

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Lormetazepam acis® 0,5 mg, Tabletten
 Lormetazepam acis® 1,0 mg, Tabletten
 Lormetazepam acis® 2,0 mg, Tabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Wirkstoff: Lormetazepam

Lormetazepam acis 0,5 mg

Eine Tablette enthält 0,5 mg Lormetazepam.

Lormetazepam acis 1,0 mg

Eine Tablette enthält 1,0 mg Lormetazepam.

Lormetazepam acis 2,0 mg

Eine Tablette enthält 2,0 mg Lormetazepam.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Tabletten

Lormetazepam acis 0,5 mg:

Weiß, runde und bikonvexe Tabletten.

Lormetazepam acis 1,0 mg/2,0 mg:

Weiß, runde und bikonvexe Tabletten mit einer Bruchkerbe auf einer Seite.

Die Tabletten können in gleiche Hälften geteilt werden.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Dieses Arzneimittel ist ein Hypnotikum.

- Kurzzeitbehandlung der Schlaflosigkeit (gekennzeichnet durch erschwertes Einschlafen und häufiges nächtliches Aufwachen). Lormetazepam acis ist nur bei schwerwiegenden Schlafstörungen angezeigt, die den Patienten stark beeinträchtigen oder belasten.
- Als Prämedikation und postoperativ bei chirurgischen und diagnostischen Eingriffen (z. B. in der Anästhesiologie).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Kurzzeitbehandlung der Schlaflosigkeit

Lormetazepam acis 2,0 mg sollte nur dann zur Behandlung von Schlafstörungen zum Einsatz kommen, wenn mit Dosen unter 2 mg keine zufriedenstellende Wirkung erzielt werden konnte.

Für Dosen unter 2 mg stehen auch Präparate geringerer Dosierungsstärke zur Verfügung.

Zu Behandlungsbeginn sollten Erwachsene 1 mg Lormetazepam als Einzeldosis erhalten. Patienten im höheren Lebensalter sollten 0,5 mg Lormetazepam als Einzeldosis erhalten. Im Einzelfall kann die Dosis auf 2 mg bzw. 1 mg verdoppelt werden.

Die Behandlung ist so kurz wie möglich zu halten. In der Regel beträgt die Dauer wenige Tage bis zwei Wochen, die Maximaldauer ist vier Wochen einschließlich einer Ausschleichphase.

Die Dosierung und die Anwendungsdauer müssen an die individuelle Reaktionslage des Patienten und an die Art und Schwere der Krankheit angepasst werden.

In bestimmten Fällen kann eine Verlängerung über den maximalen Behandlungszeitraum hinaus erforderlich werden; in diesem Fall ist die Situation des Patienten erneut zu bewerten (siehe Abschnitt 4.4).

Besondere Patientengruppen

Patienten über 60 Jahre und Patienten mit reduziertem Allgemeinzustand, besonders mit Atem- und Kreislaufinsuffizienz oder hirnorganischen Veränderungen erhalten initial 0,5 mg Lormetazepam, bei unzureichender Wirkung kann eine schrittweise Dosiserhöhung vorgenommen werden.

Bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer chronischer respiratorischer Insuffizienz oder Leberinsuffizienz sollte eine Dosisreduktion in Betracht gezogen werden.

Anästhesiologie

Je nach Alter, Körpergewicht und Allgemeinzustand des Patienten werden in der Regel 2 mg Lormetazepam als Einzeldosis an den Tagen vor dem Eingriff sowie am Vorabend der Operation empfohlen. Am Tag des Eingriffs – bis zu 1 Stunde vor dem Eingriff – erhalten Erwachsene bis zu 2 mg Lormetazepam, je nach sonstiger Begleitmedikation.

Besondere Patientengruppen

Patienten in höherem Lebensalter, mit reduziertem Allgemeinzustand, insbesondere Atem- und Kreislaufinsuffizienz oder hirnorganischen Veränderungen erhalten eine Einzeldosis von bis zu 1 mg Lormetazepam.

Kinder und Jugendliche

Am Tag des Eingriffs – bis zu einer Stunde vor dem Eingriff – erhalten Kinder bis zu 1 mg Lormetazepam je nach sonstiger Begleitmedikation.

Art der Anwendung

Lormetazepam acis wird mit Flüssigkeit kurz vor dem Schlafengehen eingenommen.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, andere Benzodiazepine oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- Myasthenia gravis
- schwere respiratorische Insuffizienz (z. B. schwere chronisch-obstruktive Atemwegserkrankung)
- Schlafapnoe-Syndrom
- akute Intoxikation mit Alkohol, Hypnotika, Analgetika oder Psychopharmaka (Neuroleptika, Antidepressiva, Lithium)
- Alkohol-, Medikamenten-, Drogenabhängigkeit (auch in der Anamnese)

Kinder und Jugendliche unter 18 Jahren sind – abgesehen von der Anwendung vor diagnostischen oder operativen Maßnahmen (Anästhesiologie, Intensivmedizin) – von der Behandlung mit Lormetazepam auszuschließen.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Dauer der Behandlung

Die Behandlung ist so kurz wie möglich zu halten. In der Regel beträgt die Dauer wenige Tage bis zwei Wochen, die Maximaldauer ist vier Wochen einschließlich einer Ausschleichphase.

