von pathologischer Angst und Anspannung bei Patienten, die aus bestimmten Gründen keine oralen Arzneimittel einnehmen können

Die empfohlene Anfangsdosis beträgt 2–4 mg i.v. oder i.m., d. h. 0,05 mg/kg (die intravenöse Anwendung ist vorzuziehen).

Falls notwendig, kann die Dosis nach 2 Stunden wiederholt werden. Sobald die akute Symptomatik kontrolliert ist, muss der Patient eine angemessene Behandlung seiner zugrundeliegenden Erkrankung erhalten.

Die Anwendung von Lorazepam-Tabletten kann in Erwägung gezogen werden, wenn eine weitere Behandlung mit Benzodiazepinen erforderlich ist.

Status epilepticus

**Erwachsene:** 4 mg intravenös.

**Ältere Patienten:** Ältere Patienten können auf eine niedrigere Dosis ansprechen. Die Hälfte der üblichen Dosis für Erwachsene kann ausreichen.

**Kinder und Jugendliche (ab einem Alter von 5 Jahren)**

0,1 mg/kg intravenös. Maximal 4 mg/Dosis.

**Die Infusionsgeschwindigkeit darf 2 mg/Min. nicht überschreiten.**

Falls die Anfälle länger als 10–15 Minuten anhalten, kann der Arzt eine weitere Dosis injizieren. Es können maximal 2 Dosen angewendet werden.

**Kinder und Jugendliche**

Die Anwendung von Lorazepam Macure bei Kindern unter 12 Jahren ist kontraindiziert, ausgenommen zur Behandlung eines Status epilepticus. Bei Kindern unter 5 Jahren ist die Anwendung von Lorazepam Macure auch zur Behandlung eines Status epilepticus kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.1, 4.3 und 4.4). Für die Indikation Status epilepticus bei Kindern im Alter von 1 Monat bis 4 Jahren stehen andere Stärken von Lorazepam zur Verfügung.

**Anwendung bei älteren und geschwächten Patienten**

Bei älteren und geschwächten Patienten ist die Anfangsdosis um etwa 50 % zu verringern und die Dosis nach Bedarf und Verträglichkeit anzupassen (siehe Abschnitt 4.4).

Klinische Studien haben gezeigt, dass bei Patienten über 50 Jahren eine tiefere und längere Sedierung erfolgt, wenn Lorazepam intravenös angewendet wird.

**Patienten mit eingeschränkter Nieren- oder Leberfunktion**

Lorazepam Macure darf bei Patienten mit schwerer Leberinsuffizienz nicht angewendet werden. Wenn Lorazepam Macure bei Patienten mit Niereninsuffizienz oder leichter bis mittelgradiger Leberinsuffizienz angewendet wird, wird eine Anfangsdosis von 0,05 mg/kg (jedoch nicht mehr als 2 mg) empfohlen.

Art der Anwendung

**Intramuskuläre oder intravenöse Anwendung**

Anweisungen zur Verdünnung des Arzneimittels vor der Anwendung siehe Abschnitt 6.6.

Die Behandlung sollte in einer Umgebung erfolgen, in der eine kardiorespiratorische Überwachung möglich ist und eine Reanimationsausrüstung zur Verfügung steht. Dies ist besonders wichtig bei Säuglingen und älteren Patienten. Siehe Abschnitt 4.4.

**4.3 Gegenanzeigen**

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Lorazepam Macure darf nicht intraarteriell angewendet werden. Wie bei anderen injizierten Benzodiazepinen kann eine interarterielle Injektion Spasmen der Arterie hervorrufen, was zu Gangränbildung führt und eine Amputation erforderlich machen kann.

Lorazepam Macure ist ebenfalls kontraindiziert bei Patienten mit:

- Schlafapnoe-Syndrom
- schwerer Ateminsuffizienz
- bekannter Überempfindlichkeit gegen Benzodiazepine
- Myasthenia gravis
- schwerer Leberinsuffizienz.

Lorazepam Macure darf bei Kindern unter 12 Jahren nicht angewendet werden, ausgenommen zur Behandlung eines Status epilepticus. Bei Kindern unter 5 Jahren ist die Anwendung von Lorazepam Macure auch zur Behandlung eines Status epilepticus kontraindiziert.

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

Intravenöse Anwendung

Zur intravenösen Anwendung muss Lorazepam mit der gleichen Menge eines kompatiblen Verdünnungsmittels verdünnt werden (siehe Abschnitt 6.6).

Die intravenöse Anwendung sollte langsam und wiederholt erfolgen.

Es muss darauf geachtet werden, dass die Injektion nicht intraarteriell erfolgt und dass eine Extravasation in das perivaskuläre Gewebe ausgeschlossen ist.

Alkohol

Die Verträglichkeit von Alkohol und anderen Substanzen mit zentraldämpfender Wirkung ist bei Anwendung von Lorazepam herabgesetzt. Daher sollte den Patienten geraten werden, entweder Lorazepam Macure zu vermeiden oder die Dosis zu reduzieren. Wegen der allgemein additiven zentraldämpfenden Wirkung von Benzodiazepinen

sollten mindestens 24 bis 48 Stunden nach der Anwendung von Lorazepam Macure keine alkoholischen Getränke konsumiert werden.

#### Verringerung des Reaktionsvermögens/der Leistungsfähigkeit

Mit Lorazepam behandelte Patienten sollten nach Gabe der letzten Dosis 24 Stunden lang überwacht werden.

Wenn Lorazepam für kurz dauernde ambulante Eingriffe verwendet wird, muss der Patient zum Zeitpunkt der Entlassung von einem verantwortlichen Erwachsenen begleitet werden.

Die Patienten müssen angehalten werden, 24 bis 48 Stunden nach der Anwendung keine Fahrzeuge zu führen und keine Tätigkeiten auszuführen, die Aufmerksamkeit erfordern.

Eine Verminderung der Leistungsfähigkeit kann z. B. bei älteren Personen, durch die gleichzeitige Anwendung anderer Arzneimittel, infolge der Belastung durch den operativen Eingriff oder bei schlechtem Allgemeinzustand längere Zeit anhalten. Die Patienten sollten auch darauf hingewiesen werden, dass zu frühes Gehen (innerhalb von 8 Stunden nach Anwendung von Lorazepam) zu Stürzen und somit zu Verletzungen führen kann.

