

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Tolid® 1,0 Tabletten
Tolid® 2,5 Tabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Wirkstoff: Lorazepam

Tolid® 1,0 mg enthält 1,0 mg Lorazepam
Tolid® 2,5 mg enthält 2,5 mg Lorazepam

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Lactose

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Tolid® 1,0 sind weiße, runde Tabletten mit einseitiger Bruchkerbe und Prägung „1“

Tolid® 2,5 sind weiße, runde Tabletten mit einseitiger Bruchkerbe und Prägung „2,5“

Die Tabletten können in gleiche Dosen geteilt werden.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Tolid® wird angewendet bei Erwachsenen (und Kindern ab 6 Jahren nach strenger Indikationsstellung zur Sedierung vor diagnostischen sowie vor und nach operativen Eingriffen)

- Zur symptomatischen Behandlung von akuten und chronischen Angst-, Spannungs- und Erregungszuständen.
- Zur Sedierung vor diagnostischen und vor und nach operativen Eingriffen.

Hinweise:

Nicht alle Angst-, Spannungs- und Erregungszustände bedürfen einer medikamentösen Behandlung, oftmals sind sie Ausdruck körperlicher oder seelischer Erkrankungen und können durch andere Maßnahmen oder gezielte Behandlung der Grunderkrankungen behoben werden.

Der Einsatz von Lorazepam als Schlafmittel erscheint nur dann gerechtfertigt, wenn gleichzeitig Benzodiazepin-Wirkungen am Tag erwünscht sind.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Die Darreichungsform, Dosierung und Dauer der Anwendung müssen an die individuelle Reaktionslage, das Indikationsgebiet und die Schwere der Krankheit angepasst werden. Hierbei gilt der Grundsatz, die Dosis so klein wie möglich und die Therapiedauer so kurz wie möglich zu halten.

Zur Behandlung akuter und chronischer Angst-, Spannungs- und Erregungszustände bei Erwachsenen:

Die Tagesdosis beträgt in der Regel 0,5–2,5 mg verteilt auf 2–3 Einzeldosen oder als abendliche Einmaldosis. Im Einzelfall, speziell im stationären Bereich, kann die Tagesdosis unter Berücksichtigung aller Vorsichtshinweise auf maximal 7,5 mg erhöht werden.

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

Bei älteren und bei geschwächten Personen sowie bei Personen mit hirnorganischen Veränderungen sollte die anfängliche Tagesgesamtosis 1 bis 2 mg Lorazepam nicht überschreiten.

Zur Sedierung vor diagnostischen und operativen Eingriffen:

Bei Erwachsenen: 1–2,5 mg Lorazepam am Vorabend und/ oder 2 bis 4 mg Lorazepam etwa eine bis zwei Stunden vor dem Eingriff.

Kinder und Jugendliche

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

Art der Anwendung

Die Tabletten sind teilbar und werden unzerkaut mit etwas Flüssigkeit eingenommen.

Abends sollte die Einnahme etwa ½ Stunde vor dem Schlafengehen und nicht auf vollen Magen erfolgen, da sonst mit verzögertem Wirkungseintritt und – abhängig von der Schlafdauer – mit verstärkten Nachwirkungen am nächsten Morgen gerechnet werden muss.

Bei akuten Erkrankungen sollte die Anwendung von Lorazepam auf Einzelgaben oder auf wenige Tage beschränkt werden. Bei chronischen Krankheiten richtet sich die Dauer der Anwendung nach dem Verlauf. Nach zweiwöchiger Einnahme sollte vom Arzt bei einer schrittweisen Verringerung der Dosis geklärt werden, ob eine Behandlung mit Lorazepam weiterhin angezeigt ist.

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

4.3 Gegenanzeigen

Lorazepam darf nicht angewendet werden bei Patienten mit:

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff Lorazepam, andere Benzodiazepine oder einen der in Abschnitt 6, genannten sonstigen Bestandteile
- Abhängigkeitsanamnese.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Lorazepam darf nur unter besonderer Vorsicht abgewendet werden bei

- Myasthenia gravis
- spinalen und zerebellaren Ataxien
- bei akuter Vergiftung mit Alkohol oder zentraldämpfenden Pharmaka (z. B. Schlaf- oder Schmerzmittel, Neuroleptika, Antidepressiva und Lithium)

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

Kinder und Jugendliche

Kinder und Jugendliche unter 18 Jahren sollten nicht mit Lorazepam behandelt werden, außer nach strenger Indikationsstellung zur Sedierung vor diagnostischen sowie vor und nach operativen Eingriffen. Für Kinder unter 6 Jahren wird Tolid® 1,0 nicht empfohlen.