Der Patient ist bei Beginn der Behandlung darüber zu informieren, dass sie von begrenzter Dauer sein wird. Des Weiteren ist genau zu erläutern, wie die Dosierung schrittweise reduziert werden wird.

In bestimmten Fällen kann eine Verlängerung über den maximalen Behandlungszeitraum hinaus erforderlich werden; vor einer solchen Entscheidung ist jedoch die Situation des Patienten erneut zu bewerten.

Bei längerer Anwendungsdauer (länger als 1 Woche) sollte beim Absetzen von Lormetazepam die Dosis schrittweise reduziert werden. Hierbei ist das vorübergehende Auftreten möglicher Entzugserscheinungen zu berücksichtigen.

Kinder und Jugendliche

Weitere Informationen zu Patienten unter 18 Jahren finden Sie unter 4.2 und 4.3.

Gewöhnung

Nach wiederholter Anwendung über mehrere Wochen kann die sedierende Wirkung von Lormetazepam nachlassen.

Abhängigkeit

Die Einnahme von Lormetazepam und anderen Benzodiazepinen kann zur körperlichen und psychischen Abhängigkeit von diesen Wirkstoffen führen.

Das Risiko der Abhängigkeit steigt mit der Dosis und der Dauer der Behandlung und ist erhöht bei Patienten mit Alkohol-, Drogen- oder Medikamentenmissbrauch in der Anamnese. Bei diesen Patienten ist Lormetazepam kontraindiziert (siehe auch Abschnitt 4.3).

Wenn eine körperliche Abhängigkeit entstanden ist, wird ein plötzlicher Therapieabbruch Entzugserscheinungen hervorrufen. Mögliche Reaktionen sind extreme Angstzustände, Anspannung, Unruhe, Verwirrtheit, Reizbarkeit, Kopfschmerzen und Muskelschmerzen. In schweren Fällen können folgende Symptome auftreten: Derealisation, Depersonalisation, Halluzinationen, Parästhesien in den Gliedmaßen, Überempfindlichkeit gegen Licht, Lärm und Berührung, Hyperakusis, epileptische Anfälle.

Es gibt Hinweise darauf, dass bei Benzodiazepinen mit kurzer Wirkdauer schon innerhalb des Dosierungsintervalls Entzugserscheinungen auftreten können, insbesondere bei hohen Dosen. Bei Lormetazepam ist dies unwahrscheinlich, da seine Eliminationshalbwertszeit rund zehn Stunden beträgt (siehe Abschnitt 5.2).

Jedoch können bei Umstellung auf Lormetazepam nach langer und/oder hochdosierter Einnahme eines Benzodiazepins mit deutlich längerer Wirkdauer Entzugserscheinungen auftreten.

Nach Absetzen des Arzneimittels kann eine Rebound-Schlaflosigkeit auftreten, ein vorübergehendes Syndrom, bei dem dieselben Symptome, die Anlass zu der Behandlung mit einem Benzodiazepin gaben, in verstärkter Form wieder auftreten.

Da das Risiko von Entzugserscheinungen und Rebound-Effekten nach einem plötzlichen Therapieabbruch höher ist, wird empfohlen, die Dosierung zum Therapieende schrittweise zu verringern. Der Patient ist

über die Möglichkeit von Rebound-Effekten aufzuklären, damit er sich möglichst wenig beunruhigt, falls es beim Absetzen von Lormetazepam zu derartigen Symptomen kommt (siehe hierzu auch Abschnitt 4.8).

Der Missbrauch von Benzodiazepinen wurde berichtet.

Amnesie

Lormetazepam kann anterograde Amnesie hervorrufen. Diese tritt in der Regel in den ersten Stunden nach Einnahme des Medikaments auf. Um das Risiko einer anterograden Amnesie zu verringern, ist darauf zu achten, dass der Patient Gelegenheit hat, nach der Einnahme 7–8 Stunden durchzuschlafen (siehe hierzu auch Abschnitt 4.8).

Psychiatrische und „paradoxe“ Reaktionen
Reaktionen wie Unruhe, Erregtheit, Reizbarkeit, Aggressivität, Wahnvorstellungen, Wutanfälle, Alpträume, Halluzinationen, Psychosen, unangepasstes, abnormales Verhalten und andere unerwünschte Verhaltensstörungen sind bei der Anwendung von Benzodiazepinen bekannt. Bei ihrem Auftreten ist die Behandlung abzubrechen.