#### Endoskopische Eingriffe

Es liegen keine ausreichenden Daten vor, um die Anwendung von Lorazepam bei ambulanten endoskopischen Eingriffen zu rechtfertigen.

Wenn diese Eingriffe bei hospitalisierten Patienten durchgeführt werden, ist eine angemessene Überwachung im Aufwachraum erforderlich und der Würgerreflex muss vor dem endoskopischen Eingriff durch ein Lokalanästhetikum reduziert werden.

#### Koma/Schock

Es liegen keine Daten vor, die die Anwendung von Lorazepam bei Koma oder Schock rechtfertigen würden.

#### Gleichzeitige Anwendung von Scopolamin

Die gleichzeitige Anwendung von Scopolamin wird nicht empfohlen, da eine solche Kombination vermehrt zu Sedierung, Halluzinationen und irrationalen Verhalten führen kann.

#### Status epilepticus

Besondere Sorgfalt ist erforderlich, wenn Lorazepam bei Patienten im Status epilepticus angewendet wird, insbesondere dann, wenn diese andere zentral dämpfende Arzneimittel erhalten haben oder schwer krank sind.

Die Möglichkeit, dass es in solchen Fällen zu Atemstillstand oder einer partiellen Atemwegsobstruktion kommt, muss in Erwägung gezogen werden. Geeignete Geräte zur Wiederbelebung müssen verfügbar sein.

#### Psychotische oder depressive Störungen

Lorazepam dient nicht zur primären Behandlung psychotischer Erkrankungen oder depressiver Störungen und sollte nicht als Monotherapie angewendet werden, wenn der zu behandelnde Patient an Depressionen leidet.

Benzodiazepine können eine enthemmende Wirkung haben und bei depressiven Patienten suizidale Tendenzen auslösen.

#### Langfristige Anwendung von Lorazepam

Es liegen keine Daten vor, die die langfristige Anwendung von Lorazepam unterstützen.

Bei manchen Patienten sind unter der Behandlung mit Benzodiazepinen Blutdyskrasien aufgetreten; bei anderen Patienten wurde ein Anstieg der Leberenzyme beobachtet.

Wenn eine längere Behandlung als klinisch notwendig angesehen wird, wird eine regelmäßige Überwachung der Blut- und Leberfunktionswerte empfohlen.

Nach einer längeren Behandlung sollten Benzodiazepine allmählich ausgeschlichen werden.

#### Toleranz

Nach wiederholter Anwendung von Benzodiazepinen über mehrere Wochen kann es zu einer gewissen Abschwächung der sedativen und hypnotischen Wirkung kommen. Nach wiederholter Anwendung kann eine Toleranzentwicklung gegenüber den Wirkungen von Benzodiazepinen auftreten (siehe Abschnitt 4.8).

#### Eingeschränkte Nieren- oder Leberfunktion

Lorazepam wird nicht für die Anwendung bei Patienten mit Nieren- und/oder Leberinsuffizienz empfohlen.

Bei Patienten mit Nieren- oder leichter bis mittelgradiger Leberinsuffizienz sollte die niedrigste wirksame Dosis von Lorazepam angewendet werden, da in solchen Fällen mit einer verlängerten Wirkung gerechnet werden muss.

Patienten mit eingeschränkter Nieren- oder Leberfunktion müssen engmaschig überwacht werden.

Bei älteren und geschwächten Patienten und bei Patienten mit chronischer Ateminsuffizienz gelten die gleichen Vorsichtsmaßnahmen.

#### Akutes Engwinkelglaukom

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

#### Paradoxe Reaktionen

Angst kann ein Symptom verschiedener anderer Erkrankungen sein. Es sollte berücksichtigt werden, dass die Beschwerden des Patienten mit einer zugrundeliegenden körperlichen oder psychischen Erkrankung im Zusammenhang stehen können, für die es eine spezifischere Behandlung gibt.

Während der Behandlung mit Benzodiazepinen wurde gelegentlich über das Auftreten paradoxer Reaktionen wie Ruhelosigkeit, Agitiertheit, Reizbarkeit, Aggressivität, Verzweiflung, Wutanfälle, Alpträume, Halluzinationen, Psychosen und unangemessenes Verhalten berichtet. Solche Reaktionen treten häufiger bei Kindern und älteren Patienten auf. Beim Auftreten paradoxer Reaktionen sollte die Behandlung mit dem Arzneimittel beendet werden.

#### Hypotonie

Wenngleich eine Hypotonie nur selten beobachtet wurde, sollten Benzodiazepine bei Patienten, bei denen ein Blutdruckabfall zu kardiovaskulären oder zerebrovaskulären Komplikationen führen könnte, mit Vorsicht angewendet werden. Dies gilt insbesondere bei älteren Patienten.

#### Proximale gastrointestinale Störungen

Bei Ratten, die für die Dauer von mehr als einem Jahr mit Lorazepam in einer Dosierung von 6 mg/kg/Tag behandelt wurden, wurde eine Dilatation des Ösophagus beobachtet. Die wirkungsfreie Dosis betrug 1,25 mg/kg/Tag (etwa das 6-Fache der maximalen therapeutischen Dosis beim Menschen von 10 mg/Tag). Der Effekt war nur reversibel, wenn die Behandlung innerhalb von zwei Monaten nach der ersten Feststellung dieses Phänomens abgesetzt wurde. Die klinische Bedeutung ist nicht bekannt. Bei langfristiger Anwendung von Lorazepam und bei älteren Patienten ist jedoch Vorsicht geboten und eine regelmäßige Kontrolle auf Symptome einer proximalen gastrointestinalen Störung erforderlich. Eine längere Anwendung von Lorazepam wird nicht empfohlen.

#### Anterograde Amnesie

Benzodiazepine können eine anterograde Amnesie verursachen. Diese tritt meist mehrere Stunden nach der Einnahme auf. Um das Risiko hierfür zu reduzieren, sollten die Patienten die Möglichkeit haben, 7 bis 8 Stunden am Stück zu schlafen (siehe auch Abschnitt 4.8).