Ältere Patienten

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

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

Abhängigkeitsentwicklung

Lorazepam hat ein primäres Abhängigkeitspotential. Bereits bei täglicher Einnahme über wenige Wochen besteht die Gefahr einer psychischen und physischen Abhängigkeitsentwicklung. Dies gilt nicht nur für den missbräuchlichen Gebrauch besonders hoher Dosen, sondern auch für den therapeutischen Dosisbereich. Das Risiko steigt mit der Einnahmedauer und der Dosis und ist höher bei Patienten mit Alkohol- oder Arzneimittelmissbrauch in der Vorgeschichte sowie bei Patienten mit massiven Persönlichkeitsstörungen. Grundsätzlich sollten Benzodiazepine nur für kurze Zeiträume (z. B. 2–4 Wochen) verordnet werden. Eine fortgesetzte Anwendung sollte nur bei zwingender Indikation nach sorgfältiger Abwägung des therapeutischen Nutzens gegen das Risiko von Gewöhnung und Abhängigkeit erfolgen. Eine Langzeitanwendung von Lorazepam wird nicht empfohlen (siehe auch 4.8 „Nebenwirkungen“).

Anaphylaktische/-anaphylaktoide Reaktionen

Unter Anwendung von Benzodiazepinen wurde über schwere anaphylaktische/-anaphylaktoide Reaktionen berichtet. Nach Einnahme der ersten Dosis oder weiterer Dosen von Benzodiazepinen wurden Fälle eines Angioödems mit Beteiligung von Zunge, Glottis oder Larynx berichtet. Bei manchen Patienten kam es unter Einnahme von Benzodiazepinen zu weiteren Symptomen wie Dyspnoe, Zuschwellen des Rachens oder Übelkeit und Erbrechen. Manche Patienten mussten als medizinischer Notfall behandelt werden. Falls ein Angioödem unter Beteiligung von Zunge, Glottis oder Larynx auftritt, kann ein Verschluss der Atemwege auftreten und tödlich verlaufen. Bei Patienten, bei denen unter Behandlung mit einem Benzodiazepin ein Angioödem auftritt, sollte eine erneute Exposition gegenüber dem Arzneimittel unterlassen werden.

Absetzerscheinungen/Entzugssymptome

Insbesondere beim Beenden einer längeren Behandlung kann es zu Entzugssymptomen kommen. Diese können sich in Schlafstörungen, vermehrtem Träumen, Kopfschmerzen, Muskelschmerzen, Angst, Spannungszuständen, innerer Unruhe, Schwit-



zen, Zittern, Stimmungswechsel, Verwirrtheit und Reizbarkeit äußern. In schweren Fällen können außerdem folgende Symptome auftreten: Verwirrheitszustände, Depersonalisation, Derealisation, Überempfindlichkeit gegenüber Licht, Geräuschen und körperlichem Kontakt, Taubheit und Parästhesien in den Extremitäten, Halluzinationen oder epileptische Anfälle.

Auch beim plötzlichen Beenden einer kürzeren Behandlung kann es vorübergehend zu Absetzerscheinungen (Rebound-Phänomenen) kommen, wobei die Symptome, die zu einer Behandlung mit Tolid® 1,0 führten, in verstärkter Form wieder auftreten können. Als Begleitreaktionen sind Stimmungswechsel, Angstzustände und Unruhe möglich.

Da das Risiko von Entzugs- bzw. Absetzphänomenen nach plötzlichem Beenden der Therapie höher ist, wird empfohlen, die Behandlung durch schrittweise Reduktion der Dosis zu beenden.

Es ist angebracht, den Patienten zu Beginn der Therapie über die begrenzte Dauer der Behandlung zu informieren um ihm die allmähliche Verringerung der Dosis genau zu erklären. Darüber hinaus ist es wichtig, dass dem Patienten die Möglichkeit von Rebound-Phänomenen bewusst ist, wodurch die Angst vor solchen Symptomen – falls sie beim Absetzen des Medikaments auftreten sollten – verringert werden kann.

Amnesie

Benzodiazepine können anterograde Amnesien verursachen. Das bedeutet, dass (meist einige Stunden) nach Medikamenteneinnahme unter Umständen Handlungen ausgeführt werden, an die sich der Patient später nicht erinnern kann.

Dieses Risiko steigt mit der Höhe der Dosisierung und kann durch eine ausreichend lange, ununterbrochene Schlafdauer (7–8 Stunden) verringert werden.

Psychische und „paradoxe“ Reaktionen

Bei der Anwendung von Benzodiazepinen kann es, insbesondere bei älteren Patienten oder Kindern, zu psychischen sowie sogenannten „paradoxen“ Reaktionen kommen (siehe Abschnitt 4.8). In solchen Fällen sollte die Behandlung mit diesem Präparat beendet werden.