Die Wahrscheinlichkeit derartiger Reaktionen ist bei Kindern und älteren Menschen sowie bei Patienten mit organischem Hirnsyndrom erhöht.

Lormetazepam wird nicht zur primären Behandlung psychotischer Erkrankungen empfohlen. Schlafstörungen in Verbindung mit Depressionen sind nicht allein mit Lormetazepam zu behandeln.

Vorbestehende Depressionen können während der Behandlung mit Benzodiazepinen wie Lormetazepam demaskiert werden. Bei diesen Patienten kann die Suizidgefahr steigen (siehe hierzu auch Abschnitt 4.8). Lormetazepam sollte bei Patienten mit Depression mit Vorsicht angewendet werden.

Besondere Patientengruppen

Kinder und Jugendliche

Die Anwendung bei Kindern und Jugendlichen ist kontraindiziert, abgesehen von der Anwendung vor diagnostischen oder operativen Maßnahmen (Anästhesiologie, Intensivmedizin) (siehe Abschnitte 4.2 und 4.3).

Ältere Patienten

Die Anwendung von Benzodiazepinen wie Lormetazepam kann in Folge von Nebenwirkungen wie Ataxie, Muskelschwäche, Schwindel, Benommenheit, Schläfrigkeit und Erschöpfung zu einer erhöhten Sturzgefahr führen.

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

Bei älteren Patienten ist die Dosis zu verringern (siehe Abschnitt 4.2).

Patienten mit spinaler und zerebellärer Ataxie

Bei Patienten mit spinaler und zerebellärer Ataxie darf Lormetazepam nur unter besonderer Vorsicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.8).

Patienten mit chronisch respiratorischer Insuffizienz

Auch bei Patienten mit chronisch respiratorischer Insuffizienz ist die Dosis zu reduzie-

ren, da die Gefahr von Atemdepressionen besteht (siehe Abschnitt 4.2 und 4.3).

Patienten mit Leberinsuffizienz

Es sind nur begrenzt pharmakokinetische Daten verfügbar bei Patienten mit einer leichten bis mittelschweren Leberinsuffizienz nach Einmalgabe von Lormetazepam. Die verringerte Plasma-Clearance bei diesen Patienten führte zu einem durchschnittlich 2fachen Anstieg der Maximalkonzentration und der systemischen Exposition (AUC). Es sind jedoch keine pharmakokinetischen Daten aus klinischen Studien nach wiederholter Gabe von Lormetazepam bei dieser Patientenpopulation verfügbar.

Bei Patienten mit schwerer Leberinsuffizienz wird empfohlen, Benzodiazepine nur unter besonderer Vorsicht anzuwenden, da sie Symptome einer Enzephalopathie verstärken können. Es wurde eine erhöhte systemische Exposition bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion beobachtet. Eine Dosisreduktion sollte in Betracht gezogen werden. (siehe Abschnitte 4.2 und 4.3)

Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz

Bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz ist Lormetazepam mit besonderer Vorsicht anzuwenden.

Wichtige Informationen über bestimmte sonstige Bestandteile von Lormetazepam acis

Dieses Arzneimittel enthält Lactose-Monohydrat. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Zentral dämpfende Arzneimittel

Bei Kombination mit Antipsychotika (Neuroleptika), Hypnotika, Anxiolytika/Sedativa, Antidepressiva, opioidhaltigen Schmerzmitteln, Antiepileptika, Anästhetika oder sedierenden H₁-Antihistaminika kann deren zentral dämpfende Wirkung verstärkt werden. Deshalb sollte Lormetazepam in diesem Fall mit Vorsicht eingesetzt werden.

Narkoanalgetika

Es kann zu einer Verstärkung der Euphorie kommen, was zu einem erhöhten Risiko psychischer Abhängigkeit führt.

Alkohol

Die gleichzeitige Einnahme mit Alkohol sollte vermieden werden. Die sedierende Wirkung kann verstärkt werden, wenn das Arzneimittel in Kombination mit Alkohol eingenommen wird.

4-Hydroxybutansäure (Natriumoxybat)

Eine gleichzeitige Einnahme von Natriumoxybat zusammen mit Benzodiazepinen sollte vermieden werden, da Benzodiazepine eine Atemdepression verstärken können.

Muskelrelaxanzien

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

Sonstige Wechselwirkungen

Benzodiazepine haben einen additiven Effekt, wenn sie gleichzeitig mit Alkohol oder anderen zentral-dämpfenden Arzneimitteln genommen werden.