#### 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 Verordnung von sedierenden Arzneimitteln wie Benzodiazepinen oder verwandten Arzneimitteln wie Lorazepam zusammen mit Opioiden nur bei Patienten angebracht, für die es keine alternativen Behandlungsmöglichkeiten gibt. Wenn dennoch eine gleichzeitige Verordnung von Lorazepam zusammen mit Opioiden für notwendig erachtet wird, sollte die niedrigste wirksame Dosis verwendet und die Behandlungsdauer so kurz wie möglich gehalten werden (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).

#### Arzneimittelmissbrauch und -abhängigkeit

Es liegen keine klinischen Daten zu Missbrauch oder Abhängigkeit vor. Ausgehend von der Erfahrung mit oralen Benzodiazepinen sollte sich der Arzt jedoch bewusst sein, dass eine wiederholte Anwendung von Lorazepam über einen längeren Zeitraum zu einer physischen und/oder psychischen Abhängigkeit führen kann.

Das Risiko einer Abhängigkeitsentwicklung steigt mit der Höhe der Dosis und der Dauer der Anwendung und ist bei Patienten mit Alkohol-, Drogen- oder Arzneimittelmissbrauch in der Anamnese weiter erhöht. Bei körperlicher Abhängigkeit kann ein abruptes Absetzen der Behandlung zu Entzugssymptomen führen. Zu den berichteten Symptomen nach Absetzen von oralen Benzodiazepinen zählen Kopfschmerzen, Mus-

kelschmerzen, Angst, Anspannung, Depression, Schlaflosigkeit, Ruhelosigkeit, Verwirrtheit, Reizbarkeit, Schwitzen und Rebound-Effekte (verstärktes Wiederauftreten der Symptomatik, die ursprünglich der Grund für die Benzodiazepinbehandlung waren). Es kann schwierig sein, diese Symptome von den ursprünglichen Symptomen zu unterscheiden, für die das Arzneimittel verordnet wurde.

In schweren Fällen können die folgenden Symptome auftreten: Derealisation, Depersonalisation, Hyperakusis, Tinnitus, Taubheitsgefühl und Prickeln in den Extremitäten, Empfindlichkeit gegenüber Licht, Geräuschen oder Berührungen, unfreiwillige Bewegungen, Erbrechen, Halluzinationen oder Krampfanfälle. Krampfanfälle können häufiger bei Patienten mit vorbestehenden Krampferkrankungen oder bei Patienten auftreten, die andere Arzneimittel zur Senkung der Krampfschwelle, wie beispielsweise Antidepressiva, anwenden.

Insbesondere schwere Entzugssymptome treten häufiger bei Patienten auf, die über einen langen Zeitraum mit hohen Dosen behandelt wurden. Entzugssymptome wurden aber auch nach Absetzen von Benzodiazepinen in therapeutischen Dosierungen berichtet, vor allem wenn die Behandlung abrupt beendet wurde. Da das Risiko von Entzugssymptomen/Rebound-Effekten höher ist, wenn die Behandlung abrupt abgebrochen wird, sollte diese allmählich ausgeschlichen werden.

#### Anaphylaktische/anaphylaktoide Reaktionen

Unter der Anwendung von Benzodiazepinen wurde über schwere anaphylaktische/anaphylaktoide Reaktionen berichtet. Nach Anwendung 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 Anwendung von Benzodiazepinen zu weiteren Symptomen wie Dyspnoe, Anschwellen des Rachens oder Übelkeit und Erbrechen (siehe Abschnitt 4.8). 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.

#### Ältere Patienten

Wie jede Prämedikation darf auch Lorazepam bei älteren oder schwerkranken Patienten oder Patienten mit geringer Atemreserve (COPD, Schlafapnoe-Syndrom) wegen der Möglichkeit einer Apnoe und/oder hypoxischen Herzinsuffizienz nur mit äußerster Vorsicht angewendet werden. Es müssen jederzeit Reanimationsgeräte zur Beatmung verfügbar sein.

Bei älteren Patienten ist Lorazepam mit Vorsicht anzuwenden, da die Gefahr einer Sedierung und/oder muskuloskelettalen Schwäche besteht, die zu einem erhöhten Sturzrisiko führen kann, mit schwerwiegenden Folgen in dieser Patientengruppe. Bei

älteren Patienten sollte die Dosis reduziert werden (siehe Abschnitt 4.2).

#### Kinder und Jugendliche

Die Anwendung von Lorazepam bei Kindern unter 12 Jahren ist kontraindiziert, ausgenommen zur Behandlung eines Status epilepticus. Bei Kindern unter 5 Jahren ist die Anwendung von Lorazepam Macure auch zur Behandlung eines Status epilepticus kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.1, 4.3 und 4.4).

Nach Anwendung von Lorazepam, insbesondere bei Neugeborenen mit sehr niedrigem Geburtsgewicht, wurde über epileptische Anfälle und Myoklonien berichtet.

Lorazepam Macure enthält Benzylalkohol, Polyethylenglycol und Propylenglycol (siehe Abschnitt 4.4 „Angaben zu sonstigen Bestandteilen“). Kinder könnten überempfindlich gegenüber Benzylalkohol, Polyethylenglycol und Propylenglycol sein.

#### Angabe zu sonstigen Bestandteilen

Lorazepam Macure enthält Benzylalkohol, Polyethylenglycol und Propylenglycol.

#### ***Risiko der Akkumulation von sonstigen Bestandteilen und Toxizität bei Kindern unter 5 Jahren und anderen besonderen Patientengruppen.***

Alle diese sonstigen Bestandteile sind Substrate der Alkoholdehydrogenase und können durch Sättigung der Metabolisierung das Risiko einer Akkumulation der sonstigen Bestandteile erhöhen, die zu Toxizität führen kann. Kinder unter 5 Jahren sind aufgrund ihrer unreifen Nieren- und Stoffwechselkapazität besonders gefährdet.