Vorsichtsmaßnahmen bei Risikogruppen

Benzodiazepine werden nicht zur primären Behandlung von Psychosen empfohlen.

Benzodiazepine sollten nicht zur alleinigen Behandlung von Depressionen oder Angstzuständen, die von Depressionen begleitet sind, angewendet werden. Unter Umständen kann die depressive Symptomatik verstärkt werden, wenn keine geeignete Behandlung der Grunderkrankung mit Antidepressiva erfolgt (Suizidgefahr).

Zu Beginn der Therapie sollte der behandelnde Arzt die individuelle Reaktion des Patienten auf das Arzneimittel kontrollieren, um evtl. relative Überdosierungen möglichst schnell erkennen zu können. Dies gilt insbesondere für Kinder, ältere Patienten

sowie Patienten in reduziertem Allgemeinzustand und Patienten mit hirnorganischen Veränderungen, Kreislauf- und Ateminsuffizienz. Insbesondere bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion ist mit Wirkungsverstärkung und -verlängerung zu rechnen. Es kann zu einer Verschlechterung einer hepatischen Enzephalopathie kommen. Deshalb sollte Lorazepam bei Patienten mit schwerer Leberinsuffizienz und/oder -enzephalopathie mit Vorsicht angewendet werden. Weiterhin sollten Patienten unter Berücksichtigung der spezifischen Lebenssituation (z.B. Berufstätigkeit) genaue Verhaltensanweisungen für den Alltag gegeben werden.

Obwohl Bioverfügbarkeit und Metabolisierung von Lorazepam von Nierenfunktionsstörungen nicht und nur von schweren Leberfunktionsstörungen signifikant beeinflusst werden, ist aufgrund der häufig zu beobachtenden höheren Empfindlichkeit gegenüber den Wirkungen dieser Arzneimittel Vorsicht geboten; ebenso bei älteren Patienten, bei denen das Risiko eines Sturzes erhöht ist.

Obwohl Lorazepam zu den Benzodiazepinen mit mittellanger Halbwertszeit gehört, können besonders bei höherer Dosierung und zu kurzer Schlafdauer, Hang-over-Effekte auftreten. Es sollte deshalb gewährleistet sein, dass eine ausreichende Schlafzeit (etwa 7 bis 8 Stunden) zur Verfügung steht.

Die Tabletten enthalten Lactose. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten Tolid® nicht einnehmen.

Hinweise zum bestimmungsgemäßen Gebrauch von Benzodiazepin-haltigen Präparaten:

Benzodiazepine stellen einen Fortschritt in der Arzitherapie von schweren Angstzuständen und den meisten medikamentös zu behandelnden Schlafstörungen dar. Neben der Prämedikation und der Sedierung bei schweren somatischen Erkrankungen (z.B. Herzinfarkt) sind sie kurzfristig (4–6 Wochen) bei ausgeprägten Angstzuständen, die durch ärztliches Gespräch nicht zu beheben sind, indiziert. Sie sind gegebenenfalls auch indiziert bei Einleitung einer antidepressiven Therapie sowie bei schweren reaktiven Ausnahmezuständen unter situativen Belastungen.

Über das Nutzen-Risiko-Verhältnis einer langfristigen Benzodiazepin-Medikation (über 2 Monate) bei Patienten mit behandlungsbedürftigen chronischen Angstzuständen liegen bislang keine wissenschaftlich anerkannten Erkenntnisse vor.

Risiken sind Beeinträchtigung des Reaktionsvermögens (z.B. Verkehrsgefährdung), paradoxe Reaktionen, Kumulationsneigung bestimmter Stoffe, insbesondere bei älteren Menschen. Neuerdings geben Missbrauch und Abhängigkeit auch bei niedriger Dosierung Anlass zur Besorgnis.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Bei gleichzeitiger Anwendung von Lorazepam mit anderen zentralwirksamen Arzneimitteln (z. B. Neuroleptika, Anxiolytika, Antidepressiva, Hypnotika/Sedativa, Anaesthetika, Betablocker, Analgetika vom Opiatyp, sedierende Antihistaminika, Antiepileptika) sowie Alkohol kann es zu einer wechselseitigen Verstärkung der zentral dämpfenden Effekte kommen.

Die Wirkung von Analgetika und Lachgas kann verstärkt werden.