Besondere Vorsicht ist geboten bei Arzneimitteln, die die Atemfunktion dämpfen, wie z. B. die Opiate (Analgetika, Antitussiva, Substitutionsbehandlungen). Hierauf ist besonders bei älteren Patienten zu achten.

Bei gleichzeitiger Gabe von Herzglykosiden kann die Plasmakonzentration der Herzglykoside erhöht werden.

Bei gleichzeitiger Gabe von Beta-Rezeptorblockern kann die Wirkung von Lormetazepam verstärkt werden.

Bei gleichzeitiger Gabe von Methylxanthinen kann die sedierende Wirkung verringert werden.

Bei gleichzeitiger Gabe von östrogenhaltigen Arzneimitteln (z. B. oralen Kontrazeptiva) kann die Benzodiazepin-Plasmakonzentration verringert werden.

Bei gleichzeitiger Gabe von Antibiotika (z. B. Rifampicin) kann die sedierende Wirkung verringert werden.

Daher sollte der behandelnde Arzt vor Beginn der Behandlung abklären, ob entsprechende Dauerbehandlungen bestehen. In solchen Fällen ist, insbesondere zu Beginn der Behandlung, besondere Vorsicht geboten.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

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

Fälle von Fehlbildungen und geistiger Retardierung pränatal exponierter Kinder sind nach Überdosierungen und Vergiftungen mit Benzodiazepinen bekannt geworden. Als Vorsichtsmaßnahme ist während der Schwangerschaft, Entbindung und Stillzeit auf die Einnahme von Lormetazepam zu verzichten.

Frauen im gebärfähigen Alter, denen Lormetazepam acis verschrieben wird, sind aufzufordern, mit ihrem Arzt über die Beendigung der Lormetazepam-Behandlung zu sprechen, sobald sie eine Schwangerschaft planen oder der Verdacht auf eine Schwangerschaft besteht.

Sofern Lormetazepam acis aus zwingenden medizinischen Gründen in der letzten Phase der Schwangerschaft oder während der Wehen und Entbindung gegeben wird, sind aufgrund der pharmakologischen Aktivität des Wirkstoffs Auswirkungen auf das Neugeborene wie Hypothermie, herabgesetzte Muskelspannung, Hypotonie, moderate Atemdepression und Trinkschwäche zu erwarten.

Darüber hinaus können Neugeborene von Müttern, die in der letzten Phase der Schwangerschaft chronisch Lormetazepam oder andere Benzodiazepine eingenommen haben, eine körperliche Abhängigkeit entwickelt haben und einem gewissen Risiko für Entzugerscheinungen in der postnatalen Periode unterliegen.

Stillzeit

Da der Wirkstoff in geringen Mengen in die Muttermilch übertreten kann, ist stillenden Müttern kein Lormetazepam acis zu verabreichen.

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

Lormetazepam beeinträchtigt in erheblichem Maße die Fähigkeit zur aktiven Teilnahme am Straßenverkehr und zum Bedienen von Maschinen, da es Sedierung, Amnesie, Konzentrationsstörungen und Muskelfunktionsstörungen bewirkt. Bei Schlafmangel und je nach individuellem Ansprechen und

Dosierung kann die Reaktionsfähigkeit zusätzlich beeinträchtigt sein. Dies gilt in erhöhtem Maße in Verbindung mit Alkohol.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils
Schläfrigkeit tagsüber, emotionale Störungen, verminderte Wachsamkeit, Verwirrtheit, Müdigkeit, Kopfschmerzen, Schwindel, Muskelschwäche, Ataxie oder Doppeltsehen können – in den meisten Fällen zu Beginn der Behandlung – auftreten und klingen gewöhnlich bei wiederholter Einnahme ab.

Die am häufigsten beobachteten Nebenwirkungen bei Patienten, die Lormetazepam einnehmen, sind Kopfschmerzen, Sedierung und Angstzustände.

Die schwerwiegendsten Nebenwirkungen bei Patienten, die Lormetazepam einnehmen, sind Angioödem, Suizid oder Suizidversuch in Verbindung mit der Demaskierung vorbestehender Depressionen.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

In der untenstehenden Tabelle sind die im Zusammenhang mit Lormetazepam beobachteten Nebenwirkungen dargestellt.

Nebenwirkungen, die im Rahmen klinischer Studien (in 852 Patienten; angewendete Dosis: 0,5 mg bis 3 mg Lormetazepam) beobachtet wurden, sind entsprechend ihrer Häufigkeit kategorisiert. Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Im Rahmen der Post-Marketing-Beobachtung identifizierte Nebenwirkungen, für die die Häufigkeit nicht abgeschätzt werden kann, sind unter „Nicht bekannt“ aufgelistet.

