ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Temesta® 1,0 mg - Tabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Tablette enthält 1,0 mg Lorazepam.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: 67,65 mg Lactose-Monohydrat pro Tablette.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Tabletten.
Weiße, runde Tabletten mit Bruchrille auf der einen Seite und der Prägung „1,0“ auf der anderen Seite.
Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Lorazepam ist bei den meisten Zustandsbildern mit dem Leitsymptom Angst therapeutisch wirksam:
- Behandlung der Angst als komplizierender Faktor bei organischen Erkrankungen
- Behandlung generalisierter Angstzustände
- kurzzeitige Behandlung vegetativer Störungen infolge von Angstzuständen
- kurzzeitige Behandlung von Schlaflosigkeit
- Zusatztherapie bei Angstzuständen mit Depressionen und Schizophrenie

Wie alle Benzodiazepin-Zubereitungen sind Temesta-Tabletten nur angezeigt, wenn die Befindlichkeitsstörung ernsthaft und beeinträchtigend ist oder für den Patienten eine unzumutbare Belastung darstellt.
Temesta 1,0 mg – Tabletten werden bei Erwachsenen angewendet.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung und Anwendungsdauer sind je nach vorhandenen Symptomen und zugrundeliegenden Krankheiten individuell anzupassen. Das Risiko einer Abhängigkeit kann mit Dosis und Anwendungsdauer zunehmen. Deshalb soll die niedrigste wirksame Dosis so kurzdauernd wie möglich verschrieben und die Notwendigkeit einer Fortsetzung der Behandlung häufig neu bewertet werden (siehe Abschnitt 4.4).

Abruptes Absetzen oder schnelle Dosisreduktion von Lorazepam nach Daueranwendung kann lebensbedrohliche Entzugserscheinungen und/oder Rebound-Phänomene auslösen. Daher sollte das Medikament schrittweise abgesetzt oder die Dosierung reduziert werden (siehe Abschnitt 4.4).

<u>Dauer der Anwendung</u>
Nach mehrmonatiger kontinuierlicher Anwendung ist die Indikation zu überprüfen.

Die Behandlungsdauer hat so kurz wie möglich zu sein. Unter Berücksichtigung einer ausschleichenden Beendigung der Therapie sind bei Schlafstörungen 4 Wochen und bei Angstzuständen 8 – 12 Wochen nicht zu überschreiten.

Dosierung
Erwachsene
Angst: Bei ambulanter Behandlung genügen im Allgemeinen 1 - 3 mg Lorazepam pro Tag verteilt auf mehrere Einzeldosen.

Schwere Angstzustände: Insbesondere bei stationärer Behandlung kann eine Erhöhung der Dosis auf 5 - 7,5 mg Lorazepam pro Tag, verteilt auf mehrere Einzelgaben, erforderlich sein. Temesta-Tabletten sind auch in einer höheren Dosierung erhältlich (2,5 mg).

Schlafstörungen: Üblicherweise 1 mg Lorazepam eine halbe Stunde vor dem Schlafengehen.

Kinder unter 6 Jahren
Siehe Abschnitt 4.3.

Kinder und Jugendliche (6-18 Jahre)
Lorazepam wird für die Anwendung bei Kindern und Jugendlichen nicht empfohlen, da keine Daten zur Sicherheit und Wirksamkeit in dieser Altersgruppe vorliegen.

Ältere und geschwächte Patienten
Bei älteren und geschwächten Patienten ist die initiale Tagesgesamtdosis um ca. 50 % zu reduzieren und dann entsprechend der erforderlichen Wirkung und der individuellen Verträglichkeit anzupassen (siehe Abschnitt 4.4).

Patienten mit Funktionsstörungen der Leber
Bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen muss die Dosierung sorgfältig entsprechend deren Reaktion angepasst werden. Niedrigere Dosen oder eine geringere Verabreichungsfrequenz können bei diesen Patienten ausreichend sein (siehe Abschnitt 4.4).
Bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung ist die Anwendung kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Patienten mit Funktionsstörungen der Niere
Bei Funktionsstörungen der Niere gibt es keine besonderen Angaben zur Dosierung.

Art der Anwendung
Zum Einnehmen

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- oder Psychopharmakaintoxikation
- Kinder unter 6 Jahren
- Schlafapnoe-Syndrom
- Schwerwiegende Leberinsuffizienz
- Schwerwiegende respiratorische Insuffizienz

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 Einnahme der ersten oder einer Folgedosis von Benzodiazepinen berichtet. Einige Patienten, die Benzodiazepine eingenommen 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 Behandlung mit einem Benzodiazepin ein Angioödem auftrat, dürfen mit diesem Wirkstoff nicht mehr behandelt werden.

Lorazepam soll bei Patienten mit Paragruppenallergie mit Vorsicht angewendet 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).

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-Tabletten 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

Bei Patienten mit zerebralen Durchblutungsstörungen oder in reduziertem Allgemeinzustand muss mit einer verstärkten Ansprechbarkeit auf das Präparat gerechnet werden, der durch eine vorsichtige Dosierung Rechnung zu tragen ist. Obwohl es nur selten zu Blutdrucksenkung kam, sollten Benzodiazepine mit Vorsicht bei Patienten angewendet werden, bei denen ein Blutdruckabfall zu kardiovaskulären oder zerebrovaskulären Komplikationen führen könnte.

Krampfzustände
Benzodiazepine können bei Patienten, die am Lennox-Gastaut-Syndrom leiden, tonisch-klonische Krampfzustände auslösen. Dies soll bei der Behandlung mit Temesta-Tabletten 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 in niedrigerer Dosierung in der Gegenwart von Lorazepam verabreicht werden sollen.

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).

Amnesie
Benzodiazepine können die Entstehung einer anterograden Amnesie auslösen, welche meistens einige Stunden nach der Einnahme auftritt. Um das Risiko zu vermindern sollten Patienten einen ungestörten Schlaf von 7 - 8 Stunden sicherstellen (siehe auch Abschnitt 4.8).

Langzeitbehandlung
Es wird empfohlen, die Notwendigkeit einer fortdauernden Therapie mit Temesta-Tabletten in regelmäßigen Abständen zu überprüfen.

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

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-Tabletten kein bedeutender Nutzen bei der Behandlung dieser Grundkrankheiten beobachtet werden. Vorsicht ist geboten bei Anwendung von Temesta-Tabletten über einen längeren Zeitraum oder bei alten oder geschwächten Patienten. Der obere GI-Trakt sollte regelmäßig auf Störungen untersucht werden.

Toleranz
Toleranzentwicklung im Hinblick auf die sedierenden Eigenschaften von Benzodiazepinen ist möglich.

Abhängigkeit

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 Patienten mit signifikanten Persönlichkeitsstörungen. Das Abhängigkeitspotenzial wird verringert, wenn Lorazepam in entsprechender Dosierung für kurz andauernde Behandlung Verwendung findet.

Entzugserscheinungen
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 Einnahme der empfohlenen Dosis von Lorazepam bei Abbruch der Einnahme auftreten. Eine abrupte Beendigung der Therapie mit Lorazepam soll vermieden werden. Um das Auftreten von Entzugserscheinungen zu vermeiden, soll die Dosis von Temesta-Tabletten nach einer ausgedehnten Therapie schrittweise reduziert werden. Die Patienten sollen angehalten werden, ihren Arzt zu konsultieren, bevor sie eigenständig entweder die Dosis erhöhen oder das Arzneimittel plötzlich absetzen. Generell sollen Benzodiazepine nur für kurze Zeiträume (z. B. 2 – 4 Wochen) verschrieben werden. Die kontinuierliche Anwendung über längere Zeiträume wird nicht empfohlen.

Plötzliches Absetzen oder schnelle Dosisreduktion von Lorazepam nach Daueranwendung kann Entzugserscheinungen auslösen, die lebensbedrohlich sein können. Diese können von leichter Dysphorie und Schlaflosigkeit bis zu einem schweren Syndrom reichen, das Bauch- und Muskelkrämpfe, Erbrechen, Schwitzen, Zittern und Krampfanfälle umfassen kann. Schwerere akute Entzugserscheinungen und -symptome, einschließlich lebensbedrohlicher Reaktionen, umfassten Delirium tremens, Depression, Halluzinationen, Manie, Psychose, Krampfanfälle und Suizidalität.
Krämpfe/ Krampfanfälle können häufiger bei Patienten mit bereits bestehenden Anfallsleiden auftreten oder bei Patienten, die andere Arzneimittel einnehmen, die die Krampfschwelle senken, wie z. B. Antidepressiva.

Außerdem wurden die folgenden Symptome beschrieben: Kopfschmerzen, Angstzustände, Anspannung, Unruhe, Verwirrtheit und Reizbarkeit, Rebound-Phänomene, Dysphorie, Schwindelgefühl, Realitätsverlust, Depersonalisation, Hyperakusis, Tinnitus, Kribbeln und Taubheitsgefühl in den Extremitäten, gesteigerte Empfindlichkeit gegenüber Licht, Lärm und physischem Kontakt/Wahrnehmungsstörungen, unwillkürliche Bewegungen, Übelkeit, Appetitlosigkeit, Durchfall, Panikattacken, Myalgie/Muskelschmerzen, Agitation, Palpitationen, Tachykardie, Schwindel, übersteigerte Reflexe, Verlust des Kurzzeitgedächtnisses und Hyperthermie. Bei abruptem Absetzen von Benzodiazepinen traten Entzugserscheinungen auf, wie sie in ähnlicher Weise nach Entzug von Barbituraten und Alkohol beobachtet wurden.

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.

Arzneimittelmissbrauch
Lorazepam hat Potenzial missbräuchlich verwendet zu werden, vor allem von Patienten mit einer bekannten Vorgeschichte von Alkohol- und Arzneimittelmissbrauch.
Arzneimittelmissbrauch ist ein bekanntes Risiko von Benzodiazepinen, und Patienten sollten entsprechend überwacht werden, wenn sie Lorazepam erhalten. Benzodiazepine können entwendet werden.
Es liegen Berichte über Todesfälle im Zusammenhang mit einer Überdosierung vor, wenn Benzodiazepine zusammen mit anderen ZNS-dämpfenden Mitteln, einschließlich Opioiden, anderen

Benzodiazepinen, Alkohol und/oder illegalen Substanzen, missbraucht werden. Diese Risiken sollten bei der Verschreibung oder Abgabe von Lorazepam berücksichtigt werden. Um diese Risiken zu verringern, sollte die niedrigste wirksame Dosis verwendet werden, und die Patienten sollten über die ordnungsgemäße Lagerung und Entsorgung nicht verwendeter Arzneimittel aufgeklärt werden, um eine Entwendung (z. B. durch Freunde und Verwandte) zu verhindern.

Dieses Arzneimittel enthält Lactose
Eine Tablette enthält 67,65 mg Lactose-Monohydrat. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht anwenden.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Werden Temesta-Tabletten 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 Benzodiazepinen wie Lorazepam reduzieren.

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 verwendet 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.

Neugeborene, deren Mütter Benzodiazepine gegen Ende der Schwangerschaft erhielten, könnten eine Abhängigkeit entwickelt haben und sind daher dem Risiko des Auftretens von Entzugserscheinungen in der postnatalen Phase ausgesetzt.

Symptome wie 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.

Stillzeit
Lorazepam wurde in Muttermilch nachgewiesen und soll daher nicht von stillenden Frauen genommen 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.

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

Lorazepam hat großen Einfluss 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. 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

Systemorganklasse	**Sehr häufig**	**Häufig**	**Gelegentlich**	**Häufigkeit nicht bekannt**
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems				Thrombozytopenie, Agranulozytose, Panzytopenie
Erkrankungen des Immunsystems				Überempfindlichkeitsreaktionen, anaphylaktische/anaphylaktoide Reaktionen
Endokrine Erkrankungen				ADH-Überproduktion (SIADH)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen				Hyponatriämie

Systemorganklasse	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Häufigkeit nicht bekannt
Psychiatrische Erkrankungen		Verwirrtheit, Depression, Demaskierung einer Depression	Veränderung des Sexualverhaltens, verminderte Orgasmen	Enthemmung, gesteigertes Lebens- und Glücksgefühl, Selbstmordgedanken/-versuch, paradoxe Reaktionen wie Ängstlichkeit, Unruhe, Erregbarkeit, Feindseligkeit, Aggression, Wut, Schlafstörungen/Schlaflosigkeit, sexuelle Erregtheit, Wahnvorstellungen, Arzneimittelmissbrauch, Arzneimittelabhängigkeit
Erkrankungen des Nervensystems*	Sedierung, Schläfrigkeit	Ataxie, Benommenheit		Extrapyramidale Symptome, Zittern, Sprachstörung/verwaschene Sprache, Kopfschmerz, Krämpfe/Anfälle, Amnesie, Bewusstlosigkeit, Aufmerksamkeits-/Konzentrationsstörung, Gleichgewichtsstörung
Augenerkrankungen				Sehstörungen wie Doppelbilder und verschwommenes Sehen
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths				Schwindel
Gefäßerkrankungen				Hypotonie, Senkung des Blutdrucks
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums				Atemdepression+, Atemstillstand (Apnoe), Verschlechterung einer Schlafapnoe, Verschlechterung obstruktiver Lungenerkrankungen
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts			Übelkeit	Verstopfung
Leber- und Gallenerkrankungen				Gelbsucht
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes				Angioödem, allergische Hautreaktionen, Haarausfall
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen		Muskelschwäche		
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse			Impotenz	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am	Müdigkeit	Asthenie		Hypothermie, Arzneimittelentzugssyndrom

Systemorganklasse	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Häufigkeit nicht bekannt
Verabreichungsort				
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.

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

Grundsätzlich sollte immer an die Möglichkeit einer Mehrfachintoxikation, beispielsweise bei Einnahme mehrerer Arzneimittel in suizidaler Absicht, gedacht werden.

Aus der Postmarketing Erfahrung kann gesagt werden, dass Überdosierung von Lorazepam zumeist in Kombination mit Alkohol oder anderen Arzneimitteln auftritt.

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.

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

Der Wert der Hämodialyse bei Intoxikationen mit Lorazepam ist gering, sie kann aber, wenn Mischintoxikationen nicht auszuschließen sind, sinnvoll sein. Lorazepam ist schwer dialysierbar. Lorazepamglukuronid (das inaktive Abbauprodukt) kann in hohem Grad dialysierbar sein.

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 Muskeltonus dämpfende und antikonvulsive Wirkungen.
Lorazepam besitzt eine sehr hohe Rezeptoraffinität zu spezifischen Bindungsstellen im Zentralnervensystem. Diese Benzodiazepinrezeptoren stehen in enger funktioneller Verbindung mit den Rezeptoren des inhibitorischen Neurotransmitters Gamma-Aminobuttersäure (GABA). Nach Bindung an den Benzodiazepinrezeptor verstärkt Lorazepam die hemmende Wirkung der GABA-ergen Übertragung.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption
Nach oraler Gabe wird Lorazepam rasch und nahezu vollständig resorbiert. Bei einer Dosis von 2 mg schwanken die gemessenen durchschnittlichen Resorptionshalbwertszeiten zwischen 10,8 und 40,4 min. Bei einer Einnahme von 2 bzw. 4 mg Lorazepam liegen die Angaben der nach 1 – 2,5 h gemessenen durchschnittlichen Cmax-Werte zwischen 16,9 und 27,6 ng/ml bzw. 51,3 und 58 ng/ml.

Verteilungsvolumen
Das Verteilungsvolumen beträgt ca. 1.3 l/kg. Ungebundenes Lorazepam durchdringt die Blut-Hirn-Schranke mittels passiver Diffusion. Lorazepam ist bei Konzentrationen von 160 ng/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
Hauptmetabolit des Lorazepams, das praktisch vollständig biotransformiert wird, ist das im Tierversuch kaum wirksame Glukuronid.
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.

Elimination
Für die Eliminationshalbwertszeit werden in verschiedenen Studien Werte von 12 – 16 h angegeben. Die für das Glukuronid ermittelte Eliminationshalbwertszeit liegt bei 12,9 – 16,2 h.
Bei einer Einnahme von 3 mg Lorazepam/Tag wurde die Steady-State-Konzentration nach 2 – 3 Tagen erreicht. Die minimale Steady-State-Konzentration betrug im Durchschnitt 25,3 ng/ml, doch wurden sehr starke interindividuelle Unterschiede festgestellt (17,1 – 43,8 ng/ml). Der Vergleich der nach einmaliger Gabe und der in der Auswaschphase gemessenen Halbwertszeit (14,9 h gegen 14,2 h) zeigt, dass Lorazepam seinen Abbau weder hemmt noch induziert. Das Akkumulationsverhältnis (AUC-Wert 8. Tag / AUC-Wert 1. Tag) stellte sich auf 1,88. Nach Einnahme von 2 mg ^{14}C-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 – 4-Fache der mütterlichen Halbwertszeit betragen. Mit Ausnahme dieser ersten Lebenstage zeigt die terminale Eliminationshalbwertszeit keine wesentliche Altersabhängigkeit.

Ältere Patienten
Typischerweise sprechen ältere Patienten auf geringere Benzodiazepin-Dosen an als jüngere Patienten.

Elimination bei eingeschränkter Nierenfunktion
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.

Dialysierbarkeit und Verhalten bei forcierter Diurese, z. B. bei Intoxikationen
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.

Elimination bei eingeschränkter Leberfunktion
Die Resorption und Metabolisierung von Lorazepam wird durch bestehende Lebererkrankungen (Hepatitis, Zirrhose) nicht signifikant verändert. Offenbar ist die Glukuronidierung bei Lebererkrankungen nicht sonderlich beeinträchtigt. Schwere Leberfunktionsstörungen können jedoch zu einer Verlängerung der terminalen Halbwertszeit führen.

Zusammenhang zwischen Konzentration und Wirkung
Der Lorazepamspiegel im Plasma verhält sich proportional zur verabreichten Dosis.
Es gibt keinen Hinweis für die Akkumulation von Lorazepam bei oraler Gabe über einen Zeitraum von bis zu 6 Monaten.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Subchronische und chronische Toxizität
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 50-fache 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

Lactose-Monohydrat
Mikrokristalline Cellulose
Polacrilin-Kalium
Magnesiumstearat

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern.
In der Originalverpackung aufbewahren.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Temesta 1,0 mg - Tabletten sind in Blisterpackungen (PVC/Aluminium Folie) zu 20, 50 und 250 Stück erhältlich.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMER

Z.Nr.: 14.794

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 13. Mai 1971
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 6. Dezember 2016

10. STAND DER INFORMATION

03/2023

REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

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