Gefährdet sind zudem Patienten mit eingeschränkter Leber- oder Nierenfunktion, schwangere oder stillende Frauen (siehe Abschnitt 4.6) sowie Patienten mit einem beeinträchtigten Alkohol- und Aldehyddehydrogenase-Enzymsystem.

Es ist wichtig, die kombinierte tägliche metabolische Belastung bei gleichzeitiger Anwendung mit anderen Substraten der Alkoholdehydrogenase (z. B. Ethanol) zu berücksichtigen. Besondere Vorsicht ist geboten, wenn wiederholte Dosen angewendet werden.

Weitere Risiken, die von den einzelnen sonstigen Bestandteilen ausgehen, werden nachfolgend beschrieben.

#### ***Propylenglycol***

Dieses Arzneimittel enthält 828,3 mg Propylenglycol pro Ampulle entsprechend 828,2 mg/ml.

Bei Patienten mit eingeschränkter Nieren- und/oder Leberfunktion, die  $\geq 50$  mg/kg/Tag Propylenglycol erhalten, ist eine medizinische Überwachung erforderlich, einschließlich einer Messung von osmotischer und/oder Anionenlücke. Verschiedene Nebenwirkungen, die Propylenglycol zugeschrieben werden, wurden berichtet, z. B. Nierenfunktionsstörung (akute Tubulusnekrose), akutes Nierenversagen und Leberfunktionsstörung.

Zu den Bevölkerungsgruppen mit einer Prädisposition für die Akkumulation von Propylenglycol und die damit verbundenen möglichen Nebenwirkungen gehören Patienten,

die mit Disulfiram oder Metronidazol behandelt werden.

Propylenglycol-Dosen von 1 mg/kg/Tag können schwerwiegende Nebenwirkungen bei Neugeborenen hervorrufen, während Dosen  $\geq 50$  mg/kg/Tag Nebenwirkungen bei Kindern unter 5 Jahren induzieren können, insbesondere wenn der Säugling oder das Kind andere Arzneimittel erhält, die Propylenglycol oder Alkohol enthalten. Die Anwendung von  $\geq 50$  mg/kg/Tag Propylenglycol bei schwangeren oder stillenden Frauen sollte im Einzelfall abgewogen werden (siehe Abschnitt 4.6).

#### ***Benzylalkohol***

Dieses Arzneimittel enthält 20,9 mg Benzylalkohol pro Ampulle entsprechend 20,9 mg/ml.

Das Konservierungsmittel Benzylalkohol kann allergische Reaktionen hervorrufen. Die intravenöse Anwendung von Benzylalkohol war mit schwerwiegenden Nebenwirkungen und Todesfällen bei Neugeborenen („Gasping-Syndrom“) verbunden. Bei Frühgeborenen und Neugeborenen mit geringem Geburtsgewicht ist die Entwicklung einer Toxizität wahrscheinlicher. Benzylalkoholhaltige Arzneimittel sollten bei Kindern unter 3 Jahren nicht länger als 1 Woche angewendet werden, außer wenn es erforderlich ist. Zwar werden bei den normalen therapeutischen Dosierungen dieses Arzneimittels üblicherweise Mengen von Benzylalkohol angewendet, die erheblich niedriger sind als die Mengen, die in Verbindung mit einem „Gasping-Syndrom“ berichtet werden, jedoch ist die Mindestkonzentration von Benzylalkohol, bei der Toxizität auftritt, nicht bekannt.

#### ***Polyethylenglycol***

Lorazepam Macure enthält Polyethylenglycol (siehe Abschnitt 2). Es gibt Berichte über Polyethylenglycol-Toxizität (z. B. akute Tubulusnekrose) während der Anwendung von Lorazepam Macure, auch bei höheren als den empfohlenen Dosen.

### **4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

Benzodiazepine, einschließlich Lorazepam, haben eine additive zentraldämpfende Wirkung, wenn sie gleichzeitig mit anderen Mitteln wie Alkohol, Barbituraten, Antipsychotika, Sedativa/Hypnotika, Anxiolytika, Antidepressiva, narkotischen Analgetika, sedierenden Antihistaminika, Antikonvulsiva und Anästhetika angewendet werden.

Substanzen, die bestimmte Leberenzyme hemmen (insbesondere Cytochrom-P450), können die Aktivität von Benzodiazepinen verstärken. In geringerem Maß gilt dies auch für Benzodiazepine, die nur durch Konjugation metabolisiert werden.

#### Alkohol

Eine gleichzeitige Anwendung mit Alkohol wird nicht empfohlen.

#### Haloperidol

Es liegen Berichte über Apnoe, Koma, Bradykardie, Herzstillstand und Todesfälle bei gleichzeitiger Anwendung von Lorazepam und Haloperidol vor.

#### Scopolamin

Bei gleichzeitiger Anwendung von Scopolamin kommt es häufiger zu Sedierung, Halluzinationen und irrationalem Verhalten.

#### Clozapin

Eine gleichzeitige Anwendung von Clozapin und Lorazepam kann zu einer merklichen Sedierung, zu übermäßigem Speichelfluss und Ataxie führen.

#### Valproat

Valproat kann die Glukuronidierung von Lorazepam hemmen (erhöhte Serumspiegel: erhöhtes Risiko für Schläfrigkeit).

#### Probenecid

Probenecid erhöht die Halbwertszeit von Lorazepam und verringert die Clearance durch Hemmung der Glukuronidierung.

#### Opioide

Die gleichzeitige Anwendung von sedierenden Arzneimitteln wie Benzodiazepinen oder verwandten Arzneimitteln wie Lorazepam zusammen mit Opioiden erhöht aufgrund der additiven zentraldämpfenden Wirkung das Risiko für Sedierung, Atemdepression, Koma und Tod. Die Dosierung und Dauer der gleichzeitigen Anwendung ist zu beschränken (siehe Abschnitt 4.4).

#### Theophyllin/Aminophyllin

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

Es wurden keine Wechselwirkungen mit Labortests beobachtet oder berichtet.

### **4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

#### Schwangerschaft

Zur Anwendung von Lorazepam in der Schwangerschaft liegen unzureichende Daten vor.

Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf direkte oder indirekte gesundheitsschädliche Wirkungen in Bezug auf die Schwangerschaft, embryonale Entwicklung, Geburt oder postnatale Entwicklung. Lorazepam Macure darf während der Schwangerschaft nur angewendet werden, wenn dies unbedingt erforderlich ist, und in diesem Fall

für die kürzest mögliche Dauer und in der geringstmöglichen Dosis.

Wird das Arzneimittel aus zwingenden medizinischen Gründen in der Spätphase der Schwangerschaft oder während der Wehen in hohen Dosen angewendet, sind aufgrund der pharmakologischen Wirkung des Arzneimittels Auswirkungen auf das Neugeborene wie Hypothermie, Hypotonie und mäßige Atemdepression, Apnoe, Fütterungsschwierigkeiten und eine beeinträchtigte Stoffwechselreaktion auf Kältestress („Floppy Infant Syndrome“) zu erwarten. Darüber hinaus könnte sich bei Säuglingen von Müttern, die in den späteren Phasen der Schwangerschaft regelmäßig Benzodiazepine eingenommen haben, eine körperliche Abhängigkeit entwickelt haben, und möglicherweise besteht ein Risiko des Auftretens von Entzugssymptomen in der postnatalen Phase.

Lorazepam Macure enthält Benzylalkohol und Propylenglycol (siehe Abschnitt 4.4). Benzylalkohol kann die Placenta passieren. Die Anwendung von  $\geq 50$  mg/kg/Tag Propylenglycol bei schwangeren Frauen sollte im Einzelfall abgewogen werden.

#### Stillzeit

Da Lorazepam in die Muttermilch ausgeschieden wird, sollte das Arzneimittel nicht in der Stillzeit angewendet werden, es sei denn, der erwartete Nutzen für die Frau überwiegt das potentielle Risiko für den Säugling.

Lorazepam Macure enthält Benzylalkohol und Propylenglycol (siehe Abschnitt 4.4 „Angaben zu sonstigen Bestandteilen“). Benzylalkohol im mütterlichen Serum geht wahrscheinlich in die Muttermilch über.

Für Propylenglycol wurde bei Tieren oder Menschen keine Reproduktions- oder Entwicklungstoxizität gezeigt, es wurde jedoch in der Milch nachgewiesen. Die Anwendung von  $\geq 50$  mg/kg/Tag Propylenglycol bei stillenden Frauen sollte im Einzelfall abgewogen werden.

#### Fertilität

Es liegen keine Daten zu möglichen Auswirkungen von parenteral angewendetem Lorazepam auf die weibliche Fertilität vor.

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

Die Patienten sind bei der Anwendung von Lorazepam darauf hinzuweisen, dass sie erst wieder gefährliche Maschinen bedienen oder Fahrzeuge führen dürfen, wenn sie sich nicht mehr schläfrig oder schwindelig fühlen. Den Patienten muss geraten werden, nach der Anwendung von Lorazepam 24 bis 48 Stunden lang keine Fahrzeuge zu führen und keine Tätigkeiten auszuführen, die Aufmerksamkeit erfordern. Eine Verminderung der Leistungsfähigkeit kann je nach Alter des Patienten, gleichzeitiger Anwendung anderer Arzneimittel, Belastung durch den operativen Eingriff oder Allgemeinzustand des Patienten längere Zeit anhalten.

### **4.8 Nebenwirkungen**

Nebenwirkungen treten üblicherweise zu Beginn der Behandlung auf. Bei Fortsetzung der Behandlung oder Reduktion der Dosis nehmen sie meist an Stärke ab oder verschwinden ganz.

Die berichteten Fälle sind von der Dosierung, der Art der Anwendung und der gleichzeitigen Anwendung anderer zentraldämpfender Arzneimittel abhängig.

Die folgenden Nebenwirkungen wurden mit der genannten Häufigkeit beobachtet: 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). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Siehe Tabelle

Nach intramuskulärer Anwendung: Schmerzen, Brennen und Rötungen an der Injektionsstelle wurden berichtet.

Nach intravenöser Anwendung: Lokale Phlebitis, Schmerzen unmittelbar nach der Injektion und Rötungen wurden in einem Beobachtungszeitraum von 24 Stunden festgestellt.

1,6 % der Patienten berichteten Schmerzen unmittelbar nach der Injektion, 0,5 % der Patienten berichteten Schmerzen innerhalb von 24 Stunden nach der Injektion.

| Systemorganklasse                            | Sehr häufig | Häufig                     | Gelegentlich                                                                          | Selten                                                                          | Nicht bekannt                                         |
|----------------------------------------------|-------------|----------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------|
| Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems |             |                            |                                                                                       | Blutdyskrasien                                                                  | Thrombozytopenie, Agranulozytose, Panzytopenie        |
| Erkrankungen des Immunsystems                |             |                            |                                                                                       |                                                                                 | Anaphylaktische/ana-phylaktoide Reaktionen, Angioödem |
| Endokrine Erkrankungen                       |             |                            |                                                                                       |                                                                                 | Syndrom der inad-äquaten ADH-Sekretion (SIADH)        |
| Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen        |             |                            |                                                                                       |                                                                                 | Hyponatriämie                                         |
| Psychiatrische Erkrankungen                  |             | Auftreten einer Depression | Verwirrtheit, Depression, Gefühlsverflachung, Schlafstörungen, Veränderung der Libido | Vorübergehende anterograde Amnesie oder Gedächtnisstörung, paradoxe Reaktionen* | Euphorie, Suizidgedanken/-versuche                    |