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Abhängigkeit

Die Einnahme von Lormetazepam und anderen Benzodiazepinen kann zur Entwicklung körperlicher und psychischer Abhän-

Systemorganklasse	Sehr häufig (≥ 1/10)	Häufig (≥ 1/100, < 1/10)	Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)
Erkrankungen des Immunsystems		Angioödem*	
Psychiatrische Erkrankungen		Angustzustände Verminderte Libido	Suizid (Demaskierung vorbestehender Depression)* Suizidversuch (Demaskierung vorbestehender Depression)* Akute Psychose§ Halluzination§ Abhängigkeit§ Depression (Demaskierung vorbestehender Depression)§ Wahnvorstellung§ Entzugssymptome (Rebound-Schlaflosigkeit)§ Erregtheit§ Aggressivität§ Reizbarkeit§ Unruhe§ Wut§ Alptraum§ Abnormales Verhalten§ Emotionale Störung
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen	Schwindel§ Benommenheit Sedierung Schläfrigkeit§ Aufmerksamkeitsstörung Amnesie§ Beeinträchtigtes Sehvermögen Sprachstörung Dysgeusie Bradyphrenie	Verwirrheitszustand Bewusstseinstrübung Ataxie§ Muskelschwäche§
Herzerkrankungen		Tachykardie	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		Erbrechen Übelkeit Oberbauchschmerzen Konstipation Mundtrockenheit	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		Pruritus	Urtikaria Hautausschlag
Erkrankungen der Nieren und Harnwege		Miktionsstörungen	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		Asthenie Hyperhidrosis	Müdigkeit§, Sturzgefahr

* Es wurden lebensbedrohliche oder tödliche Fälle berichtet.

§ Siehe Abschnitt 4.4

gigkeit von diesen Wirkstoffen führen. Das Risiko der Abhängigkeit steigt mit der Dosis und der Dauer der Behandlung und ist erhöht bei Patienten mit Alkohol-, Drogen- oder Medikamentenmissbrauch in der Anamnese. Bei diesen Patienten ist Lormetazepam daher nur mit äußerster Vorsicht anzuwenden.

Wenn eine körperliche Abhängigkeit entstanden ist, wird ein plötzlicher Therapieabbruch Entzugserscheinungen hervorrufen. Mögliche Reaktionen sind extreme Angstzustände, Anspannung, Unruhe, Verwirrtheit, Reizbarkeit, Kopfschmerzen und Muskelschmerzen. In schweren Fällen können folgende Symptome auftreten: Derealisation, Depersonalisation, Halluzinationen, Parästhesien in den Gliedmaßen, Überempfindlichkeit gegen Licht, Lärm und Berührung, Hyperakusis und epileptische Anfälle.

Es gibt Hinweise darauf, dass bei Benzodiazepinen mit kurzer Wirkdauer schon innerhalb des Dosierungsintervalls Entzugserscheinungen auftreten können, insbesondere bei hohen Dosen. Bei Lormetazepam ist dies unwahrscheinlich, da seine Eliminationshalbwertszeit rund zehn Stunden beträgt (siehe Abschnitt 5.2).

Weitere Informationen zu Abhängigkeit und Entzugserscheinungen finden Sie im Abschnitt 4.4.

Psychiatrische Erkrankungen

- **Rebound-Schlaflosigkeit:** Bei diesem vorübergehenden Syndrom, das nach Absetzen des Arzneimittels auftreten kann, tritt dieselbe Schlaflosigkeit, die Anlass zu einer Behandlung gab, in verstärkter Form wieder auf.

Da das Risiko von Entzugserscheinungen und Rebound-Effekten nach einem plötzlichen Therapieabbruch höher ist, wird empfohlen, die Dosierung zum Therapieende schrittweise zu verringern, und der Patient ist über die Möglichkeit von Rebound-Effekten aufzuklären, damit er sich möglichst wenig beunruhigt, falls es beim Absetzen von Lormetazepam acis zu derartigen Erscheinungen kommt.

- **Psychiatrische und „paradoxe“ Reaktionen:** Reaktionen wie Unruhe, Erregtheit, Reizbarkeit, Aggressivität, Wahnvorstellungen, Wutanfälle, Alpträume, Halluzinationen, Psychosen, unangepasstes, abnormales Verhalten und andere unerwünschte Verhaltenseffekte sind bei der Anwendung von Lormetazepam bekannt. Bei ihrem Auftreten ist die Behandlung abbrechen.

Die Wahrscheinlichkeit derartiger Reaktionen ist bei Kindern und älteren Menschen sowie bei Patienten mit organischem Hirnsyndrom erhöht.

