ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Temesta® 2 mg - Ampullen

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Eine Ampulle zu 1 ml enthält 2,0 mg Lorazepam.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung
Eine Ampulle zu 1 ml Injektionslösung enthält 20,9 mg Benzylalkohol, 828,3 mg Propylenglykol und 202,5 mg Polyethylenglycol.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung zur intravenösen oder intramuskulären Anwendung.
Klare, farblose Lösung.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Lorazepam ist bei den meisten Zustandsbildern mit dem Leitsymptom Angst therapeutisch wirksam.

Temesta-Ampullen werden angewendet zur
- Prämedikation vor und während operativen und diagnostischen Eingriffen
- Symptomatischen Behandlung akuter neurotischer oder psychotischer Angstzustände, z. B. Delirium tremens und Alkoholentzug
- Behandlung des Status epilepticus verursacht durch verschiedene fokale oder generalisierte Anfallstypen bei Erwachsenen, Jugendlichen, Kindern und Kleinkindern ab einem Alter von 1 Monat
- Zusatztherapie zu konventionellen Antiemetika (Vorbeugung von Übelkeit und Erbrechen unter zytotoxischer Chemotherapie)

Benzodiazepin-Zubereitungen sind nur angezeigt, wenn die Befindlichkeitsstörung ernsthaft und beeinträchtigend ist oder für den Patienten eine unzumutbare Belastung darstellt.
Temesta 2 mg – Ampullen werden bei Erwachsenen, Jugendlichen, Kindern und Kleinkindern (ab einem Alter von 1 Monat) angewendet.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Patienten haben 24 Stunden nach einer Injektion von Temesta-Ampullen unter Beobachtung zu bleiben. Eine Begleitperson ist beizustellen, wenn die Patienten noch am Tag der Injektion nach Hause entlassen werden.

Dosierung

Zur Erzielung der günstigsten Wirkung soll die Dosierung dem Körpergewicht entsprechend vorgenommen werden. Die Verabreichung kann intravenös oder intramuskulär erfolgen.
Vor der intravenösen Injektion muss das notwendige Instrumentarium zum Offenhalten der Atemwege bereitgelegt werden.

Prämedikation

Erwachsene
Intravenös: 0,044 mg/kg Körpergewicht 15 bis 20 Minuten vor dem operativen Eingriff. Diese Dosis, bis zu einer Maximalmenge von 4 mg, i.v. verabreicht, wird für die meisten Erwachsenen ausreichen. Sie soll bei Patienten über 50 Jahre nicht überschritten werden. Im Allgemeinen werden bei Patienten dieser Altersgruppe 2 mg als initiale Dosis ausreichen, außer es ist der Eintritt einer stärker ausgeprägten Amnesie erwünscht.
Intramuskulär: 0,05 mg/kg Körpergewicht mindestens 2 Stunden vor dem operativen Eingriff.

Kinder unter 3 Jahren
Siehe Abschnitt 4.3.

Kinder und Jugendliche (3 – 18 Jahre)
Für Kinder und Jugendliche unter 18 Jahren wird die Anwendung von Lorazepam in dieser Indikation nicht empfohlen.

Alte und geschwächte Patienten und Patienten mit Leberfunktionsstörungen
Für alte und geschwächte Patienten und für Patienten mit schweren Erkrankungen des Atmungs- oder Herz-Kreislaufsystems sowie mit leichter bis mittelgradiger Leberfunktionsstörung soll eine entsprechend niedrigere Dosis (2 mg) gewählt werden (siehe Abschnitt 4.4).

Bei in Lokalanästhesie durchgeführten Eingriffen und bei diagnostischen Untersuchungen wird die zusätzliche Anwendung eines Schmerzmittels empfohlen.

Die Dosen anderer gleichzeitig verabreichter, zentral dämpfender Arzneimittel sind in der Regel zu reduzieren.

Am Abend vor der geplanten Operation oder dem diagnostischen Eingriff sollen 1 bis 2 Tabletten Temesta 1,0 mg verabreicht werden, um eine Anxiolyse und Sedierung des Patienten zu erreichen.

Psychiatrie

Erwachsene
2 - 4 mg Lorazepam (0,05 mg/kg Körpergewicht) i.v. oder i.m. als Anfangsdosis, wobei der i.v. Verabreichung der Vorzug gegeben werden soll. Falls notwendig, kann die gleiche Dosis nach 2 Stunden nochmals verabreicht werden. Nach Abklingen der akuten Symptomatik soll die Behandlung mit Temesta-Tabletten fortgesetzt werden.

Kinder unter 3 Jahren
Siehe Abschnitt 4.3.

Kinder und Jugendliche (3 - 18 Jahre)
Für Kinder und Jugendliche unter 18 Jahren wird die Anwendung von Lorazepam in dieser Indikation nicht empfohlen.

Antiemesis

Erwachsene
Zur Erzielung einer antiemetischen Wirkung unter zytotoxischer Chemotherapie:
0,05 mg/kg Körpergewicht (= 3 mg bei einem 60 kg schweren Patienten, Maximaldosis 4 mg) i.v. 30 – 60 Minuten vor der Chemotherapie und bei Bedarf eine Wiederholung der Gabe nach 4 Stunden.

Kinder unter 3 Jahren
Siehe Abschnitt 4.3.

Kinder und Jugendliche (3 – 18 Jahre)
Für Kinder und Jugendliche unter 18 Jahren wird die Anwendung von Lorazepam in dieser Indikation nicht empfohlen.

Status epilepticus

Erwachsene
Als übliche Anfangsdosis für Patienten über 18 Jahre sind 4 mg Lorazepam langsam i.v. zu injizieren (2 mg/min). Falls die Anfälle bestehen bleiben oder innerhalb der nächsten 10 - 15 min wiederkehren, kann die gleiche Dosis nochmals injiziert werden. Falls diese Nachinjektion innerhalb der nächsten 10 - 15 min nicht zum Erfolg führt, sollen andere Maßnahmen zur Beseitigung des Status epilepticus ergriffen werden. Innerhalb von 12 Stunden können maximal 8 mg Lorazepam verabreicht werden.