Fortsetzung auf Seite 5

Fortsetzung Tabelle

| Systemorganklasse                                            | Sehr häufig | Häufig                                            | Gelegentlich                                            | Selten                               | Nicht bekannt                                                                                                                          |
|--------------------------------------------------------------|-------------|---------------------------------------------------|---------------------------------------------------------|--------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Erkrankungen des Nervensystems                               |             | Sedierung, Schläfrigkeit, Schwindelgefühl, Ataxie | Kopfschmerzen, verminderte Aufmerksamkeit               |                                      | Extrapyramidale Symptome, Tremor, Dysarthrie, Krämpfe/ Krampfanfälle, Koma                                                             |
| Augenerkrankungen                                            |             |                                                   | Sehstörungen, Diplopie                                  |                                      |                                                                                                                                        |
| Gefäßerkrankungen                                            |             |                                                   |                                                         | Hypotonie, Hypertonie                |                                                                                                                                        |
| Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums   |             |                                                   |                                                         |                                      | Atemdepression (Ausmaß dosisabhängig), Apnoe, Verschlechterung einer Schlafapnoe, Verschlechterung einer obstruktiven Lungenerkrankung |
| Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts                      |             | Erbrechen                                         | Übelkeit, gastrointestinale Beschwerden.                |                                      | Verstopfung                                                                                                                            |
| Leber- und Gallenerkrankungen                                |             |                                                   |                                                         | Veränderungen in Leberfunktionstests | Bilirubinanstieg, Anstieg der Lebertransaminasen, Anstieg der alkalischen Phosphatase                                                  |
| Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes           |             |                                                   | Allergische Hautreaktionen                              |                                      | Alopezie                                                                                                                               |
| Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen     |             | Muskelschwäche                                    |                                                         |                                      |                                                                                                                                        |
| Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse        |             |                                                   | Veränderung der Libido, Impotenz, verminderter Orgasmus |                                      |                                                                                                                                        |
| Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort | Erschöpfung |                                                   |                                                         |                                      | Hypothermie                                                                                                                            |

\* Während der Behandlung mit Benzodiazepinen wurde gelegentlich über das Auftreten paradoxer Reaktionen wie Agitiertheit, Nervosität, Reizbarkeit, Aggressivität, Verzweiflung, Wutanfälle, Albträume, Halluzinationen, Psychosen und unangemessenes Verhalten berichtet. Solche Reaktionen treten häufiger bei Kindern und älteren Patienten auf.

Eine intraarterielle Injektion kann Spasmen der Arterie hervorrufen, was zu Gangränbildung führen und eine Amputation erforderlich machen kann (siehe Abschnitt 4.3).

Nach wiederholter Anwendung von Benzodiazepinen über mehrere Wochen kann es zu einer gewissen Abschwächung der sedativen und hypnotischen Wirkung kommen. Nach wiederholter Anwendung kann eine Toleranzentwicklung gegenüber den Wirkungen von Benzodiazepinen auftreten.

Eine vorbestehende Depression kann während einer Benzodiazepinbehandlung manifest werden.

Bei stark sedierten Patienten kann es zu einer partiellen Verlegung der Atemwege kommen.

Intravenös angewendetes Lorazepam kann eine starke Sedierung bewirken, wenn es in höheren Dosierungen als empfohlen oder in der empfohlenen Dosierung in Verbindung mit anderen Arzneimitteln während der Anästhesie gegeben wird.

Daher müssen die erforderlichen Geräte zum Freihalten der Atemwege und für eine unterstützende Beatmung verfügbar sein und falls nötig angewendet werden.

Eine anterograde Amnesie kann bei Anwendung therapeutischer Dosen von Lorazepam auftreten; das Risiko nimmt bei höheren

Dosen zu. Amnestische Wirkungen können mit unangemessenem Verhalten einhergehen (siehe auch Abschnitt 4.4).

Bei Anwendung von Lorazepam wurden seltene Fälle von Toxizität durch Propylenglycol (z. B. Lactatazidose, Hyperosmolarität, Hypotonie) berichtet.

Weitere Symptome von Propylenglycol-Toxizität sind Nicht-Ansprechbarkeit, Tachypnoe, Tachykardie, Diaphoresis und toxische Wirkungen auf das zentrale Nervensystem, einschließlich epileptischer Anfälle und intraventrikuläre Blutungen. Solche Symptome sind bei Patienten mit Niereninsuffizienz und bei Kindern zu erwarten (siehe auch Abschnitt 4.4).

#### Arzneimittelmissbrauch und -abhängigkeit (siehe Abschnitt 4.4)

Die Anwendung von Lorazepam kann (auch in therapeutischen Dosen) zu körperlicher Abhängigkeit führen. Zu den berichteten Symptomen nach Absetzen von Benzodiazepinen zählen Kopfschmerzen, Muskelschmerzen, Angst, Anspannung, Depression, Schlaflosigkeit, Ruhelosigkeit, Verwirrtheit, Reizbarkeit, Schwitzen und Rebound-Effekte (verstärktes Wiederauftreten der Symptomatik, die ursprünglich der Grund für die Benzodiazepinbehandlung waren). Es kann schwierig sein, diese Symptome von den ursprünglichen Symptomen zu un-

terscheiden, für die das Arzneimittel indiziert war.

In schweren Fällen können die folgenden Symptome auftreten: Derealisation, Depersonalisation, Hyperakusis, Tinnitus, Taubheitsgefühl und Prickeln in den Extremitäten, Empfindlichkeit gegenüber Licht, Geräuschen oder Berührungen, unfreiwillige Bewegungen, Erbrechen, Halluzinationen oder Krampfanfälle.

Krampfanfälle können häufiger bei Patienten mit Krampferkrankungen in der Anamnese oder bei Patienten auftreten, die andere Arzneimittel zur Senkung der Krampfschwelle, wie beispielsweise Antidepressiva, anwenden.

#### **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](http://www.bfarm.de) anzuzeigen.

## 4.9 Überdosierung

### Symptome und Behandlung von Überdosierung

Wie bei anderen Benzodiazepinen ist eine Überdosierung in der Regel nicht lebensbedrohlich, außer in Kombination mit anderen zentraldämpfenden Mitteln (einschließlich Alkohol).

Bei der Behandlung einer Überdosierung eines jeden Arzneimittels sollte in Betracht gezogen werden, dass der Patient möglicherweise auch andere Arzneimittel eingenommen hat.

Bei der intensivmedizinischen Betreuung ist insbesondere auf die respiratorische und kardiovaskuläre Funktion zu achten.

Eine Überdosierung von Benzodiazepinen führt gewöhnlich zu einer Dämpfung des Zentralnervensystems, die sich je nach Schweregrad als Schläfrigkeit bis hin zu komatösen Zuständen äußern kann. In leichten Fällen umfassen die Symptome Schläfrigkeit, geistige Verwirrtheit und Lethargie. In schweren Fällen können Symptome wie Ataxie, verminderter Muskeltonus, Hypotonie und Atemdepression auftreten. Selten kommt es zu Koma (Stadium 1 bis 3) und sehr selten zum Tod.