Lormetazepam wird nicht zur primären Behandlung psychotischer Erkrankungen empfohlen. Schlafstörungen in Verbindung mit Depressionen sind nicht allein mit Lormetazepam zu behandeln. Vorhandene Depressionen können während der Behandlung mit Benzodiazepinen wie Lormetazepam demaskiert werden. Bei diesen Patienten kann die Suizidgefahr steigen. Bei Patienten mit Depressionen ist Lormetazepam daher nur mit äußerster Vorsicht anzuwenden.

Erkrankung des Nervensystems

Amnesie: Lormetazepam kann anterograde Amnesie hervorrufen. Diese tritt in der Regel in den ersten Stunden nach Einnahme des Medikaments auf. Um das Risiko einer anterograden Amnesie, welches mit der Höhe der Dosierung zunimmt, zu verringern, ist deshalb darauf zu achten, dass der Patient Gelegenheit hat, nach der Einnahme 7–8 Stunden durchzuschlafen.

Verschiedene Systemorganklassen

Gelegentlich sind Hautreaktion wie Urtikaria, Pruritus und Exanthem beobachtet worden.

Bei Patienten mit Atemwegsobstruktionen und mit Hirnschädigungen kann eine Atemdepression auftreten.

Bei Patienten mit durch Angstzustände überlagerten Depressionen kann es unter der Behandlung mit Benzodiazepinen, auch wenn diese nicht primär zur Anxiolyse eingesetzt werden, nach Reduzierung der Angst zu einem so starken Hervortreten der depressiven Symptomatik kommen, dass suizidale Tendenzen erkennbar werden, so dass entsprechende Vorsichtsmaßnahmen zu treffen sind.

Die Gefahr des Auftretens von Nebenwirkungen ist bei älteren Patienten größer; bei diesen ist wegen der muskelrelaxierenden Wirkung Vorsicht angezeigt (Sturzgefahr).

Insbesondere bei hohen Dosen und bei Langzeitbehandlung können reversible Störungen, wie verlangsamtes oder undeutliches Sprechen (Artikulationsstörungen), Bewegungs- und Gangunsicherheit und Sehstörungen (Doppelbilder) auftreten.

Weiterhin besteht die Möglichkeit des Auftretens sogenannter paradoxer Reaktionen, wie erhöhte Aggressivität, akute Erregungszustände, Angst, Suizidalität, Ein- und Durchschlafstörungen. Beim Auftreten derartiger Reaktionen sollte die Behandlung mit Lormetazepam beendet werden.

Plötzliches Absetzen nach längerer täglicher Einnahme von Benzodiazepinen kann zu Schlafstörungen und vermehrtem Träumen führen. Angst, Spannungszustände sowie Erregung und innere Unruhe können sich verstärkt wieder einstellen. Die Symptomatik kann sich in Zittern und Schwitzen äußern und sich u. U. bis zu bedrohlichen körperlichen (Krampfanfälle) und seelischen Reaktionen wie symptomatischen Psychosen (z. B. Entzugsdelir) steigern.

Lormetazepam besitzt, wie andere Benzodiazepine, ein primäres Abhängigkeitspotential. Dies gilt nicht nur für die missbräuchliche Anwendung besonders hoher Dosen, sondern auch für den therapeutischen Dosisbereich.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-

Georg-Kiesinger Allee 3, D-53175 Bonn, Website: <http://www.bfarm.de> anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Wie bei anderen Benzodiazepinen ist eine Überdosierung Lormetazepam in der Regel nicht lebensbedrohlich, es sei denn, sie war kombiniert mit weiteren zentral dämpfenden Wirkstoffen (einschließlich Alkohol).

Wie in allen Fällen von Überdosierung eines Arzneimittels ist zu berücksichtigen, dass möglicherweise mehrere verschiedene Substanzen eingenommen wurden und dass Atemdepressionen sowie in seltenen Fällen ein Koma und äußerst selten auch der Tod eintreten kann. Besondere Aufmerksamkeit muss in der Intensivversorgung der respiratorischen und kardiovaskulären Funktion gewidmet werden.

Symptome

Symptome einer leichten Intoxikation mit Lormetazepam sind Benommenheit, Müdigkeit, ataktische Symptome und Sehstörungen.

Die Einnahme höherer Dosen kann zu Tief Schlaf bis hin zur Bewusstlosigkeit, Atemdepressionen und Hypotonie führen.

Therapie

Patienten mit leichteren Intoxikationssymptomen sind unter Überwachung zu halten, während sie schlafen, bis die Wirkung nachlässt. Nach Einnahme größerer Mengen des Arzneimittels ist binnen einer Stunde das Erbrechen herbeizuführen, wenn der Patient bei Bewusstsein ist, bzw. ist eine Magenspülung unter Kontrolle der Atemwege vorzunehmen, wenn der Patient bewusstlos ist. Wenn die Entleerung des Mageninhalts keinen Vorteil verspricht, ist Aktivkohle zu verabreichen, um die Resorption zu vermindern.