Kleinkinder (ab einem Alter von 1 Monat), Kinder und Jugendliche
0,1 mg/kg Körpergewicht i.v.
Maximum 4 mg pro Dosis.
Falls die Anfälle innerhalb der nächsten 10 - 15 min bestehen bleiben, kann die gleiche Dosis nochmals verabreicht werden, aber insgesamt sollen nicht mehr als 2 Dosen verabreicht werden.

Art der Anwendung
Zur intravenösen und intramuskulären Anwendung

Anwendungshinweise (siehe Abschnitt 6.6)

Die **intraarterielle Injektion** von Temesta 2 mg - Ampullen ist **strikt zu vermeiden**, da sie zu Spasmen der Arterien und in der Folge zu einer Unterbrechung der Blutversorgung führen kann.

Für die **i.m. Anwendung** können Temesta-Ampullen unverdünnt verwendet werden. Die Anwendung erfolgt tief intraglutäal. Da die Injektionslösung etwas viskos ist, kann die Injektion dadurch erleichtert werden, dass der Ampulleninhalt mit der gleichen Menge einer kompatiblen Lösung verdünnt wird.

Für die **i.v. Anwendung** müssen Temesta-Ampullen vor dem Gebrauch im Verhältnis 1:1 verdünnt werden. Die verdünnte Lösung wird direkt in die Vene oder in die schon vorhandene Infusionsvorrichtung injiziert. Die Injektionsgeschwindigkeit soll 2 mg Lorazepam pro Minute nicht überschreiten.

Dauer der Anwendung

Dosierung und Dauer der Anwendung sind individuell anzupassen. Die niedrigste effektive Dosis ist für die kürzest mögliche Zeitspanne zu verschreiben.

4.3 Gegenanzeigen

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

- Überempfindlichkeit gegen andere Benzodiazepine
- Myasthenia gravis
- Akute Alkohol-, Psychopharmaka-, Schlaf- und Schmerzmittelintoxikationen
- Schlafapnoe-Syndrom
- Schwerwiegende respiratorische Insuffizienz
- Leberversagen, Nierenversagen
- Schock- und Kollapszustände
- Temesta 2 mg - Ampullen dürfen außer bei Status epilepticus bei Kindern unter 3 Jahren nicht angewendet werden
- Bei i.m. Gabe: Porphyrie, hämorrhagische Diathese und Hämopoese-Störungen

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Überempfindlichkeitsreaktionen
Schwere anaphylaktische/anaphylaktoide Reaktionen sind bei der Anwendung von Benzodiazepinen berichtet worden. Fälle von Angioödemen im Bereich der Zunge, Glottis oder des Kehlkopfes wurden bei Patienten nach Verabreichung der ersten oder einer Folgedosis von Benzodiazepinen berichtet. Einige Patienten, die Benzodiazepine erhalten haben, zeigten zusätzliche Symptome wie Dyspnoe, Verschluss der Kehle oder Übelkeit und Erbrechen. Für einige Patienten war eine medizinische Behandlung in der Notaufnahme erforderlich. Falls sich das Angioödem auf die Zunge, die Glottis oder den Kehlkopf auswirkt, kann ein Atemwegsverschluss auftreten und tödlich sein. Patienten, bei denen nach der Verabreichung eines Benzodiazepins ein Angioödem auftrat, dürfen mit diesem Wirkstoff nicht mehr behandelt werden.

Patienten mit beeinträchtigter Atemfunktion
Die Anwendung von Benzodiazepinen, einschließlich Lorazepam, kann zu einer potenziell tödlichen Atemdepression führen. Daher soll Lorazepam bei Patienten mit beeinträchtigter Atemfunktion (z. B. COPD) mit Vorsicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.3).

Gleichzeitige Anwendung mit Opioiden
Die gleichzeitige Anwendung von Lorazepam und Opioiden kann zu tiefer Sedierung, Atemdepression, Koma und zum Tod führen. Daher ist eine gleichzeitige Verordnung von Opioiden und Sedativa wie Benzodiazepinen oder Benzodiazepin-ähnlichen Substanzen, wie z. B. Temesta, nur solchen Patienten vorbehalten, bei denen keine alternativen Behandlungsoptionen anwendbar sind. Wenn entschieden wird, Temesta zusammen mit Opioiden zu verordnen, müssen Dosierungen und Dauer der Anwendung auf das notwendige Minimum beschränkt werden (siehe auch generelle Empfehlungen in Abschnitt 4.2).
Die Patienten müssen hinsichtlich Anzeichen und Symptomen einer Atemdepression und Sedierung genau beobachtet werden. Es wird diesbezüglich dringend empfohlen, die Patienten und gegebenenfalls ihre Betreuer zu informieren, auf diese Symptome zu achten (siehe Abschnitt 4.5).

Abhängigkeit
Die Anwendung von Benzodiazepinen, einschließlich Lorazepam, kann zu physischer und psychischer Abhängigkeit führen.

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

Angstzustände und Spannungen, ausgelöst durch Stress des täglichen Lebens, bedürfen üblicherweise keiner Behandlung mit einem Anxiolytikum.

Patienten mit Depressionen

Eine vorbestehende Depression kann während der Anwendung eines Benzodiazepins, einschließlich Lorazepam, auftreten oder sich verschlimmern. Die Anwendung von Benzodiazepinen könnte bei depressiven Patienten Suizidneigungen demaskieren und sollte nicht ohne adäquate Antidepressiva-Therapie verwendet werden.
Die Möglichkeit eines Suizids sollte beachtet und größere Mengen von Lorazepam daher nicht verordnet werden.

Temesta-Ampullen dienen nicht zur Behandlung endogener Depressionen oder psychotischer Erkrankungen, außer vorübergehend als Zusatzmedikation bei Patienten mit begleitenden Angstzuständen oder Schlaflosigkeit, wenn diese durch die Grundbehandlung mit Antidepressiva bzw. Neuroleptika nicht ausreichend kontrolliert werden.

Patienten mit Durchblutungsstörungen
Vorsicht ist geboten bei Patienten mit zerebralen Durchblutungsstörungen, reduziertem Allgemeinzustand, Status epilepticus, älteren und schwerkranken Patienten oder solchen mit respiratorischer Insuffizienz, da die Gefahr einer Apnoe oder eines Herzstillstandes besteht. In diesen Fällen ist die individuell sehr unterschiedliche Toleranzgrenze zu berücksichtigen und die Dosierung entsprechend anzupassen. Zusätzlich müssen Instrumente zum Freihalten der Atemwege und zur assistierten Beatmung vorhanden sein.