Flumazenil kann als Antidot nützlich sein.

Lorazepam Macure enthält die sonstigen Bestandteile Propylenglycol und Polyethylenglycol. Unter hohen Dosen (500 mg/kg/Tag oder mehr) oder bei längerer Anwendung von Propylenglycol wurde über verschiedene unerwünschte Ereignisse berichtet, wie Hyperosmolalität, Lactatacidose, Nierenfunktionsstörung (akute Tubulusnekrose), akutes Nierenversagen, Kardiotoxizität (Arrhythmie, Hypotonie), Erkrankungen des Zentralnervensystems (Depression, Koma, Krampfanfälle), Atemdepression, Dyspnoe, Leberfunktionsstörung, hämolytische Reaktionen (intravaskuläre Hämolyse) und Hämoglobinurie oder Multiorganversagen. Eine solche Exposition kann erreicht werden, wenn die angewendete Dosis die empfohlene Dosis wesentlich überschreitet, siehe Abschnitt 2 zur Zusammensetzung.

Unerwünschte Ereignisse sind normalerweise nach Absetzen von Propylenglycol reversibel; in schwereren Fällen kann eine Hämodialyse erforderlich sein.

Eine medizinische Überwachung ist erforderlich.

Es gibt auch Berichte über Polyethylenglycol-Toxizität (z. B. akute Tubulusnekrose) bei hohen Dosen.

## 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Benzodiazepin-Derivate  
ATC-Code: N05BA06.

Lorazepam ist ein Benzodiazepin. Es hat angstlösende, sedative, hypnotische, antikonvulsive und muskelentspannende Eigenschaften. Der genaue Wirkmechanismus von Benzodiazepinen ist noch nicht vollständig geklärt. Ihre Wirkung scheint auf verschiedenen Mechanismen zu beruhen. Benzodiazepine wirken vermutlich durch Bindung an spezifische Rezeptoren an unterschiedlichen Bindungsstellen im Zentralnervensystem. Sie verstärken dabei die von Gamma-Aminobuttersäure ausgehende synaptische oder präsynaptische Hemmung oder beeinflussen direkt die Mechanismen, die für die Auslösung von Aktionspotenzialen verantwortlich sind.

### 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

#### Resorption

Lorazepam wird nach intramuskulärer Injektion schnell und nahezu vollständig resorbiert. Maximale Plasmakonzentrationen stellen sich ca. 60–90 Minuten nach der intramuskulären Anwendung ein.

#### Verteilung

Nach intravenöser Anwendung beträgt das durchschnittliche Verteilungsvolumen etwa 1,3 l/kg. Ungebundenes Lorazepam durchdringt die Blut-Hirn-Schranke mittels passiver Diffusion. Lorazepam ist bei einer Konzentration von 160 ng/ml zu etwa 92 % an humane Plasmaproteine gebunden.

#### Biotransformation

Lorazepam wird in einem einfachen, einstufigen Prozess zu einem pharmakologisch inaktiven Glukuronid biotransformiert. Es besteht ein minimales Risiko der Akkumulation nach wiederholten Dosen, sodass eine große Sicherheitsspanne besteht. Die Gesamtklearance von Lorazepam nach intravenöser Dosis beträgt etwa 1,0–1,2 ml/min/kg.

Es gibt keine wichtigen aktiven Metaboliten. Auf Grundlage von *In-vitro*-Studien tragen mehrere UGT-Enzyme zur hepatischen Glukuronidierung von R- und S-Lorazepam bei. Sowohl R- als auch S-Lorazepam wurden durch UGT2B4, 2B7 und 2B15 glukuronidiert, zusätzliche hepatische und extrahepatische UGT-Enzyme metabolisierten ebenfalls sowohl R- als auch S-Lorazepam *in vitro*.

#### Elimination

Die Eliminationshalbwertszeit beträgt bei intramuskulärer oder intravenöser Gabe etwa 12–16 Stunden. Nach einer intravenösen Einzeldosis von 2 mg und 4 mg Lorazepam bei kleinen Gruppen von gesunden Probanden (n = 6 bzw. n = 7 Probanden) wurde die kumulative Urinausscheidung von Lorazepamglukuronid auf mehr als 80 % der Dosis beziffert.

#### Besondere Patientengruppen

##### Kinder und Jugendliche

Neugeborene (Geburt bis 1 Monat): Nach einer intravenösen Einzeldosis von 0,05 mg/kg (n = 4) oder 0,1 mg/kg (n = 6) Lorazepam war die, auf das Körpergewicht normalisierte, mittlere Gesamtklearance im Vergleich zu Erwachsenen um 80 % reduziert, die terminale Halbwertszeit um das 3-Fache verlängert und das Verteilungsvolumen bei Neugeborenen mit Asphyxia neonatorum im Vergleich zu Erwachsenen um 40 % verringert. Alle Neugeborenen hatten ein Gestationsalter von  $\geq 37$  Wochen.

Nach Beobachtung von 50 Kindern im Alter von 2,3–17,8 Jahren konnte festgestellt werden, dass es keinen signifikanten altersbedingten Unterschied in der auf das Körpergewicht normalisierten Clearance bei Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen gibt.

Populationspharmakokinetische Analysen an pädiatrischen Patienten (mit Ausnahme von Neugeborenen) deuteten ebenfalls auf eine ähnliche Pharmakokinetik wie bei Erwachsenen hin.

#### Ältere

Nach intravenöser Einzeldosis von 1,5 bis 3 mg Lorazepam pro Injektion nahm die mittlere Gesamtkörperclearance von Lorazepam bei älteren Probanden im Vergleich zu jüngeren Erwachsenen um etwa 20 % ab.

#### Geschlecht

Das Geschlecht hat keinen Einfluss auf die Pharmakokinetik von Lorazepam.

#### Niereninsuffizienz

Pharmakokinetische Einzeldosisstudien an Patienten mit Niereninsuffizienzgraden, die von leichter Beeinträchtigung bis hin zu Nierenversagen reichen, haben keine signifikanten Veränderungen der Resorption, Clearance oder Ausscheidung von Lorazepam ergeben. Eine Hämodialyse hatte keinen signifikanten Effekt auf die Pharmakokinetik von intaktem Lorazepam, entfernte aber in erheblichem Maß das inaktive Glukuronid aus dem Plasma.

#### Leberinsuffizienz

Bei Patienten mit leichter bis mittelgradiger Leberfunktionsstörung (d. h. Hepatitis, alkoholische Zirrhose) wurde keine Veränderung der Clearance von Lorazepam berichtet.

## 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Nicht zutreffend.

## 6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

### 6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Propylenglycol (E1520)  
Macrogol 400  
Benzylalkohol.

### 6.2 Inkompatibilitäten

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf das Arzneimittel, außer mit den unter Abschnitt 6.6 aufgeführten, nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

### 6.3 Dauer der Haltbarkeit

Ungeöffnet: 18 Monate.

#### Stabilität nach Verdünnung:

Die chemische und physikalische Stabilität der gebrauchsfertigen Zubereitung wurde bei 2–8 °C (im Kühlschrank) und bei 25 °C nachgewiesen, abhängig von der verwendeten Lösung und der Lorazepam-Konzentration.

Siehe Tabelle auf Seite 7

Aus mikrobiologischer Sicht sollte die gebrauchsfertige Zubereitung sofort verwendet werden, es sei denn, die Methode des Öffnens/Verdünnens schließt das Risiko einer mikrobiellen Kontamination aus. Wenn die gebrauchsfertige Zubereitung nicht sofort verwendet wird, ist der Anwender für die Dauer und die Bedingungen der Aufbewahrung verantwortlich.

### 6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Kühl lagern und transportieren (2 °C – 8 °C). Im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

| Lorazepam-Konzentration | Lösung                                          | Stabilität [Stunden] |                  |
|-------------------------|-------------------------------------------------|----------------------|------------------|
|                         |                                                 | 2 °C – 8 °C          | 25 °C            |
| 0,5 mg/ml               | Wasser für Injektionszwecke                     | 2                    | 1                |
|                         | Natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %)-Injektionslösung | 8                    | sofort verwenden |
|                         | Glucose 50 mg/ml (5 %)-Lösung                   | 4                    | sofort verwenden |
| 1,0 mg/ml               | Wasser für Injektionszwecke                     | 4                    | 3                |
|                         | Natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %)-Injektionslösung | 8                    | 3                |
|                         | Glucose 50 mg/ml (5 %)-Lösung                   | 4                    | 3                |

Aufbewahrungsbedingungen nach Verdünnung/Anbruch des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Lorazepam Macure ist in Ampullen aus Klar-  
glas Typ I (Ph.Eur) mit einem Füllvolumen  
von 2 ml verpackt. Die Ampullen sind in  
geformte Polyvinylchlorid-Schalen einge-  
setzt, die mit einer schützenden transparen-  
ten PE-Folie versiegelt sind.  
Die Polyvinylchlorid-Schalen sind zusam-  
men mit einer Packungsbeilage in einem  
Umkarton verpackt.

Umkartons mit 5 und 10 Ampullen mit je 1 ml  
Lösung.

Es werden möglicherweise nicht alle Pa-  
ckungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen  
für die Beseitigung und sonstige  
Hinweise zur Handhabung

Lorazepam Macure ist in gekühltem Zustand  
leicht viskos.

Intramuskuläre Anwendung:

Um die intramuskuläre Anwendung zu er-  
leichtern, wird eine Verdünnung mit der  
gleichen Menge einer kompatiblen Lösung  
empfohlen, z. B. Natriumchlorid 9 mg/ml  
(0,9 %)-Lösung, Glucose 50 mg/ml (5 %)-  
Lösung und Wasser für Injektionszwecke.  
Lorazepam Macure kann auch unverdünnt  
angewendet werden, wenn die Injektion tief  
in einen großen Muskel erfolgt.

Intravenöse Anwendung:

Für die intravenöse Anwendung muss Lor-  
azepam Macure stets mit der gleichen Men-  
ge eines der folgenden Verdünnungsmittel  
verdünnt werden: Natriumchlorid 9 mg/ml  
(0,9 %)-Lösung, Glucose 50 mg/ml (5 %)-  
Lösung und Wasser für Injektionszwecke.  
Die Injektionsgeschwindigkeit soll 2 mg/min  
nicht überschreiten.  
Parenterale Arzneimittel müssen vor der An-  
wendung visuell auf Partikel oder Farbver-  
änderungen kontrolliert werden. Lösungen,  
die Farbveränderungen oder Ausfällungen  
enthalten, nicht verwenden.

Anweisungen zur Verdünnung für die  
intravenöse Anwendung

Die gewünschte Menge Lorazepam Macure  
in die Spritze aufziehen, danach langsam die  
gewünschte Menge des Verdünnungsmit-  
tels aufziehen. Den Kolben der Spritze leicht  
zurückziehen, um zusätzlichen Raum zum  
Mischen zu schaffen. Den Inhalt sofort durch  
wiederholtes Drehen der Spritze mischen,  
bis eine homogene Lösung entsteht. Nicht  
stark schütteln, um die Bildung von Luft-  
bläschen zu vermeiden.

Lorazepam Macure darf nicht mit anderen  
Arzneimitteln in derselben Spritze gemischt  
werden.

Lösungen, die Farbveränderungen oder  
Ausfällungen enthalten, nicht verwenden  
(siehe Abschnitt 4.2).

Keine besonderen Anforderungen für die  
Beseitigung.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfall-  
material ist entsprechend den nationalen  
Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Macure Pharma ApS  
Hejrevej 39  
2400 Kopenhagen NV  
Dänemark

8. ZULASSUNGSNUMMER

7016606.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER  
ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:  
22. Juli 2025

10. STAND DER INFORMATION

22. Juli 2025

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Anforderung an:

Satz-Rechen-Zentrum Berlin

Fachinformationsdienst

Postfach 11 01 71

10831 Berlin