Weiterhin kann der Einsatz von Flumazenil als Antidot sinnvoll sein. Weiterführende Informationen zur sicheren Anwendung von Flumazenil sind in den entsprechenden Fachinformationen der flumazenilhaltigen Arzneimittel zu finden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Hypnotika und Sedativa, Benzodiazepin-Derivate

ATC-Code: N05CD06

Lormetazepam besitzt eine hohe Affinität für spezifische Bindungsstellen im zentralen Nervensystem. Diese Benzodiazepin-Rezeptoren sind funktional eng mit den Rezeptoren für den inhibitorischen Neurotransmitter Gamma-Aminobuttersäure (GABA) verwandt. Als Benzodiazepinrezeptor-Agonist verstärkt Lormetazepam die GABA-erge Inhibition der Aktivität der distalen Neuronen. Pharmakologisch manifest wird dieser Mechanismus in Form einer angstlösenden, krampflösenden, muskelentspannenden und sedierenden Wirkung.

Lormetazepam verkürzt die Einschlafzeit, verringert die Häufigkeit nächtlicher Schlafunterbrechungen und verlängert die Gesamtschlafdauer, ohne dabei eine uner-

wünschte Sedierung zu bewirken oder die Leistungsfähigkeit am Folgetag zu vermindern. Seine angstlösende und muskelentspannende Wirkung lassen sich vor und nach Operationen nutzen.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Lormetazepam wird aus der Lormetazepam-Tablette vollständig resorbiert. Die Resorption erfolgt mit einer Eliminationshalbwertszeit von 0,5–0,9 Stunden. Der maximale Plasmaspiegel von rund 6 ng/ml nach Einnahme von 1 mg Lormetazepam wird nach etwa 1,5 Stunden erreicht. Nach Erreichen der Höchstkonzentration wird der Plasmaspiegel in zwei Phasen mit einer Halbwertszeit von 2–2,5 bzw. 10 Stunden abgebaut. Bei der Resorption und ersten Leberpassage werden ungefähr 20 % der Dosis präsystemisch inaktiviert, sodass die absolute Bioverfügbarkeit rund 80 % der Dosis entspricht.

Lormetazepam wird weitgehend an Serumalbumin gebunden. Unabhängig von der Konzentration liegen stets 8,6 % der insgesamt im Plasma vorhandenen Menge als freie Fraktionen vor. Die metabolische Clearance-Rate beträgt 3,6 ml/min/kg. Lormetazepam wird nahezu ausschließlich auf dem Wege der Glukuronidierung metabolisiert. Das Lormetazepam-Glukuronid bindet nicht an den Benzodiazepin-Rezeptor. Es ist der Hauptmetabolit des Wirkstoffs und der einzige, der im Plasma vorkommt. Die Ausscheidung erfolgt fast vollständig mit dem Urin. Weniger als 6 % der Dosis wird als N-demethyliertes Lormetazepam-Glukuronid vorgefunden, und zwar ausschließlich im Urin. Die Exkretionsrate umfasst eine Phase, für die eine Eliminationshalbwertszeit von 13,6 Stunden kalkuliert wird. Im Urin werden 86 % der Dosis ausgeschieden. Die renale Clearance des Lormetazepam-Glukuronids beträgt rund 0,65 ml/min/kg.

Die Pharmakokinetik von Lormetazepam ist im Bereich von 1–3 mg dosislinear. Geschlechtsspezifische Unterschiede in der Pharmakokinetik wurden nicht festgestellt. Bei älteren Probanden bestanden im Vergleich zu Jüngeren geringfügige Unterschiede hinsichtlich einer verlangsamten metabolischen Clearance, längeren Halbwertszeit der terminalen Dispositionphase im Plasma sowie einer höheren Gleichgewichts-Plasmakonzentration. Die Elimination des Lormetazepam-Glukuronids aus dem Plasma verläuft bei älteren Menschen erheblich langsamer ($t_{1/2} = 20$ Stunden) als bei jüngeren Probanden ($t_{1/2} = 12$ Stunden).

Die Pharmakokinetik multipler (täglicher) Dosen Lormetazepam ist anhand der Einzeldosis-Parameter zu prognostizieren. Ein Gleichgewichtszustand wird nach spätestens drei Tagen erreicht; die jeweiligen Wirkstoffkonzentrationen im Plasma sind um den Faktor 1,3 bei jungen und 1,6 bei älteren Menschen erhöht.

Auf der Ebene der Proteinbindung sind keine Arzneimittelinteraktionen zu erwarten. Auf der Ebene der Phase-I-Biotransformation ist keine Interaktion mit Cimetidin zu erwarten und zu beobachten.