Krampfzustände
Benzodiazepine können bei Patienten, die am Lennox-Gastaut-Syndrom (Sonderform von epileptischen Anfällen bei Kindern) leiden, tonisch-klonische Krampfzustände auslösen. Dies soll bei der Behandlung mit Temesta-Ampullen beachtet werden.

Gleichzeitige Anwendung mit anderen Beruhigungsmitteln
Die Patienten sollen darauf hingewiesen werden, dass die Verträglichkeit von anderen Beruhigungsmitteln herabgesetzt ist und diese entweder abgesetzt oder nur in niedriger Dosierung zusammen mit Lorazepam verabreicht werden sollen.

Langzeitbehandlung
Temesta-Ampullen sind nicht zur Dauerbehandlung der Epilepsie vorgesehen. Nachdem die Anfälle kupiert sind, sind zur Anfallsvorbeugung andere Maßnahmen zu ergreifen.

Bei einer Langzeitbehandlung mit Benzodiazepinen wird vorsorglich eine regelmäßige Kontrolle des Blutbildes und der Leberwerte empfohlen, da es gelegentlich zu Blutdyskrasie oder einer Erhöhung der Leberenzyme kommen kann (siehe auch Abschnitt 4.8).

Amnesie
Benzodiazepine können eine anterograde Amnesie auslösen.

Patienten mit Leberfunktionsstörungen
So wie alle Benzodiazepine, kann die Verabreichung von Lorazepam die Ausprägung einer hepatischen Enzephalopathie beschleunigen. Deshalb sollte Lorazepam bei Patienten mit Leberinsuffizienz und/oder Enzephalopathie mit Vorsicht eingesetzt werden (schwere Leberfunktionsstörungen, siehe Abschnitt 4.3).

Patienten mit gastrointestinalen und kardiovaskulären Erkrankungen
Bei Patienten mit gastrointestinalen und kardiovaskulären Grundkrankheiten sowie gleichzeitig bestehenden Angstzuständen, konnte für Temesta-Ampullen kein bedeutender Nutzen bei der Behandlung dieser Grundkrankheiten beobachtet werden. Treten akute, reversible metabolische Störungen (z. B. Hypoglykämie, Hypokalzämie, Hyponatriämie, etc.) auf, sollte das Präparat abgesetzt werden.

Gewöhnungseffekte
Die Verabreichung an Patienten, die zur Alkohol-, Drogen- oder Arzneimittelabhängigkeit neigen oder abhängig sind, oder an Patienten mit einer gravierenden Persönlichkeitsstörung, soll vermieden werden.

Die Anwendung von Benzodiazepinen kann zu einer physischen und psychischen Abhängigkeit führen. Das Risiko für Abhängigkeitsentwicklung ist bei Einhaltung der Richtlinien für Dosierung und kurzer Anwendungsdauer gering, steigt aber mit der Höhe der Dosierung und Anwendungsdauer und ist weiters erhöht bei Patienten mit bekannter Alkoholabhängigkeit oder Arzneimittelmissbrauch in der Vorgeschichte oder bei Patienten mit signifikanten Persönlichkeitsstörungen. Das Abhängigkeitspotenzial wird verringert, wenn Lorazepam in entsprechender Dosierung für kurz andauernde Behandlung Verwendung findet.

Bei abruptem Absetzen von Benzodiazepinen traten Entzugserscheinungen auf, wie sie in ähnlicher Weise nach Entzug von Barbituraten und Alkohol beobachtet wurden.
Es wurden die folgenden Symptome beschrieben: Kopfschmerzen, Muskelschmerzen, Angstzustände, Anspannung, Unruhe, Verwirrtheit und Reizbarkeit, Schlaflosigkeit, Benommenheit, Schweißausbrüche. Bei schweren Verlaufsformen können zusätzlich die folgenden Symptome auftreten: Realitätsverlust, Depersonalisation, Hyperakusis, Tinnitus, Kribbeln und Taubheitsgefühl in den Extremitäten, gesteigerte Empfindlichkeit gegenüber Licht, Lärm und physischem Kontakt, Depressionen, unwillkürliche Bewegungen, Übelkeit, Erbrechen, Appetitlosigkeit, Durchfall, Panikattacken, Tremor, abdominale Krämpfe, Myalgie, Agitation, Palpitationen, Tachykardie, Hyperthermie, Wahrnehmungsveränderungen, Verstimmungen, Hyperreflexie, Vertigo, schlechtes Kurzzeitgedächtnis, Halluzinationen/Delirium, Krampfanfälle. Patienten mit Krampfleiden in der Krankengeschichte oder Patienten, die Arzneimittel einnehmen, die die Krampfschwelle herabsetzen (wie Antidepressiva), sind eher prädestiniert für Krampfanfälle.

Entzugserscheinungen, insbesondere schwere, treten gehäuft bei jenen Patienten auf, die hohe Dosen über einen längeren Zeitraum erhalten haben. Entzugserscheinungen (z. B. wiederkehrende Schlaflosigkeit) können bereits nach einwöchiger Anwendung der empfohlenen Dosis von Lorazepam bei Abbruch der Anwendung auftreten. Eine abrupte Beendigung der Therapie mit Lorazepam soll vermieden werden. Generell sollen Benzodiazepine nur für kurze Zeiträume verschrieben werden. Die kontinuierliche Anwendung über längere Zeiträume wird nicht empfohlen.
Toleranzentwicklung im Hinblick auf die sedierenden Eigenschaften von Benzodiazepinen ist möglich.

Lorazepam hat Potenzial missbräuchlich verwendet zu werden, vor allem von Patienten mit einer bekannten Vorgeschichte von Alkohol und Arzneimittelmissbrauch.

Rebound Phänomen Schlaflosigkeit und Angstzustände: ein vorübergehendes Syndrom, welches zu einem verstärkten Wiederauftreten der Symptome führt, die der ursprüngliche Grund für die Behandlung mit Benzodiazepinen waren, und das bei Absetzen der Behandlung auftreten kann. Es kann von anderen Reaktionen wie Stimmungsschwankungen, Angst oder Schlafstörungen und Ruhelosigkeit begleitet werden. Da das Risiko dieser Symptome höher nach abruptem Absetzen ist, wird empfohlen, die Dosierung stufenweise zu reduzieren.

Ältere Patienten
Eine Verminderung der Aufmerksamkeit kann, z. B. bei alten oder geschwächten Personen, infolge einer Schwächung durch Operationen oder bei schlechtem Allgemeinzustand längere Zeit anhalten.

Bei älteren Patienten ist Lorazepam mit Vorsicht anzuwenden, da die Gefahr einer Sedierung und/oder Muskelschwäche besteht, die zu einem erhöhten Sturzrisiko mit schwerwiegenden Folgen in dieser Patientengruppe führen kann. Ältere oder geschwächte Patienten reagieren möglicherweise empfindlicher auf die Wirkung von Lorazepam; daher sollten diese Patienten häufiger kontrolliert werden und die Dosis sollte verringert werden (siehe Abschnitt 4.2).

Kinder und Jugendliche
Temesta enthält Benzylalkohol, Propylenglykol und Polyethylenglykol (siehe Abschnitt 4.4 „Angaben zu sonstigen Bestandteilen“).
Kinder und Jugendliche reagieren möglicherweise empfindlicher auf Benzylalkohol, Polyethylenglykol und Propylenglykol, welche Bestandteile von Temesta-Ampullen sind. Obwohl die normale therapeutische Dosis nur einen sehr geringen Anteil dieser Komponenten enthält, soll bei Kindern ab 3 Jahren bei einer hohen Dosis die Möglichkeit solcher Nebenwirkungen in Betracht gezogen werden.

Temesta darf bei Kindern unter 3 Jahren nicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.3) mit Ausnahme der Indikation zur Behandlung des Status epilepticus, wo es bei Erwachsenen, Jugendlichen, Kindern und Kleinkindern ab einem Alter von 1 Monat angezeigt ist.

Angaben zu sonstigen Bestandteilen

Propylenglykol
Temesta enthält den Bestandteil Propylenglycol (siehe Abschnitt 2).

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

Eine längere Verabreichung von Propylenglykol-haltigen Produkten sowie die gleichzeitige Verabreichung mit anderen Substraten der Alkoholdehydrogenase (z. B. Ethanol) erhöhen das Risiko einer Akkumulation und Toxizität von Propylenglykol, insbesondere bei Patienten mit Leber- oder Nierenfunktionsstörung.
Zum Personenkreis mit einer Neigung zur Akkumulation von Propylenglykol und den damit verbundenen potenziellen Nebenwirkungen zählen auch Patienten mit beeinträchtigtem Alkohol- und Aldehyddehydrogenase-Enzymsystem einschließlich Kindern unter 5 Jahren, schwangeren Frauen, Patienten mit schwerer Nieren- oder Lebererkrankung und Patienten unter Behandlung mit Disulfiram und Metronidazol.

Propylenglycol-Dosen ≥1 mg/kg/Tag können schwerwiegende Nebenwirkungen bei Neugeborenen hervorrufen, während Dosen ≥50 mg/kg/Tag Nebenwirkungen bei Kindern unter 5 Jahren hervorrufen können, insbesondere wenn dem Baby oder dem Kind andere Arzneimittel verabreicht werden, die Propylenglykol oder Alkohol enthalten.

Die Anwendung von ≥50 mg/kg/Tag Propylenglycol bei schwangeren oder stillenden Frauen sollte nur im Einzelfall abgewogen werden, dies trifft jedoch nicht zu, da Temesta während der Schwangerschaft nicht angewendet und nicht an stillende Mütter verabreicht werden sollte (siehe Abschnitt 4.6).

Benzylalkohol
Temesta enthält Benzylalkohol (siehe Abschnitt 2). Das Konservierungsmittel Benzylalkohol kann Überempfindlichkeitsreaktionen hervorrufen. Die intravenöse Anwendung von Benzylalkohol war mit schwerwiegenden Nebenwirkungen und Todesfällen bei pädiatrischen Patienten einschließlich Neugeborenen („Gasping-Syndrom“) verbunden. Zwar werden bei den normalen therapeutischen Dosierungen dieses Arzneimittels üblicherweise Mengen von Benzylalkohol verabreicht, die erheblich niedriger sind als die Mengen, die in Verbindung mit einem „Gasping-Syndrom“ berichtet werden, aber die minimale Menge Benzylalkohol, bei der Toxizität auftritt, ist nicht bekannt. Bei Frühgeborenen und Neugeborenen mit geringem Geburtsgewicht ist die Entwicklung einer Toxizität wahrscheinlicher. Benzylalkoholhaltige Verabreichungsformen sollten bei Kindern unter 3 Jahren nicht länger als 1 Woche angewendet werden, außer wenn es erforderlich ist. Falls die Anwendung von Temesta erforderlich ist, ist es wichtig, die

kombinierte tägliche metabolische Belastung durch Benzylalkohol aus allen Quellen zu berücksichtigen, insbesondere bei Personen mit eingeschränkter Leber- und Nierenfunktion sowie bei schwangeren oder stillenden Frauen, da das Risiko einer Akkumulation und Toxizität („metabolische Azidose“) besteht.

Polyethylenglykol
Temesta enthält Polyethylenglykol (siehe Abschnitt 2). Es wurde über Polyethylenglykoltoxizität (z. B. akute Tubulusnekrose) während der Verabreichung von Temesta berichtet. Das betrifft auch höhere Dosen als empfohlenen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Werden Temesta-Ampullen zusammen mit anderen zentral dämpfenden Arzneimitteln (z. B. Barbituraten, Schmerzmitteln, Psychopharmaka wie Antidepressiva, Sedativa/Hypnotika, Betablockern, Anxiolytika, Betäubungsmitteln, sedativen Antihistaminika, Antikonvulsiva und Anästhetika) oder mit Alkohol angewendet, kommt es zu gegenseitiger Verstärkung der zentral dämpfenden Wirkungen einschließlich einer Atemdepression.

Die gleichzeitige Anwendung von Opioiden und Sedativa wie Benzodiazepinen oder Benzodiazepin-ähnlichen Substanzen, wie z. B. Temesta, erhöht das Risiko für Sedierung, Atemdepression und Koma, und kann zum Tod führen, da es zu einer additiven ZNS-dämpfenden Wirkung kommen kann. Dosierung und Dauer der Anwendung müssen auf das notwendige Minimum beschränkt werden (siehe Abschnitt 4.4).

Bei gemeinsamer Verabreichung von Lorazepam mit Clozapin wurde ausgeprägte Sedierung, überschießende Speichelproduktion und Ataxie beschrieben.

Eine gleichzeitige Verabreichung von Lorazepam und Valproat kann zu erhöhten Plasmakonzentrationen und verminderter Clearance von Lorazepam führen. Die Dosierung von Lorazepam sollte um ca. 50 % reduziert werden, wenn gleichzeitig Valproat verabreicht wird.

Gleichzeitige Verabreichung von Lorazepam und Probenecid kann einen schnelleren Wirkungseintritt oder eine verlängerte Wirkungsdauer aufgrund erhöhter Halbwertszeit und verminderter totaler Clearance auslösen. Die Lorazepamdosierung sollte um 50 % reduziert werden wenn Lorazepam und Probenecid gleichzeitig verabreicht werden.

Die zusätzliche Gabe von Theophyllin oder Aminophyllin kann die sedierende Wirkung von Lorazepam reduzieren.

Wird das Arzneimittel zusammen mit Scopolamin angewendet, kommt es häufiger zu Halluzinationen, irrationalem Verhalten und stärkerer Sedierung. Die gleichzeitige Anwendung von Temesta 2 mg - Ampullen und Scopolamin wird daher nicht empfohlen.

Es liegen Berichte vor über Apnoe (zeitweiliger Atemstillstand), Koma, Bradykardie (verlangsamter Puls), Herzstillstand und Todesfälle bei vorwiegend schwerkranken Patienten, denen Lorazepam Ampullen gemeinsam mit Haloperidol verabreicht worden war.

Bei Patienten unter Antikoagulanzien-Therapie ist bei i.m. Applikation auf eine erhöhte intramuskuläre Blutungsneigung zu achten.

Temesta-Ampullen können gemeinsam mit Atropinsulfat, parenteral applizierbaren Analgetika, den üblichen Anästhetika und Muskelrelaxantien angewendet werden.

Temesta-Ampullen sind mit Buprenorphin-Injektionen inkompatibel.

Lorazepam hat keinen Einfluss auf die Aktivität des oxydativen Stoffwechselsystems (Cytochrom-P450-System). Wechselwirkungen aufgrund enzyminduzierender Wirkungen auf dieses System (z. B. mit Cimetidin) sind daher nicht zu erwarten.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft
Lorazepam soll während der Schwangerschaft nicht angewendet werden.
Mehrere Studien weisen auf einen Zusammenhang zwischen der Verwendung von Benzodiazepinen im ersten Drittel der Schwangerschaft und einem erhöhten Risiko von angeborenen Fehlbildungen hin.
Proben von menschlichem Nabelschnurblut weisen darauf hin, dass Benzodiazepine und deren glukuronidierte Metabolite plazentagängig sind.
Das Lorazepamglukuronid ist im Plasma Neugeborener bis zu 7 Tage nach der Geburt nachweisbar. Die Glukuronidierung von Lorazepam könnte die Konjugation von Bilirubin kompetitiv beeinträchtigen, was eine Hyperbilirubinämie beim Neugeborenen begünstigt.

Hypoaktivität, Hypotonie, Hypothermie, Apnoe, Atemdepression, verminderte Fähigkeit beim Saugen und eine Beeinträchtigung der Anpassungsfähigkeit der Körperwärme an kalte Umgebungstemperatur wurden bei Neugeborenen berichtet, deren Mütter Benzodiazepine gegen Ende der Schwangerschaft oder während der Geburt erhielten.

Temesta enthält Benzylalkohol und Propylenglycol (siehe Abschnitt 4.4 „Angaben zu sonstigen Bestandteilen“). Benzylalkohol kann die Plazenta passieren. Für Propylenglycol wurde bei Tieren oder Menschen keine Reproduktions- oder Entwicklungstoxizität gezeigt, es kann jedoch den Fötus erreichen. Die Anwendung von ≥50 mg/kg/Tag Propylenglycol bei schwangeren Frauen sollte nur im Einzelfall abgewogen werden. Temesta sollte jedoch nicht während der Schwangerschaft angewendet werden.

Stillzeit
Lorazepam wurde in Muttermilch nachgewiesen und soll daher nicht bei stillenden Frauen angewendet werden.

Neugeborene von Benzodiazepin einnehmenden und stillenden Frauen zeigten Sedierung und Saugschwierigkeiten. In diesem Fall sollen die pharmakologischen Auswirkungen sowie Sedierung und Irritation des Säuglings beobachtet werden.

Temesta enthält Benzylalkohol und Propylenglycol (siehe Abschnitt 4.4 „Angaben zu sonstigen Bestandteilen“). Benzylalkohol im mütterlichen Serum geht wahrscheinlich in die Muttermilch über und kann vom gestillten Säugling oral resorbiert werden. Für Propylenglycol wurde bei Tieren oder Menschen keine Reproduktions- oder Entwicklungstoxizität gezeigt, es wurde jedoch in der Milch nachgewiesen und kann vom gestillten Säugling oral aufgenommen werden. Die Anwendung von ≥50 mg/kg/Tag Propylenglycol bei stillenden Frauen sollte nur im Einzelfall abgewogen werden. Temesta sollte jedoch nicht an stillende Mütter verabreicht werden.

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

Auch bei bestimmungsgemäßem Gebrauch kann Lorazepam die Fähigkeit zur aktiven Teilnahme am Straßenverkehr und zum Bedienen von Maschinen erheblich beeinträchtigen.
Dies gilt in verstärktem Maße im Zusammenwirken mit Alkohol.
Daher sollten das Lenken von Fahrzeugen, die Bedienung von Maschinen oder sonstige gefahrvolle Tätigkeiten ganz, zumindest jedoch während der ersten Tage der Behandlung, unterbleiben. Eine Verminderung der Aufmerksamkeit wird verstärkt, unter anderem durch höheres Alter, Schwächung infolge einer Operation oder schlechten Allgemeinzustand, und kann längere Zeit anhalten.

Die Entscheidung in jedem Einzelfall trifft der behandelnde Arzt unter Berücksichtigung der individuellen Reaktion und der jeweiligen Dosierung.

4.8 Nebenwirkungen

Die folgenden Definitionen für die Häufigkeit von unerwünschten Arzneimittelreaktionen (mit Kausalzusammenhang) wurden verwendet (nach CIOMS):

Sehr häufig: ≥ 1/10
Häufig: ≥ 1/100, < 1/10
Gelegentlich: ≥ 1/1.000, < 1/100
Selten: ≥ 1/10.000, < 1/1.000
Sehr selten: < 1/10.000
Nicht bekannt: Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar

Folgende Nebenwirkungen wurden in Zusammenhang mit dem Wirkstoff beobachtet. Die Häufigkeitsangaben beziehen sich zum größten Teil auf Daten, die nach Verabreichung der Tablettenform erhoben wurden.

Systemorganklasse	**Sehr häufig**	**Häufig**	**Gelegentlich**	**Sehr selten**	**Häufigkeit nicht bekannt**
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems					Thrombozyto-penie, Agranulozytose, Panzytopenie
Erkrankungen des Immunsystems					Überempfindlich-keitsreaktionen, anaphylaktische/ anaphylaktoide Reaktionen
Endokrine Erkrankungen					ADH-Überproduktion (SIADH)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen			Veränderung des Appetits		Hyponatriämie
Psychiatrische Erkrankungen		Verwirrtheit, Depression, Demaskie-rung einer Depression	Veränderung des Sexual-verhaltens, verminderte Orgasmen	Paradoxe Reaktionen wie Ängstlichkeit, Unruhe, Erregbarkeit, Feindseligkeit, Aggression, Wut, Schlafstörungen /Schlaflosigkeit, sexuelle Erregtheit, Wahn-vorstellungen	Enthemmung, gesteigertes Lebens- und Glücksgefühl, Suizidgedanken/-versuch
Erkrankungen des Nervensystems*	Sedierung, Schläfrigkeit	Ataxie, Benommen-heit	Zerstreutheit, Kopfschmerz, Sprachstörung/ verwaschene		Extrapyramidale Symptome, Zittern, Krämpfe/Anfälle,

Systemorganklasse	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Sehr selten	Häufigkeit nicht bekannt
			Sprache, Unruhe, Amnesie		Bewusstlosigkeit, Aufmerksamkeits-/Konzentrationsstörung, Gleichgewichtsstörung
Augenerkrankungen			Sehstörungen		Doppelbilder, verschwommenes Sehen
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths			Schwindel		
Gefäßerkrankungen			Hypotonie, Hypertonie		Senkung des Blutdrucks
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums			Atemdepression+, Verschlechterung obstruktiver Lungenerkrankungen		Atemstillstand (Apnoe), Verschlechterung einer Schlafapnoe
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts			Übelkeit, Erbrechen, trockener Mund, Speichelfluss, Verstopfung		
Leber- und Gallenerkrankungen					Gelbsucht
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes			Hautausschlag		Angioödem, allergische Hautreaktionen, Haarausfall
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen		Muskelschwäche			
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse			Impotenz		
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Müdigkeit	Asthenie			Schmerzen, Brennen oder Rötung an der Injektionsstelle, Hypothermie
Untersuchungen					Erhöhung der Werte von Bilirubin, Lebertransaminasen und der alkalischen Phosphatase

* Die Wirkungen von Benzodiazepinen auf das ZNS sind dosisabhängig, wobei mit höheren Dosen eine schwerere Beeinträchtigung des zentralen Nervensystems (ZNS-Depression) auftreten kann.
+ Das Ausmaß einer Atemdepression mit Benzodiazepinen ist dosisabhängig, wobei eine schwerere Beeinträchtigung mit hohen Dosen auftritt.

Sollten während der Verabreichung der Injektion Missempfindungen oder stärkere Schmerzen auftreten, ist die Applikation abzubrechen.

Das Absetzen nach hochdosierter Anwendung oder nach längerer Anwendung therapeutischer Dosen kann Entzugserscheinungen auslösen (siehe Abschnitt 4.4).

Selten können Überempfindlichkeitsreaktionen durch Benzylalkohol auftreten.

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 über das nationale Meldesystem anzuzeigen:

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen
Traisengasse 5
1200 WIEN
ÖSTERREICH
Fax: + 43 (0) 50 555 36207
Website: http://www.basg.gv.at/

4.9 Überdosierung

Symptome der Intoxikation
Überdosierung von Benzodiazepinen äußert sich gewöhnlich durch zentralnervöse Dämpfung unterschiedlicher Schweregrade von Benommenheit bis zu komatösen Zuständen. Symptome leichter Überdosierung können z. B. Benommenheit, Verwirrtheit, Somnolenz, Lethargie, Ataxie, paradoxe Reaktionen, Dysarthrie, Myalgie und Hypotonie sein. In Fällen hochgradiger Intoxikation können zentrale Atem- und Kreislaufdepression, Bewusstlosigkeit auftreten (Intensivüberwachung!). Bei Kombination mit anderen zentral-dämpfenden Pharmaka oder Alkohol erhöht sich das Risiko durch Mehrfachintoxikation und die Gefahr eines letalen Ausgangs muss in Betracht gezogen werden.
In der Abklingphase der Intoxikation wurden hochgradige Erregungszustände beobachtet.

Temesta enthält die Hilfsstoffe 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, Multiorganversagen. Eine solche Exposition kann erreicht werden, wenn die Produktdosis die empfohlene Dosis wesentlich überschreitet, siehe Abschnitt 2 für Zusammensetzung.

Diese unerwünschten Wirkungen sind normalerweise nach Absetzen von Propylenglycol reversibel; in schwereren Fällen kann eine Hämodialyse erforderlich sein.

Eine medizinische Überwachung ist erforderlich.

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

Therapie von Intoxikationen
Empfohlen werden die allgemein üblichen unterstützenden und symptomatischen Maßnahmen; Vitalparameter sind zu überwachen.
Für die Offenhaltung der Atemwege ist zu sorgen. Bei Ateminsuffizienz assistierte Beatmung. Hypotonie kann mit Plasmaersatzflüssigkeit behandelt werden. Für die Aufhebung der zentral dämpfenden Wirkung von Benzodiazepinen steht der spezifische Benzodiazepin-Antagonist Flumazenil zur Verfügung und kann in Ergänzung zu entsprechenden Maßnahmen - nicht als Ersatz - bei Krankenhauspatienten verwendet werden. Ärzte sollten die Möglichkeit des Auftretens von Krampfanfällen in Zusammenhang mit einer Flumazenil-Behandlung beachten, vor allem bei Langzeit-Lorazepamanwendern und trizyklischen Antidepressiva-Überdosierungen.
Bei intakter Nierenfunktion kann die forcierte Diurese (mit intravenösem Flüssigkeits- und Elektrolytersatz) oder die osmotische Diurese (mit Mannit-Lösung) versucht werden. In kritischen Fällen kommen die Dialyse und vor allem die Blutaustauschtransfusion in Betracht.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Psycholeptika, Anxiolytika, Benzodiazepin-Derivate; ATC-Code: N05B A06

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 muskeltonusdämpfende 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.

Entsprechend dosiert wirkt Lorazepam vor diagnostischen und operativen Eingriffen anxiolytisch und sedierend und vermindert die Erinnerung an assoziierte Ereignisse.
Einschränkungen des Erinnerungsvermögens und der Wachsamkeit werden normalerweise 15 -20 Minuten nach i.v. bzw. 2 Stunden nach i.m. Applikation beobachtet.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption
Die Injektion wird bei intramuskulärer Verabreichung rasch und nahezu vollständig resorbiert. Maximale Plasmakonzentrationen treten ungefähr 60 bis 90 Minuten nach intramuskulärer Verabreichung auf.

Verteilungsvolumen
Das mittlere Verteilungsvolumen nach i.v. Anwendung beträgt ca. 1.3 l/kg. Ungebundenes Lorazepam durchdringt die Blut-Hirn-Schranke mittels passiver Diffusion. Lorazepam ist bei Konzentrationen von 160ng/ml zu etwa 92 % an Plasmaproteine gebunden.

Übertritt in das Zentralnervensystem
Die im Liquor gefundenen Lorazepam- und Konjugatkonzentrationen liegen deutlich niedriger als die gleichzeitigen Plasmakonzentrationen (im Mittel weniger als 5 % der jeweiligen Plasmaspiegel).

Plazentagängigkeit
Lorazepam und Lorazepamglukuronid passieren die Plazentaschranke und gelangen in den Kreislauf des Fetus und in das Fruchtwasser. Weder Lorazepam noch das Glukuronid kumulieren im Fetus. Das Neugeborene inaktiviert Lorazepam ebenfalls durch Glukuronidierung, jedoch langsamer als die Mutter.

Übergang in die Muttermilch
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. Bei einer (relativ hohen) mütterlichen Tagesdosis von 5 mg entspricht dies einem Gehalt von etwa 12 mg Lorazepam und 35 mg Lorazepamglukuronid pro Liter Muttermilch.

Biotransformation
Lorazepam wird in einem einfachen einstufigen Prozess zu einem pharmakologisch inaktiven Glucuronid metabolisiert. Es besteht nur ein minimales Risiko für eine Kumulation nach wiederholter Gabe, wodurch ein breiter Sicherheitsbereich gewährleistet ist. Die Gesamt-Clearance von Lorazepam nach intravenöser Anwendung beträgt etwa 1,0-1,2 ml/min/kg.

Aktive Metabolite entstehen nicht. 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.

Basierend auf In-vitro-Studien tragen mehrere UGT-Enzyme zur hepatischen Glukuronidierung von R- und S-Lorazepam bei. Sowohl R- als auch S-Lorazepam werden durch UGT2B4, 2B7 und 2B15 glukuronidiert; in-vitro metabolisierten auch weitere hepatische und extrahepatische UGT-Enzyme sowohl R- als auch S-Lorazepam.

Elimination
Die Eliminationshalbwertszeit beträgt bei intramuskulärer oder intravenöser Anwendung etwa 12-16 Stunden. Die für das Glukuronid ermittelte Eliminationshalbwertszeit liegt bei 12,9 – 16,2 h. Nach einer einmaligen intravenösen Gabe von 2 mg oder 4 mg an kleine Gruppen von gesunden Probanden (n=6 bzw. n=7 Personen) betrug die kumulative Ausscheidung von Lorazepam-Glukuronid im Urin geschätzt mehr als 80% der Dosis.
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 Lebenstagen kann die Eliminationshalbwertszeit das 2 – 4fache der mütterlichen Halbwertszeit betragen. Mit Ausnahme dieser ersten Lebenstage zeigt die terminale Eliminationshalbwertszeit keine wesentliche Altersabhängigkeit.

Spezielle Patientenpopulationen
Einfluss von Alter/ Pädiatrische Population:
Neugeborene (Geburt bis zum Alter von 1 Monat): Nach einer intravenösen Einzeldosis von 0,05 mg/kg (n=4) oder 0,1 mg/kg (n=6) Lorazepam reduzierte sich die mittlere, auf das Körpergewicht normalisierte Gesamt-Clearance im Vergleich zu normalen Erwachsenen um 80%, die terminale Halbwertzeit war um das

3-Fache verlängert und das Verteilungsvolumen war bei Neugeborenen mit Asphyxia neonatorum im Vergleich zu normalen Erwachsenen um 40% vermindert. Alle Neugeborenen hatten ein Gestationsalter von ≥37 Wochen.

Es wurde bei 50 Kindern im Alter von 2,3-17,8 Jahren kein signifikanter altersbedingter Unterschied bei der auf Körpergewicht normalisierten Clearance beobachtet. Populationspharmakokinetische Analysen für pädiatrische Patienten (mit Ausnahme von Neugeborenen) ließen ebenfalls eine ähnliche Pharmakokinetik wie bei Erwachsenen vermuten.

Einfluss von Alter/ Ältere Patienten
Nach intravenösen Einzeldosen von 1,5 bis 3 mg Lorazepam verminderte sich die mittlere Gesamtkörper-Clearance von Lorazepam bei älteren Patienten um etwa 20% im Vergleich zu jüngeren Erwachsenen. Typischerweise sprechen ältere Patienten auf geringere Benzodiazepin-Dosen an als jüngere Patienten, eine Dosisreduktion wird daher empfohlen.

Auswirkung des Geschlechts
Das Geschlecht hat keinen Einfluss auf die Pharmakokinetik von Lorazepam.

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion
Pharmakokinetische Einzeldosisstudien bei Patienten mit verschiedenen Graden der Nierenfunktionseinschränkung - von leichter Funktionsbeeinträchtigung bis Nierenversagen – zeigten keine signifikanten Veränderungen für Resorption, Clearance oder Ausscheidung von Lorazepam. Bei bestehender Niereninsuffizienz sind metabolische Inaktivierung und Plasmahalbwertszeit von Lorazepam unverändert, jedoch ist die Elimination des pharmakodynamisch inaktiven Glukuronids erheblich verlangsamt.
Mit zunehmender Nierenfunktionseinschränkung und Kumulation des Lorazepamglukuronids nimmt die biliäre Elimination zu.
Eine Hämodialyse hatte keinen signifikanten Einfluss auf die Pharmakokinetik von intaktem Lorazepam, bedingte aber eine erhebliche Elimination von inaktivem Glukuronid aus dem Plasma.

<u>Dialysierbarkeit und Verhalten bei forcierter Diurese, z. B. bei Intoxikationen</u>
Bei eingeschränkter Nierenfunktion ist die Lorazepam-Clearance normal, während das pharmakodynamisch inaktive Lorazepamglukuronid kumuliert. Durch eine sechsstündige Hämodialyse konnten nur 8 % der nichtkonjugierten Substanz eliminiert werden, aber 40 % des Glukuronids. Somit ist der Wert der Hämodialyse im Falle hochgradiger Intoxikationen nicht groß. Gleiches gilt für die forcierte Diurese.

Patienten mit Lebererkrankungen
Bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer Leberfunktionsstörung (dh Hepatitis, alkoholische Zirrhose) wurde keine Veränderung der Clearance von Lorazepam berichtet. Offenbar ist die Glukuronidierung bei Lebererkrankungen nicht sonderlich beeinträchtigt. Schwere Leberfunktionsstörungen können jedoch zu einer Verlängerung der terminalen Halbwertszeit führen.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

<u>Subchronische und chronische Toxizität</u>
In chronischen Toxizitätsuntersuchungen wurde Lorazepam an Ratten (80 Wochen) und Hunden (12 Monate) bei oraler Applikation untersucht. Histopathologische, ophthalmologische und hämatologische Untersuchungen sowie Organfunktionsproben zeigten bei hoher Dosierung nahezu keine oder nur wenig signifikante, biologisch nicht relevante Veränderungen.

Nach einer Behandlungsdauer von mehr als einem Jahr und Dosen von 6 mg/kg/Tag wurden bei Ratten vereinzelt Ösophagusdilatationen beobachtet, die reversibel waren, wenn die Behandlung binnen zwei Monaten nach dem erstmaligen Auftreten beendet wurde. Die klinische Relevanz dieses Befundes (mehr als die 50fache maximale therapeutische Dosis) ist unbekannt.

Tumorerzeugendes Potenzial
Bei 18 Monate andauernder oraler Gabe von Lorazepam an Ratten und Mäuse wurden keine Anzeichen für tumorerzeugendes Potenzial gefunden.

Mutagenes Potenzial
Eine Mutagenesestudie mit Lorazepam an Drosophila melanogaster weist darauf hin, dass Lorazepam keine mutagene Aktivität hat.

Reproduktionstoxizität
In einer Prä-Implantationsstudie bei Ratten mit oraler Gabe von 20 mg/kg Lorazepam wurde keine Beeinträchtigung der Fertilität festgestellt.
Die Wirkungen von Lorazepam auf die embryonale und fetale Entwicklung und die Reproduktivität wurden an Kaninchen, Ratten und Mäusen untersucht. Die verwendeten Tierstämme waren nachweislich empfindlich gegenüber bekannten Teratogenen. 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

Benzylalkohol
Propylenglykol (E 1520)
Polyethylenglykol 400 (Macrogol 400)

6.2 Inkompatibilitäten

Das Arzneimittel darf, außer mit den unter Abschnitt 6.6 aufgeführten, nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

15 Monate
Nur zur einmaligen Entnahme. Restmengen sind zu verwerfen.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2 °C – 8 °C).
In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

10 Ampullen zu 1 ml aus farblosem Glas Typ I.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Anwendungshinweise (siehe auch Abschnitt 4.2)

Für die **i.m. Anwendung** können Temesta-Ampullen unverdünnt verwendet werden. Die Anwendung erfolgt tief intraglutäal. Da die Injektionslösung etwas viskos ist, kann die Injektion dadurch erleichtert werden, dass der Ampulleninhalt mit der gleichen Menge einer kompatiblen Lösung verdünnt wird.

Für die **i.v. Anwendung** müssen Temesta-Ampullen vor dem Gebrauch im Verhältnis 1:1 verdünnt werden. Die verdünnte Lösung wird direkt in die Vene oder in die schon vorhandene Infusionsvorrichtung injiziert. Die Injektionsgeschwindigkeit soll 2 mg Lorazepam pro Minute nicht überschreiten.

Lösungsmittel

Temesta-Ampullen sind für mindestens eine Stunde mit folgenden Lösungen kompatibel:
Aqua ad injectionem, 5 %ige Glukoselösung oder physiologische Kochsalzlösung.
Nur frisch zubereitete, klare und farblose Injektionslösungen verwenden!
Es wird empfohlen, jedes weitere Arzneimittel in einer getrennten Spritze zu applizieren.

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H., Wien

8. ZULASSUNGSNUMMER

Z.Nr.: 1-20346

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 26. Januar 1994
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 6. Dezember 2016

10. STAND DER INFORMATION

12/2021

REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

Rezept- und apothekenpflichtig, Anordnung der wiederholten Abgabe verboten gemäß § 10 Absatz 4 Psychotropenverordnung