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

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

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

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

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

Interaktionsstudien bei gesunden Erwachsenen mit Natriumoxybat (Einzeldosis von 2,25 g) und Lorazepam (Einzeldosis von 2 mg) haben keine pharmakokinetischen Wechselwirkungen gezeigt. Bei gleichzeitiger Einnahme von Natriumoxybat (2,25 g) und Lorazepam (2 mg) wurde erhöhte Schläfrigkeit beobachtet. Bei höheren Dosen von Natriumoxybat, bis zu 9 g/Tag, können in Kombination mit höheren Dosen eines Hypnotikums innerhalb des empfohlenen Dosisbereiches pharmakodynamische Interaktionen, verbunden mit Symptomen einer Dämpfung des zentralen Nervensystems und/oder Atemdepression, nicht ausgeschlossen werden.

Bei gleichzeitiger Anwendung von Lorazepam und Levodopa kann es zur Hemmung der Wirkung von Levodopa kommen.

Bei gleichzeitiger Anwendung von Lorazepam und Substanzen, die die Metabolisierung von CYP3A4 beeinflussen, sind Interaktionen möglich.

Da bei Patienten, die unter Dauerbehandlung mit anderen Arzneimitteln stehen, im Einzelfall Art und Umfang von Wechselwirkungen nicht sicher vorhersehbar sind, ist



besonders zu Beginn der Behandlung Vorsicht geboten.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Der behandelnde Arzt sollte Patientinnen auffordern, eine während der Behandlung mit Lorazepam eintretende Schwangerschaft sofort mitzuteilen, um im gegebenen Fall über ein Weiterführen bzw. Beenden der Therapie zu entscheiden.

In der Schwangerschaft soll Lorazepam nicht verordnet werden, da keine ausreichenden therapeutischen Erfahrungen mit Lorazepam vorliegen.

Eine Verordnung von Lorazepam während der Schwangerschaft darf nur in begründeten Ausnahmefällen erfolgen. Da keine ausreichenden Erfahrungen mit Lorazepam in der Geburtshilfe vorliegen, ist auf seine Anwendung in dieser Indikation zu verzichten.

In publizierten Studien wurde angenommen, dass die Anwendung von Benzodiazepinen im ersten Schwangerschaftsdrittel mit einem erhöhten Risiko von Missbildungen assoziiert ist. Fallberichte über Fehlbildungen und geistige Retardierung der pränatal exponierten Kinder nach Überdosierungen und Vergiftungen liegen vor.

Wird Lorazepam gegen Ende der Schwangerschaft oder vor und während der Geburt angewendet, ist mit möglichen Atmungsstörungen beim Neugeborenen zu rechnen, die eine Beatmung erforderlich machen können.

Bei der Einnahme von Benzodiazepinen während der Schwangerschaft über einen längeren Zeitraum oder in hohen Dosen können durch Gewöhnung und Abhängigkeit postnatale Entzugserscheinungen beim Neugeborenen auftreten. Gaben gegen Ende der Schwangerschaft oder unter der Geburt sind wegen dem Auftreten der oben erwähnten Atemdepression sowie weiterer unerwünschter Symptome wie Muskelschwäche, Hypothermie, Hypotonie und Trinkschwäche (sogenanntes „Floppy-infant-Syndrom“) beim Neugeborenen zu vermeiden.

Stillzeit

Da Lorazepam in die Muttermilch übergeht, sollte es nicht während der Schwangerschaft eingenommen werden, es sei denn, dass der für die Frau zu erwartende Nutzen das potentielle Risiko für den Säugling übersteigt. Bei gestillten Neugeborenen, deren Mütter Benzodiazepine einnahmen, traten Sedierung und Saugchwäche auf. Kinder stillender Mütter sollten hinsichtlich pharmakologischer Wirkungen (z. B. Sedierung, Reizbarkeit) überwacht werden.

Bei zwingender Indikation sollte abgestillt werden (s. a. Pkt. 5.2).

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

Dieses Arzneimittel kann auch bei bestimmungsgemäßem Gebrauch das Reaktionsvermögen so weit verändern, dass die Fähigkeit zur aktiven Teilnahme am Straßen-

verkehr oder zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigt wird. Dies gilt in verstärktem Maße im Zusammenwirken mit Alkohol. Daher sollten das Führen von Maschinen oder sonstige gefährvolle Tätigkeiten – zumindest während der ersten Phase der Behandlung – ganz unterbleiben. Die Entscheidung in jedem Einzelfall trifft der behandelnde Arzt unter Berücksichtigung der individuellen Reaktion und der jeweiligen Dosierung.

4.8 Nebenwirkungen

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeiten zugrunde gelegt:

Sehr häufig	(≥ 1/10)
Häufig	(≥ 1/100 bis < 1/10)
Gelegentlich	(≥ 1/1.000 bis < 1/100)
Selten	(≥ 1/10.000 bis < 1/1.000)
Sehr selten	(< 1/10.000)
Nicht bekannt:	Häufigkeit aufgrund der verfügbaren Daten nicht abschätzbar

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Häufigkeit nicht bekannt: Thrombopenie, Agranulozytose, Panzytopenie

Erkrankungen des Kardiovaskulären Systems

Häufigkeit nicht bekannt: Hypotonie, leichter Blutdruckabfall.

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Gelegentlich: Übelkeit.

Häufigkeit nicht bekannt: Verstopfung, Bilirubinanstieg, Gelbsucht, Anstieg der Leber-Transaminasen, Anstieg der alkalischen Phosphatase.

Erkrankungen des Nervensystems

Benzodiazepine bewirken eine dosisabhängige zentralnervöse Dämpfung.

Sehr häufig: Sedierung, Müdigkeit, Benommenheit.

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

Gelegentlich: Änderungen der Libido, Impotenz, verminderter Orgasmus.

Häufigkeit nicht bekannt: Verlängerte Reaktionszeiten, extrapyramidale Symptome, Tremor, Schwindel, Sehstörungen (Diplopie, verschwommenes Sehen), Dysarthrie/ undeutliches Sprechen, Kopfschmerzen, Krampfanfälle/Krämpfe, Amnesie, Enthemmung, Euphorie, Koma, Suizidgedanken/-versuch, eingeschränkte Aufmerksamkeit/Konzentration, Gleichgewichtsstörungen; paradoxe Reaktionen wie z. B. Angst, Erregungszustände, Aufgeregtheit, aggressives Verhalten (Feindseligkeit, Aggression, Wut), Schlafstörungen/Schlaflosigkeit, sexuelle Erregung, Halluzinationen. Beim Auftreten derartiger Reaktionen sollte die Behandlung mit Tolid® beendet werden.

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums

Häufigkeit nicht bekannt: Atemdämpfung (Ausmaß dosisabhängig), Apnoe, Verschlech-

terung einer Schlaf-Apnoe, Verschlechterung einer obstruktiven Lungenerkrankung.

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Häufigkeit nicht bekannt: Allergische Hautreaktionen, Haarausfall.

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Häufig: Muskelschwäche, Mattigkeit.

Häufigkeit nicht bekannt: Sturzgefahr (insbesondere bei älteren Patienten oder wenn Lorazepam nicht nach Vorschrift eingenommen wurde).

Weiterhin traten auf: Überempfindlichkeitsreaktionen, anaphylaktische/-toide Reaktionen, Angioödem, Syndrom der inadäquaten Ausschüttung des antidiuretischen Hormons (SIADH), Hyponatriämie, Hypothermie.

Bereits nach einer Behandlungsdauer von wenigen Tagen mit täglicher Einnahme von Tolid® können nach Absetzen der Therapie, besonders wenn dieses plötzlich erfolgt, Entzugserscheinungen (z. B. Schlafstörungen, vermehrtes Träumen) auftreten. Angst, Spannungszustände sowie Erregung und innere Unruhe können sich verstärkt wieder einstellen (Rebound-Erscheinungen). Weitere Symptome, die nach Absetzen von Benzodiazepinen berichtet wurden, umfassen Kopfschmerzen, Depression, Verwirrtheit, Reizbarkeit, Schwitzen, Dysphorie, Schwindelgefühl, Realitätsverlust, Verhaltensstörungen, übersteigerte Geräuschwahrnehmung, Taubheitsgefühl und Kribbeln in den Gliedmaßen, Überempfindlichkeit gegenüber Licht, Lärm und Berührung, Wahrnehmungsstörungen, unwillkürliche Bewegungen, Übelkeit, Erbrechen, Durchfall, Appetitlosigkeit, Halluzinationen/Delirium, Krampfanfälle/Krämpfe, Zittern, Bauchkrämpfe, Myalgie, Erregungszustände, Palpitationen, Tachykardie, Panikattacken, Schwindel, übersteigerte Reflexe, Verlust des Kurzzeitgedächtnisses und Hyperthermie. Bei chronischer Einnahme von Tolid® bei Epilepsie-Kranken oder bei Einnahme von anderen Arzneimitteln, die die Krampfschwelle herabsetzen (z. B. Antidepressiva), kann das plötzliche Absetzen vermehrt Krampfanfälle auslösen. Die Gefahr von Entzugserscheinungen steigt mit der vorausgegangenen Einnahmedauer und Dosis. Durch eine allmähliche Dosisverringering lassen sich diese Erscheinungen meist vermeiden.

Es gibt Hinweise auf eine Toleranzentwicklung (Dosissteigerung aufgrund von Gewöhnung) gegenüber der sedierenden Wirkung von Benzodiazepinen.

Lorazepam hat ein primäres Abhängigkeitspotential. Bereits bei täglicher Einnahme über wenige Wochen ist die Gefahr einer Abhängigkeitsentwicklung gegeben. Dies gilt nicht nur für den missbräuchlichen Gebrauch besonders hoher Dosen, sondern auch für den therapeutischen Dosisbereich.



Meldung des Verdachts von Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Bei jeder Beurteilung einer Intoxikation sollte an das Vorliegen einer Mehrfach-Intoxikation durch mögliche Einnahme mehrerer Arzneimittel, beispielsweise in suizidaler Absicht, gedacht werden.

a) Symptome einer Überdosierung

Symptome leichter Überdosierung können z.B. Benommenheit, Somnolenz, Ataxie, Dysarthrie, Myalgie und Blutdruckabfall sein.

In Fällen hochgradiger Intoxikation können zentrale Atem- und Kreislaufdepression, Bewußtlosigkeit auftreten (Intensivüberwachung!).

In der Abklingphase der Intoxikation wurden hochgradige Erregungszustände beobachtet.

b) Therapiemaßnahmen bei Überdosierung

Die Behandlung umfasst, falls möglich und angezeigt, induziertes Erbrechen und/oder frühzeitige Magenspülung. Meist kann sich die Behandlung auf eine intensive Überwachung und, wenn erforderlich, eine rein symptomatische Behandlung beschränken.

Neben der Kontrolle von Atmung, Pulsfrequenz, Blutdruck und Körpertemperatur sind bei Hypotension zusätzlich i.v.-Flüssigkeitsersatzmittel sowie unterstützende Maßnahmen und Bereitstellung von Notfallmaßnahmen für evtl. eintretende Atemwegsobstruktionen indiziert.

Obschon in schweren Fällen der spezifische Benzodiazepin-Antagonist Flumazenil als Antidot verwendet werden kann, ist dieser nur eine Komponente einer umfassenden medizinischen Behandlung der Überdosierung. In diesem Zusammenhang können Krampfanfälle auftreten. Lorazepam ist kaum dialysierbar.

Der Wert der Hämodialyse bei Intoxikationen mit Lorazepam ist bisher nicht ausreichend untersucht worden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Anxiolytika, Benzodiazepin (Tranquillizer)

ATC-Code: N05BA06

Lorazepam ist eine psychotrope Substanz aus der Klasse der 1,4-Benzodiazepine mit spannungs-, erregungs- und angstdämpfenden Eigenschaften sowie sedierenden und hypnotischen Effekten. Darüberhinaus

zeigt Lorazepam den Muskeltonus dämpfende 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 und i. m. Gabe wird Lorazepam rasch und nahezu vollständig resorbiert. Bei einer Dosis von 2 (und 4 mg) schwanken die gemessenen durchschnittlichen Resorptionshalbwertszeiten zwischen 10,8 und 40,4 min bei oraler bzw. 12,1 und 40 min nach i. m. Gabe.

Bei einer Einnahme von 2 bzw. 4 mg Lorazepam liegen die Angaben über die nach 1–2,5 h gemessenen durchschnittlichen C_{max}-Werte zwischen 16,9 und 27,6 ng/ml bzw. 51,3–58 ng/ml.

Werden 2 mg Lorazepam i. m., oral oder sublingual gegeben, so stellten sich die für die Bioverfügbarkeit ermittelten Werte, jeweils im Vergleich zur i. v. Gabe, auf 99,9%, 94,1 und 94–98%.

Verteilung

Die Angaben über die Plasmaproteinbindung von Lorazepam, das vornehmlich an Albumin gebunden wird, liegen bei 80,4% – 93,2% und damit etwas über den Werten von 65–70%, die für den Hauptmetaboliten, das Lorazepamglukuronid, ermittelt wurden. Die im Liquor gefundenen Lorazepam- und Konjugatkonzentrationen liegen deutlich niedriger als die gleichzeitigen Plasmakonzentrationen.

Lorazepam und das Lorazepamglukuronid passieren die Plazentaschranke und gelangen in den Kreislauf des Foeten und in das Fruchtwasser. Lorazepam und das Glukuronid werden in kleinen Mengen in die Muttermilch ausgeschieden. Gemessen wurden für Lorazepam ca. 13% der maximalen mütterlichen Serumkonzentration und 20% für das Glukuronid. In den ersten Lebensstagen kann die Eliminationshalbwertszeit das 2–4fache der mütterlichen Halbwertszeit betragen. Mit Ausnahme dieser ersten Lebensstage zeigt die terminale Eliminationshalbwertszeit keine wesentliche Altersabhängigkeit.

Biotransformation

Hauptmetabolit des Lorazepam, das praktisch vollständig biotransformiert wird, ist das im Tierversuch pharmakologisch kaum wirksame Glukuronid. Nach i. m. Gabe von 4 mg Lorazepam kann bereits nach wenigen Minuten die Konzentration des Glukuronids, das mit einer Halbwertszeit von etwa 3,8 h gebildet wird, gemessen werden. Die Konzentration dieses Metaboliten erreicht nach 4 h einen Plateauwert, der über ca. 8 h gehalten wird.

Elimination

Nach i. v. Gabe von 5 mg Lorazepam beträgt die Halbwertszeit für die etwa 15 min dauernde Verteilungsphase ca. 4 min. Für die von der Applikationsart unabhängige 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/d wurde die Steady-state-Konzentration nach 2–3 d 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.d/AUC-Wert 1.d) 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).

Eingeschränkte Nierenfunktion

Bei Niereninsuffizienz sind Resorption, Clearance und Elimination von Lorazepam praktisch unverändert, jedoch ist die Elimination des pharmakodynamisch inaktiven Glukuronids erheblich verlangsamt. Mit zunehmender Nierenfunktionseinschränkung und Kumulation des Lorazepamglukuronids nimmt die biliäre Elimination zu.

Hämodialyse hatte praktisch keinen Einfluss auf die Pharmakokinetik von nichtkonjugiertem Lorazepam, das inaktive Glukuronid wurde jedoch zu einem bedeutenden Teil aus dem Plasma entfernt.

Eingeschränkte Leberfunktion

Die Clearance von Lorazepam wird durch Lebererkrankung (Hepatitis, Zirrhose) nicht signifikant verändert. Schwere Leberfunktionsstörungen können jedoch zu einer Verlängerung der terminalen Halbwertszeit führen.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Pharmakologische Eigenschaften

Lorazepam ist eine psychotrope Substanz aus der Klasse der 1,4-Benzodiazepine mit spannungs-, erregungs- und angstdämpfenden Eigenschaften sowie sedierenden und hypnotischen Effekten. Darüber hinaus zeigt Lorazepam den Muskeltonus dämpfende und antikonvulsive Wirkungen.

Lorazepam besitzt, wie der gegen 3H-Diazepam in menschlichem Hirngewebe gemessene ki-Wert von 2,3 nM zeigt, eine sehr hohe Rezeptoraffinität. Für die in Wasser schwer lösliche Substanz (1:12500) wurden pks-Werte von 1,08 und 11,13 für die Stickstoffatome in 4- und 1-Stellung ermittelt. Im System n-Octanol/Phosphatpuffer (pH 7,4) wurde ein scheinbarer Verteilungskoeffizient von 245 gemessen.

Toxikologische Eigenschaften

a) **Akute Toxizität:**

Die Untersuchungen zur akuten Toxizität bei peroraler Applikation haben keine besondere Empfindlichkeit ergeben (s. Punkt 4.9 Überdosierung).

Die LD₅₀ bei intravenöser, intramuskulärer oder intraperitonealer Applikation lag je nach Tierart zwischen 24 und 70 mg Lorazepam pro kg Körpergewicht.

b) **Subchronische und chronische Toxizität:**

In chronischen Toxizitätsuntersuchungen wurde Lorazepam an Ratten (80 Wochen) und Hunden (12 Monate) bei peroraler Applikation untersucht.

Histopathologische, ophthalmologische und hämatologische Untersuchungen sowie Organfunktionsproben zeigten bei hoher Dosierung nahezu keine oder nur wenig signifikante, biologisch nicht relevante Veränderungen.

c) **Mutagenes und tumorerzeugendes Potential:**

Lorazepam wurde keiner ausführlichen Mutagenitätsprüfung unterzogen. Die bisherigen Tests verliefen negativ.

In Untersuchungen an Ratten und Mäusen wurden nach oraler Gabe von Lorazepam keine Hinweise auf ein tumorerzeugendes Potential gefunden.

d) **Reproduktionstoxizität:**

Lorazepam zeigt in Tierversuchen an Ratte, Maus, Kaninchen keine teratogenen Wirkungen. Die Fertilität der Elterntiere wurde nicht beeinträchtigt.

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

Beim Menschen scheint das Missbildungsrisiko nach Einnahme therapeutischer Dosen von Benzodiazepinen in der Frühschwangerschaft bisher gering zu sein, obwohl einige epidemiologische Studien Anhaltspunkte für ein erhöhtes Risiko hinsichtlich Bildung von Gaumenspalten ergaben.

Fallberichte über Fehlbildungen und geistige Retardierung der pränatal exponierten Kinder nach Überdosierung und Vergiftungen liegen vor.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Mikrokristalline Cellulose, Lactose-Monohydrat, Polacrillin-Kalium, Glyceroldibehentat

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Die Dauer der Haltbarkeit beträgt 3 Jahre. Dieses Arzneimittel soll nach Ablauf des Verfallsdatums nicht mehr angewendet werden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

weiß-opake PVC/PE/PVDC/Al-Bliester

Tolid® 1,0:

Packungen mit 10 Tabletten
Packungen mit 20 Tabletten
Packungen mit 50 Tabletten

Tolid® 2,5:

Packungen mit 10 Tabletten
Packungen mit 20 Tabletten
Packungen mit 50 Tabletten

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

RIEMSER Pharma GmbH
An der Wiek 7
17493 Greifswald – Insel Riems
phone +49 30 338427-0
fax +49 38351 308
e-mail info@RIEMSER.com

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

6957.00.00 [Tolid® 1,0]

6957.01.00 [Tolid® 2,5]

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

05.12.1985/06.07.2006 [Tolid® 1,0]

05.12.1985/06.07.2006 [Tolid® 2,5]

10. STAND DER INFORMATION

September 2016

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Sonstige Hinweise

Empfehlungen des Sachverständigenausschusses der Bundesregierung für den Arzt zur sachgerechten Anwendung von Benzodiazepin-haltigen Arzneimitteln:

Benzodiazepine sind Arzneistoffe, die überwiegend zur vorübergehenden Behandlung schwerer Angstzustände, Schlafstörungen sowie zur Behandlung von Muskelverspannungen und Epilepsien eingesetzt werden. Nach bisherigen Erkenntnissen werden Benzodiazepine zu häufig und über eine zu lange Zeit verordnet, was zu einer Abhängigkeitsentwicklung führen kann. Dieses Risiko steigt mit der Höhe der Dosis und der Dauer der Anwendung an. Neben ihrem Abhängigkeitspotential haben Benzodiazepine weitere unerwünschte Arzneimittelwirkungen, z. B. Beeinträchtigung des Reaktionsvermögens, verstärktes Wiederauftreten der ursprünglichen Symptomatik nach Absetzen der Medikation (Rebound-Schlaf-

losigkeit, Rebound-Angst, delirante Syndrome, Krämpfe), Gedächtnisstörungen sowie neuropsychiatrische Nebenwirkungen. Sie können auch die pharmakokinetischen Eigenschaften anderer Arzneistoffe beeinflussen. Neben der Abhängigkeitsentwicklung gibt auch der Missbrauch von Benzodiazepinen seit längerem Anlass zur Besorgnis. Deshalb sind von den verordnenden Ärzten die folgenden Richtlinien zu beachten, die unter Berücksichtigung von Veröffentlichungen der Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft und der Arbeitsgemeinschaft Neuropsychopharmakologie und Pharmakopsychiatrie formuliert wurden:

1. Sorgfältige Indikationsstellung!
2. Bei Patienten mit einer Abhängigkeitsanamnese ist besondere Vorsicht geboten. In der Regel keine Verschreibung.
3. In der Regel kleinste Packungseinheit verordnen.
4. In möglichst niedriger, aber ausreichender Dosierung verordnen; Dosis möglichst schon in der ersten Behandlungswoche reduzieren bzw. Dosierungsintervall vergrößern.
5. Therapiedauer vor Behandlungsbeginn mit dem Patienten vereinbaren und Behandlungsnotwendigkeit in kurzen Zeitabständen überprüfen. Eine Therapiedauer von länger als zwei Monaten ist wegen des mit der Dauer der Benzodiazepineinnahme steigenden Risikos einer Abhängigkeitsentwicklung nur in begründeten Ausnahmefällen möglich. Es gibt Abhängigkeit auch ohne Dosissteigerung sowie die so genannte „Niedrigdosis-Abhängigkeit“!
6. Innerhalb der Therapiedauer möglichst frühzeitig schrittweise Dosisreduktion (Ausschleiche) bzw. Vergrößerung des Dosierungsintervalls, um Entzugssymptome wie z.B. Unruhe, Angst, Schlafstörungen, delirante Syndrome oder Krampfanfälle zu vermeiden.
7. Aufklärung des Patienten, dass Benzodiazepine keineswegs an Dritte weiterzugeben sind.
8. Verordnungen von Benzodiazepinen sollten vom Arzt stets eigenhändig ausgestellt und dem Patienten persönlich ausgehändigt werden.
9. Beachtung der Fach- und Gebrauchsinformation sowie der einschlägigen wissenschaftlichen Veröffentlichungen.
10. Alle Abhängigkeitsfälle über die jeweiligen Arzneimittelkommissionen der Kammern der Heilberufe dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte zur Kenntnis bringen.