Durch eine terminale Niereninsuffizienz wird die Pharmakokinetik von Lormetazepam nicht beeinflusst. Der Glukuronid-Metabolit weist unter Dialyse eine Clearance von 20 ml/min auf, die Konzentration inaktiven Glukuronids nimmt mit einer Halbwertszeit von rund 80 Stunden ab, was auf die forcierte biliäre (anstelle der renalen) Ausscheidung zurückzuführen ist.

Die verminderte Plasma-Clearance bei Patienten mit einer bestehenden Leberzirrhose führt nach Gabe einer Einzeldosis von Lormetazepam zu einer durchschnittlich 2-fachen Erhöhung der Maximalkonzentration (C_{max}) und der systemischen Exposition (AUC).

Weder Lormetazepam noch sein Glukuronid durchläuft einen erneuten enterohepatischen Kreislauf.

Plazentagängigkeit und Übergang in die Muttermilch

Lormetazepam passiert die Plazenta und geht in die Muttermilch über.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

In nicht-klinischen Studien wurden Effekte nur nach Expositionen beobachtet, die ausreichend über der maximalen humantherapeutischen Exposition lagen. Die Relevanz für den Menschen wird als gering bewertet.

Studien zur Toxizität nach wiederholter Einnahme ergaben keine Hinweise auf Unverträglichkeitsreaktionen im Zusammenhang mit der therapeutischen Anwendung von Lormetazepam.

In Studien zur Kanzerogenität wurden keine Anzeichen für eine krebserzeugende Wirkung des Präparats festgestellt.

Die Ergebnisse der in-vitro- und in-vivo-Studien zur Genotoxizität deuten nicht auf ein mutagenes Potenzial gegenüber menschlichen Körper- oder Keimzellen hin.

Tierversuche zur Beeinflussung der Fruchtbarkeit, embryonalen Entwicklung, Geburt und Laktation sowie zur Entwicklung und Fortpflanzungsfähigkeit der Nachkommen lassen keine Nebenwirkungen (insbesondere teratogene Wirkungen) beim Menschen erwarten.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Lactose-Monohydrat, Maisstärke, Povidon K30, Magnesiumstearat (Ph.Eur.), Hypromellose.

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

4 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Keine

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Blisterpackungen mit 10 und 20 Tabletten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

7. INHABER DER ZULASSUNG

acis Arzneimittel GmbH
 Lil-Dagover-Ring 7
 82031 Grünwald

Telefon: 089/44 23 246 0
 Telefax: 089/44 23 246 66
 E-Mail: info@acis.de

8. ZULASSUNGSNUMMERN

Lormetazepam acis 0,5 mg: 39856.00.00
 Lormetazepam acis 1,0 mg: 39856.01.00
 Lormetazepam acis 2,0 mg: 39856.02.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

18.11.1997/09.12.2002

10. STAND DER INFORMATION

Dezember 2015

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

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

Benzodiazepine sind Arzneistoffe zur symptomatischen Behandlung vorübergehend medikamentös behandlungsbedürftiger schwerer Angstzustände und Schlafstörungen.

Seit längerem geben Missbrauch und Abhängigkeit Anlass zur Besorgnis. Benzodiazepine werden nach bisherigen Erkenntnissen zu häufig und über eine zu lange Zeit verordnet. Das Risiko einer Abhängigkeitsentwicklung steigt mit der Höhe der Dosis und der Dauer der Anwendung.

Neben ihrem Abhängigkeitspotential beinhalten Benzodiazepine weitere Risiken wie die von Residualeffekten (Beeinträchtigung des Reaktionsvermögens, z.B. Verkehrgefährdung), Absetzphänomenen einschließlich Rebound-Effekten (verstärktes Wiederauftreten der ursprünglichen Symptomatik nach Absetzen der Medikation), Gedächtnisstörungen und anterograde Amnesie, neuropsychiatrischen Nebenwirkungen einschließlich paradoxer Reaktionen, ferner Änderung der Halbwertszeiten bestimmter Stoffe, insbesondere bei älteren Menschen.

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.

Lormetazepam acis®

acis®
Arzneimittel

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. Es gibt Abhängigkeit auch ohne Dosissteigerung sowie die sogenannte „Niedrigdosis-Abhängigkeit“!
6. Nach längerfristiger Anwendung (über eine Woche) schrittweise Dosisreduktion, um Entzugssymptome, wie z.B. Unruhe, Angst, Schlafstörungen, delirante Syndrome oder Krampfanfälle zu vermeiden. Auch leichte Entzugssymptome können zu erneuter Einnahme führen.
7. Aufklärung des Patienten, dass Benzodiazepine keinesfalls an Dritte weiterzugeben sind.
8. Benzodiazepin-Verschreibungen sollten vom Arzt stets eigenhändig ausgefertigt 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.

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt