

1. Bezeichnung der Arzneimittel

Loretam 1,0 mg
Loretam 2,0 mg
Weichkapseln

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Wirkstoff: Lormetazepam
1 Weichkapsel Loretam 1,0 mg enthält 1 mg Lormetazepam.
1 Weichkapsel Loretam 2,0 mg enthält 2 mg Lormetazepam.

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1

3. Darreichungsform

Weichkapseln.
Orangefarbene, ovale Weichkapseln.

4. Klinische Angaben**4.1 Anwendungsgebiete**

- Zur kurzdauernden symptomatischen Behandlung von Schlafstörungen
Hinweis:
Nicht alle Schlafstörungen bedürfen einer medikamentösen Therapie. Oftmals sind sie Ausdruck körperlicher oder seelischer Erkrankungen und können durch andere Maßnahmen oder eine Therapie der Grundkrankheit beeinflusst werden.
- Zur Vor- und Nachbehandlung (Prämedikation und postoperativ) bei operativen oder diagnostischen Eingriffen (z. B. in der Anästhesiologie).

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Die Dosierung und die Anwendungsdauer müssen an die individuelle Reaktionslage des Patienten und an die Art und Schwere der Krankheit angepasst werden. Hierbei gilt der Grundsatz, die Dosis so gering und die Behandlungsdauer so kurz wie möglich zu halten.

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

Dosierungsempfehlung für Loretam 1,0 mg**Bei Schlafstörungen:**

Erwachsene erhalten im Allgemeinen 0,5–1,0 mg Lormetazepam (1 Weichkapsel Loretam 1,0 mg) ca. 30 Minuten vor dem Schlafengehen, bei unzureichender Wirkung bis zu 2 mg Lormetazepam (2 Weichkapseln Loretam 1 mg).

Patienten über 60 Jahre und Patienten mit reduziertem Allgemeinzustand, besonders mit Atem- und Kreislaufinsuffizienz oder hirnorganischen Veränderungen erhalten initial 0,5 mg Lormetazepam. Dies gilt auch für Patienten mit Nieren- und/oder Leberinsuffizienz. Bei unzureichender Wirkung kann eine schrittweise Dosiserhöhung vorgenommen werden.

Bei einer Dosierung von 0,5 mg ist auf niedriger dosierte Präparate auszuweichen.

Zur Prämedikation:

Zur Prämedikation vor diagnostischen und therapeutischen Eingriffen erhalten Erwachsene 1 Stunde vor dem Eingriff eine einmalige Dosis von 1–2 mg (1–2 Weichkapseln Loretam 1,0 mg) Lormetazepam.

Kinder, Jugendliche und Risikopatienten (in höherem Lebensalter, mit reduziertem Allgemeinzustand, insbesondere Atem- und Kreislaufinsuffizienz, hirnorganischen Veränderungen) erhalten eine Einmaldosis von bis zu 1 mg (1 Weichkapsel Loretam 1,0 mg) Lormetazepam.

Dosierungsempfehlung für Loretam 2,0 mg

Die Weichkapseln der Dosierungsstärke 2 mg sollten nur dann zur Behandlung von Ein- und Durchschlafstörungen zum Einsatz kommen, wenn mit Dosen unter 2 mg keine zufriedenstellende Wirkung erzielt werden konnte.

Bei Schlafstörungen:

Erwachsene erhalten im Allgemeinen 0,5–1,0 mg Lormetazepam ca. 30 Minuten vor dem Schlafengehen. Bei unzureichender Wirkung kann die Dosierung auf bis zu 2 mg Lormetazepam (1 Weichkapsel Loretam 2,0 mg) gesteigert werden.

Patienten über 60 Jahre und Patienten mit reduziertem Allgemeinzustand, besonders mit Atem- und Kreislaufinsuffizienz oder hirnorganischen Veränderungen erhalten initial 0,5 mg Lormetazepam. Dies gilt auch für Patienten mit Nieren- und/oder Leberinsuffizienz. Bei unzureichender Wirkung kann eine schrittweise Dosiserhöhung vorgenommen werden. Bei diesem Patientenkreis sollten niedriger dosierte Arzneiformen Verwendung finden.

Zur Prämedikation:

Zur Prämedikation vor diagnostischen und therapeutischen Eingriffen erhalten Erwachsene 1 Stunde vor dem Eingriff eine einmalige Dosis von 1–2 mg Lormetazepam.

Die Anwendung von Weichkapseln mit einer Einzeldosis von 2 mg ist bei geringerer Dosierung nicht möglich; es ist auf entsprechende Präparate mit niedrigeren Einzeldosen auszuweichen (zum Beispiel Loretam 1,0 mg).

Kinder, Jugendliche und Risikopatienten (in höherem Lebensalter, mit reduziertem Allgemeinzustand, insbesondere Atem- und Kreislaufinsuffizienz, hirnorganischen Veränderungen), erhalten eine Einmaldosis von bis zu 1 mg Lormetazepam.

Die Anwendung von Kapseln mit einer Einzeldosis von 2 mg ist unter dieser Indikation nicht möglich.

Die Weichkapsel(n) soll(en) zur Behandlung von Ein- und Durchschlafstörungen kurz (etwa ½ Stunde) vor dem Schlafengehen mit etwas Flüssigkeit eingenommen werden.

Die Anwendungsdauer wird vom Arzt bestimmt und sollte bei akuten Schlafstörungen auf die Einnahme von Einzelgaben oder auf wenige Tage beschränkt werden.

Bei chronischen Schlafstörungen richtet sich die Dauer der Anwendung nach dem Verlauf. Gegebenenfalls muss vom Arzt nach zweiwöchiger täglicher Einnahme durch schrittweise Reduzierung und einem Aus-

lassversuch geklärt werden, ob die Indikation zur weiteren Behandlung mit Loretam 1,0 mg/Loretam 2,0 mg noch gegeben ist. Jedoch ist zu beachten, dass die Behandlungsdauer 4 Wochen nicht überschreiten sollte.

Bei längerer Anwendungsdauer (länger als 1 Woche) sollte beim Absetzen von Loretam 1,0 mg/Loretam 2,0 mg die Dosis schrittweise reduziert werden. Hierbei ist das vorübergehende Auftreten möglicher Absetzphänomene zu berücksichtigen.

4.3 Gegenanzeigen

Loretam 1,0 mg/Loretam 2,0 mg darf nicht angewendet werden bei Patienten mit

- Myasthenia gravis
- schwere respiratorische Insuffizienz (z. B. schwere chronisch-obstruktive Atemwegserkrankung)
- Schlafapnoe-Syndrom
- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, andere Benzodiazepine, Gelborange S (E 110), oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- Abhängigkeitsanamnese (Alkohol, Arzneimittel, Drogen)
- akuten Vergiftungen mit Alkohol, Schlafmitteln, Schmerzmitteln oder Psychopharmaka (Neuroleptika, Antidepressiva, Lithiumsalze)

Kinder und Jugendliche unter 18 Jahren sind – abgesehen von der Anwendung vor diagnostischen oder operativen Maßnahmen (Anästhesiologie, Intensivmedizin) – von der Behandlung mit Loretam 1,0 mg auszuschließen.

Loretam 2,0 mg ist auf Grund seines hohen Wirkstoffgehaltes für Kinder und Jugendliche unter 18 Jahren bzw. für Patienten über 60 Jahre und Patienten mit reduziertem Allgemeinzustand nicht geeignet.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorichtsmaßnahmen für die Anwendung

Loretam 1,0 mg/Loretam 2,0 mg darf nur unter besonderer Vorsicht angewendet werden bei Patienten mit

- spinalen und zerebellaren Ataxien
- schwerer Leber- oder Niereninsuffizienz

Toleranz

Nach regelmäßiger Anwendung des Arzneimittels über mehrere Wochen kann die Wirksamkeit bezüglich der Schlafwirkung nachlassen.

Abhängigkeit

Eine Behandlung mit Benzodiazepinen kann zu physischer und psychischer Abhängigkeit führen. Das Abhängigkeitsrisiko steigt mit der Dosis und der Dauer der Anwendung; dieses Risiko ist auch bei Patienten mit Drogen- oder Alkoholmissbrauch in der Anamnese und bei Patienten mit starken Persönlichkeitsstörungen erhöht. Bei Patienten mit Abhängigkeitsanamnese ist Loretam kontraindiziert.

Sobald eine physische Abhängigkeit besteht, kann ein abruptes Absetzen zu Entzugssymptomen wie Kopfschmerzen, Muskelschmerzen, ausgeprägter Angst, Stress, Depressionen, Schlaflosigkeit, Ruhelosigkeit, Irritation und Verwirrtheit, Schwitzen, Rebound-Syndrom, Dysphorie, Unwohlsein,

Gefühl von Unwirklichkeit, Depersonalisation, Hyperakusis, Kribbeln und Krämpfen in Beinen und Armen, Lichtempfindlichkeit, Veränderungen in der Wahrnehmung von Geräuschen und Körperkontakt, unbeabsichtigten Bewegungen, Übelkeit, Erbrechen, Durchfall, Appetitlosigkeit, Halluzinationen/Delirium, Krampfneigung, Zittern, abdominalen Spasmen, Myalgie, Agitation, Tachykardie, Panikattacken, Schwindel, Hyperreflexie, kurzfristigem Gedächtnisverlust und Hypothermie führen. Krampfneigungen/-anfälle können bei Patienten mit Konvulsionsvorgeschichte oder Patienten, die Arzneimittel, die die Krampfschwelle erniedrigen, oder Antidepressiva einnehmen, verstärkt werden.

Wiederkehr der Schlaflosigkeit und Angst
Nach Absetzen der Behandlung können Symptome, die zu einer Behandlung mit Benzodiazepinen führten, in verstärkter Form wieder auftreten. Weitere mögliche Reaktionen sind Stimmungsschwankungen, Angst oder Schlafstörungen und Unruhe. Da das Risiko von Rebound-Phänomen nach plötzlicher Unterbrechung der Behandlung größer ist, wird empfohlen die Dosis schrittweise zu verringern.

Behandlungsdauer

Die Dauer der Behandlung sollte so kurz wie möglich sein (siehe Abschnitt 4.2 Dosierung) und einschließlich des Ausschleichens 4 Wochen nicht überschreiten. Bei längerer Anwendungsdauer (länger als 1 Woche) sollte beim Absetzen von Loretam die Dosis schrittweise reduziert werden. Dosierung und Behandlungsdauer sollten ganz individuell auf den Patienten abgestimmt werden.

Eine Behandlungsverlängerung erfordert eine Neubewertung der Verfassung des Patienten. Die Patienten sollten über die beschränkte Behandlungsdauer und das ausschleichende Absetzen informiert werden. Ebenso sollte der Patient über mögliche Rebound-Symptome aufgeklärt werden. Bei kurzwirksamen Benzodiazepinen können Entzugssymptome bereits bei therapeutischen Plasmaspiegeln auftreten, besonders wenn hohe Dosierungen zum Einsatz kommen.

Amnesie

Benzodiazepine können anterograde Amnesien verursachen. Diese können einige Stunden nach der Einnahme des Arzneimittels auftreten. Eine ausreichende Schlafdauer von 7–8 Stunden reduziert das Risiko.

Psychiatrische und „paradoxe“ Reaktionen

Während der Behandlung mit Benzodiazepinen, einschließlich Loretam, können frühere depressive Zustände wieder auftreten oder bestehende depressive Zustände sich verschlechtern. Des Weiteren können suizidale Absichten bei depressiven Patienten zum Vorschein kommen. Daher sollte eine geeignete antidepressive Therapie bedacht werden.

Unter Anwendung von Benzodiazepinen kann es zu psychiatrischen und paradoxen Reaktionen kommen, wie z. B. Angst, Erregungen, Feindseligkeiten, Aggressionen, Wutanfällen, Schlafstörungen, Schlaflosigkeit, Alpträumen, Wahnvorstellungen, Psy-

chosen, Halluzinationen, Ruhelosigkeit und unangemessenem Verhalten. In solchen Fällen sollte die Behandlung beendet werden.

Kinder, ältere Patienten und Patienten mit Zerebralsklerose sind anfälliger für solche Reaktionen.

Bestimmte Patientengruppen

Anwendung bei Kindern und Jugendlichen:

Die Anwendung bei Kindern und Jugendlichen ist kontraindiziert, abgesehen von der Anwendung vor diagnostischen oder operativen Maßnahmen (Anästhesiologie, Intensivmedizin (1,0 mg Dosisstärke).

Anwendung bei älteren und geschwächten Patienten:

Ältere und geschwächte Patienten sollten geringere Dosierungen erhalten, da sie empfindlicher auf das Arzneimittel ansprechen. Diese Patienten sollten engmaschig überwacht werden, um die Dosis auf das Ansprechen einzustellen.

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

Anwendung bei Patienten mit Ateminsuffizienz:

Patienten mit leichter bis mäßiger Ateminsuffizienz, wie beispielsweise Patienten mit chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (COPD), sollten auf Grund des Risikos einer Atemdepression eine geringere Dosis erhalten.

Der Einsatz von Benzodiazepinen, einschließlich Loretam, kann zu tödlicher Atemdepression führen.

Anwendung bei Patienten mit Leberinsuffizienz:

Loretam kann wie andere Benzodiazepine eine hepatische Enzephalopathie verschlimmern. Loretam sollte bei Patienten mit schwerer Leberinsuffizienz und/oder Enzephalopathie nur mit Vorsicht angewendet werden.

Benzodiazepine werden für eine Erstbehandlung von psychotischen Erkrankungen nicht empfohlen.

Benzodiazepine sollten nicht zur alleinigen Behandlung von depressiven Angstzuständen zum Einsatz kommen (Suizidrisiko). Benzodiazepine sollten nur mit extremer Vorsicht bei Patienten mit Engwinkelglaukom angewendet werden.

Patienten mit der seltenen, hereditären Fructose-Intoleranz sollten Loretam 1,0 mg/Loretam 2,0 mg nicht einnehmen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Zentral dämpfende Arzneimittel und Alkohol

Bei gleichzeitiger Anwendung anderer zentral dämpfender Arzneimittel (z. B. Neuroleptika, Tranquilizer, Antidepressiva, Hypnotika, narkotischer Analgetika, Anästhetika, Antikonvulsiva und sedierender Antihistaminika) kann es zu einer wechselseitigen Verstärkung der Wirkungen kommen. Dies gilt auch für den gleichzeitigen Alkoholkonsum, durch den die Wirkungen des Prä-

parates in nicht voraussehbarer Weise verändert und verstärkt werden können. Bei Kombination mit Natriumoxybat kann es zu einer verstärkten Atemdepression kommen.

Narkoanalgetika

Narkoanalgetika können Euphorien verstärken, was zu einer psychischen Abhängigkeit führen kann.

Sonstige Wechselwirkungen

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

Bei Patienten, die unter Dauerbehandlung mit anderen Arzneimitteln stehen, die Kreislauf- und Atemfunktionen beeinflussen (z. B. Beta-Rezeptorenblocker, herzwirksame Glykoside, Methylxanthine), sind Art und Umfang von Wechselwirkungen nicht sicher vorhersehbar. Davon betroffen sind auch orale Kontrazeptiva und einige Antibiotika. 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

Fertilität

Zum Einfluss von Loretam 1,0 mg/Loretam 2,0 mg auf die Fertilität liegen keine Daten vor.

Schwangerschaft

Loretam 1,0 mg/Loretam 2,0 mg sollte während der Schwangerschaft nicht angewendet werden. Eine Patientin im reproduktionsfähigen Alter, der Loretam 1,0 mg/Loretam 2,0 mg verschrieben wird, sollte darauf hingewiesen werden, sich unverzüglich mit ihrem Arzt in Verbindung zu setzen, wenn sie schwanger zu werden wünscht oder eine Schwangerschaft vermutet. Es scheint einen Zusammenhang zwischen der Anwendung von Benzodiazepinen während der ersten Schwangerschaftsstadien und einem erhöhten Risiko für angeborene Missbildungen zu geben. Im diesem Fall hat der behandelnde Arzt über ein Weiterführen bzw. Absetzen der Behandlung zu entscheiden.

Werden Benzodiazepine in den letzten Schwangerschaftsstadien oder in hohen Dosen während der Geburt eingenommen, kann sich beim Kind eine körperliche Abhängigkeit mit Entzugssymptomen in der Postpartalphase entwickeln. Wenn Benzodiazepine aus zwingenden Gründen in hohen Dosen während der Spätschwangerschaft oder während der Geburt verabreicht werden, sind Auswirkungen auf das Neugeborene wie Hypoaktivität, Hypotonie, Atemstillstand, Atemdepression, Hypothermie und Trinkschwäche möglich.

Bei chronischer Einnahme von Benzodiazepinen während der Schwangerschaft über mehrere Wochen oder bei Einnahme in den letzten Schwangerschaftsstadien kann sich beim Kind eine körperliche Abhängigkeit mit Entzugssymptomen in der postnatalen Phase entwickeln.

Stillzeit

Da Benzodiazepine in die Muttermilch übergehen, sollte Loretam in der Stillzeit nicht angewendet werden, es sei denn, der tatsächliche Nutzen für die Mutter ist größer als das potenzielle Risiko für das Kind. Wenn wiederholte oder hohe Dosierungen von Loretam 1,0 mg/Loretam 2,0 mg zwingend indiziert sind, ist abzustillen bzw. das Stillen zu unterbrechen. Bei Kindern, deren Mütter mit Benzodiazepinen behandelt wurden, konnten Fälle von sedierten Neugeborenen, mit mangelhaftem Saugreflex beobachtet werden.

Diese neugeborenen Kinder sollten hinsichtlich der zuvor erwähnten pharmakologischen Wirkungen (einschließlich Sedierung und Erregbarkeit) sorgfältig beobachtet werden.

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 Straßenverkehr oder zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigt wird. Dies gilt in verstärktem Maße im Zusammenwirken mit Alkohol.

Daher sollten das Führen von Fahrzeugen, die Bedienung von Maschinen oder sonstige gefährliche Tätigkeiten 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.

Wurde Loretam 1,0 mg/Loretam 2,0 mg zur Vorbereitung eines diagnostischen Eingriffs eingesetzt, sollte sich der Patient danach nur in Begleitung nach Hause begeben und sich nicht aktiv am Straßenverkehr beteiligen.

4.8 Nebenwirkungen**4.8.1 Zusammenfassung des Sicherheitsprofils**

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

Die häufigsten Nebenwirkungen sind Kopfschmerzen, Sedierung und Angstzustände.

Die schwerwiegendsten Nebenwirkungen sind Angioödem, Suizid oder Suizidversuch in Verbindung mit der Demaskierung vorbestehender Depressionen.

4.8.2 Tabellarische Auflistung der 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 auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Siehe Tabelle

4.8.3. Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

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 Dosierung und kann durch eine ausreichende lange, ununterbrochene Schlafdauer (7–8 Stunden) verringert werden.

In Einzelfällen können sich Hautreaktionen (Exantheme) und andere allergische Reaktionen entwickeln.

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

Bei Patienten mit durch Angstzuständen überlagerten Depressionen kann es unter

Systemorganklasse	Nebenwirkungen
Erkrankungen des Immunsystems	Häufig: Angioödem Nicht bekannt: allergische Reaktionen Der Farbstoff Gelborange S (E110) kann allergische Reaktionen hervorrufen.
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Nicht bekannt: unangemessene antidiuretische Hormonsekretion, Hyponatriämie
Psychiatrische Erkrankungen	Häufig: Angstzustände, Libidostörung Nicht bekannt: Suizid, Suizidversuch, Selbstmordgedanken (aufgrund der Demaskierung einer vorbestehenden Depression), Akute Psychose, Halluzination, Abhängigkeit, Depression (Demaskierung vorbestehender Depression), Wahnvorstellung, Entzugssymptome (Rebound-Schlaflosigkeit), Erregtheit, Aggressivität, Reizbarkeit, Unruhe, Wut, Alptraum, Verwirrheitszustände, Entzugsdelirium, Abnormales Verhalten, Emotionale Störung, Psychomotorische Verlangsamung
Erkrankungen des Nervensystems <i>Die Auswirkungen von Benzodiazepinen auf das zentrale Nervensystem (ZNS) sind dosisabhängig. Die dämpfende Wirkung auf das ZNS ist stärker bei hohen Dosen.</i>	Sehr häufig: Kopfschmerzen Häufig: Schwindel, Benommenheit, Sedierung, Schläfrigkeit, Aufmerksamkeitsstörung, Amnesie, Sprachstörung, Dysgeusie, Bradyphrenie Nicht bekannt: Bewusstseinsstörung, Ataxie, Konvulsionen, Tremor, extrapyramidale Störungen
Augenerkrankungen	Häufig: Sehstörungen (einschließlich Doppelsehen und Verschwommensehen) Häufigkeit nicht bekannt: Nystagmus
Herzkrankungen	Häufig: Tachykardie
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums	Sehr selten: Atemdepression, Atemstillstand, verstärktes Schlafapnoe-Syndrom, Verschlechterung einer chronisch obstruktiven Lungenerkrankung (COPD) <i>Die Nebenwirkungen auf das Atmungssystem sind abhängig von der verabreichten Dosis und werden bei höheren Dosierungen verstärkt.</i>
Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes	Häufig: Erbrechen, Übelkeit, Oberbauchschmerzen, Konstipation, Mundtrockenheit
Leber- und Gallenerkrankungen	Sehr selten: Transaminasen erhöht, alkalische Phosphatasen erhöht
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Häufig: Pruritus Sehr selten: allergische Dermatitis Nicht bekannt: Urtikaria, Hautausschlag
Skelettmuskulatur- und Bindegewebserkrankungen	Nicht bekannt: Muskelschwäche, Muskelspasmen
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Häufig: Miktionsstörungen
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Sehr häufig: Ermüdung Häufig: Schwäche, Hyperhidrosis, Unwohlsein Nicht bekannt: Hypothermie, paradoxe Arzneimittelwirkungen
Verletzungen, Vergiftungen und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	Nicht bekannt: Stürze

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

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

Weiterhin besteht die Möglichkeit des Auftretens so genannter paradoxer Reaktionen, wie erhöhte Aggressivität, akute Erregungszustände, Angst, Suizidalität, Muskelspasmen, Ein- und Durchschlafstörungen. Beim Auftreten derartiger Reaktionen sollte die Behandlung mit Loretam 1,0 mg/Loretam 2,0 mg beendet werden.

Plötzliches Absetzen nach längerer täglicher Einnahme von Lormetazepam 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 bis zu bedrohlichen körperlichen (Krampfanfälle) und seelischen Reaktionen, wie symptomatischen Psychosen (z. B. Entzugsdelir) steigern.

Lormetazepam besitzt ein primäres Abhängigkeitspotential. Bereits bei täglicher Einnahme über wenige Wochen ist die Gefahr einer Abhängigkeitsentwicklung gegeben. Dies gilt nicht nur für die missbräuchliche Anwendung besonders hoher Dosen, sondern auch für den therapeutischen Dosisbereich.

Gelborange S (E 110) kann allergische Reaktionen hervorrufen.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

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

4.9 Überdosierung

Wie auch bei anderen Benzodiazepinen ist eine Überdosierung mit Lormetazepam im Allgemeinen nicht lebensbedrohlich, es sei denn, dass es zusammen mit anderen ZNS-wirksamen Substanzen – einschließlich Alkohol – eingenommen wurde (Achtung: Mehrfachintoxikation!).

Symptome der Überdosierung

Überdosierungen mit Benzodiazepinen sind gewöhnlich – in Abhängigkeit von der aufgenommenen Dosis – durch verschiedene Stadien der zentralen Dämpfung gekennzeichnet, die von Somnolenz, geistiger Verwirrung, Lethargie, Sehstörungen und Dys-tonie bis hin zu Ataxie und Dysarthrie, Bewusstlosigkeit, zentraler Atem- und Kreislaufdepression, Koma und in seltenen Fällen zum Tod reichen können.

Behandlung der Überdosierung

Bei der klinischen Behandlung einer Überdosierung, sollte immer bedacht werden, dass möglicherweise mehrere Substanzen eingenommen wurden. Patienten mit leichteren Vergiftungserscheinungen sollten sich unter Beobachtung und Überwachung ihrer Atem- und Kreislauffunktionen ausschlafen. Induziertes Erbrechen wird nicht empfohlen. Durch die Verabreichung von Aktivkohle kann die Resorption begrenzt werden. Eine Magenspülung wird nicht routinemäßig empfohlen, jedoch kann diese in schweren Fällen eine Maßnahme darstellen. In schweren Fällen können weitere Maßnahmen (Kreislaufstabilisierung, Intensivüberwachung) erforderlich werden.

Respiratorische und kardiovaskuläre Funktionen sollten bei der Intensivbetreuung besonders überwacht werden.

Der Nutzen einer Dialyse wurde nicht ermittelt.

Auf Grund der erheblichen Plasma-Eiweiß-Bindung und des großen Verteilungsvolumens dürften forcierte Diurese oder Hämodialyse bei reinen Lormetazepam-Vergiftungen nur von geringem Nutzen sein.

Zur Aufhebung der zentral dämpfenden Wirkung von Benzodiazepinen ist Flumazenil bei Intoxikation mit schweren Atem- und Herzkreislaufproblemen angezeigt. Jedoch sollte durch die Gabe von Flumazenil die Grundversorgung der Atemwege und der Atmung nicht beendet werden. Die standardmäßige Gabe von Flumazenil ist kontraindiziert, da es zu Nebenwirkungen wie Krampfanfällen kommen kann.

Der Benzodiazepin-Antagonist Flumazenil sollte nicht bei Epilepsiepatienten, die mit Benzodiazepinen behandelt wurden, gegeben werden. Benzodiazepin-Antagonismus kann bei diesen Patienten Anfälle hervorrufen. Im Falle von Exzitation sollten Barbiturate nicht angewendet werden.

5. Pharmakologische Eigenschaften

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Hypnotika und Sedativa. Benzodiazepin-Derivat.

ATC-Code: N05CD06

Lormetazepam ist eine psychotrope Substanz aus der Klasse der 1,4-Benzodiazepine mit sedierenden und hypnotischen Wirkungen sowie spannungs-, erregungs- und angstdämpfenden Effekten. Darüber hinaus hat Lormetazepam zentral muskelrelaxierende und antikonvulsive Wirkungen.

Lormetazepam hat eine hohe Affinität zu spezifischen Bindungsstellen im Zentralnervensystem. Diese Bindungsstellen stehen in enger funktioneller Verbindung mit den Rezeptoren des inhibitorischen Neurotrans-

mitters Gamma-Aminobuttersäure (GABA). Nach Bindung an den GABA_A-Rezeptor verstärkt Lormetazepam die GABA-erge Hemmung der Aktivität nachgeschalteter Neurone.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption:

Lormetazepam wird nach oraler Gabe rasch und fast vollständig resorbiert. Die Bioverfügbarkeit beträgt etwa 80 % (Werte von 72–83 %); ca. 20 % der oral verabreichten Dosis unterliegen einem First-Pass-Effekt.

Verteilung:

In therapeutischen Dosen liegt die Plasmaproteinbindung des unveränderten Wirkstoffes bei etwa 85 %. Maximale Plasmakonzentrationen von durchschnittlich $6,3 \pm 1,5$ ng/ml wurden 1–2 Stunden nach oraler Gabe von 1 mg Lormetazepam gemessen. Die Verteilungshalbwertszeit beträgt ungefähr 2 h.

Metabolismus:

Die Biotransformation erfolgt in der Leber durch Glucuronidierung an der C₃-Hydroxyl-Gruppe. Nur ein geringer Teil wird zu dem aktiven Metaboliten Lorazepam demethyliert und sofort durch Glucuronidierung inaktiviert. Da die Demethylierung des Lormetazepam langsam verläuft, ist die Substanz kein Prodrug von Lorazepam. Da keine Phase-I-Reaktionen bei der Verstoffwechselung von Lormetazepam erfolgen, spielt das Cytochrom-P450 System keine Rolle.

Elimination:

Im Urin liegen über 90 % als Lormetazepam-3-O-Glucuronid vor und weniger als 10 % als Lorazepam-Glucuronid. Nach oraler Gabe von 2 mg Lormetazepam wurden weniger als 6 % der Gabe als Lorazepam-Glucuronid im Harn identifiziert. Freies Lormetazepam wurde nicht gefunden. Die Eliminationshalbwertszeit für Lormetazepam und seinen aktiven Metaboliten beträgt durchschnittlich 9 Stunden (8–15 Stunden).

Ältere Patienten

Im Rahmen einer klinischen Vergleichsstudie mit Lormetazepam zeigten ältere Patienten im Vergleich zu jüngeren Probanden einen etwas höheren Steady-state Plasmaspiegel und eine etwas niedrigere metabolische Clearance-Rate. Die terminale Plasmahalbwertszeit des Glucuronids war signifikant länger bei älteren (ca. 20 Stunden) als bei jüngeren Probanden (12–13 Stunden).

Nieren- und Leberfunktionsstörung

Die Inaktivierungs- und Ausscheidungsgeschwindigkeit von Lormetazepam wird bei eingeschränkter Leberfunktion nicht beeinflusst.

Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion bleiben die pharmakokinetischen Eigenschaften von Lormetazepam weitgehend unbeeinflusst, da es im Wesentlichen nur zu einer Kumulation des biologisch inaktiven Lormetazepam-Glucuronids kommt. Im Vergleich zu gesunden Menschen ist die Ausscheidung des Glucuronidmetaboliten bei urämischen Patienten verzögert ($31 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ vs. $0,5 \text{ mL/min/1,73 m}^2$). Eine Hämodialyse hat keine nennenswerte Auswirkung auf die Metabolisierung von Lor-

metazepam, aber sie kann erheblich zur Ausscheidung von inaktiven Glucuronid-metaboliten aus dem Blut beitragen.

Eine Dosisanpassung ist in der Regel nicht erforderlich.

Plazentagängigkeit und Übergang in die Muttermilch:

Lormetazepam passiert die Plazenta und geht in die Muttermilch über.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Nicht-klinische Daten aus Studien zur pharmakologischen Sicherheit, zur Toxizität und zur Genotoxizität, zum kanzerogenen Potenzial, sowie zur Reproduktionstoxizität und zur Entwicklung zeigten kein spezifisches Risiko für den Menschen (siehe auch Abschnitt 4.9 Überdosierung). In Untersuchungen zur chronischen Toxizität an Ratte und Hund ergaben sich keine Hinweise auf substanzspezifische toxische Effekte.

Lormetazepam wurde ausreichend bezüglich mutagener Wirkungen untersucht. Die Langzeituntersuchungen am Tier ergaben keine Hinweise auf ein tumor erzeugendes Potential vom Lormetazepam.

Benzodiazepine passieren die Plazenta. Untersuchungen zu Lormetazepam liegen nicht vor. Tierexperimentelle Studien zur Reproduktionstoxizität von Lormetazepam lieferten keine Anhaltspunkte für teratogene Effekte. Es gibt Hinweise auf Verhaltensstörungen der Nachkommen von Benzodiazepin-exponierten Muttertieren.

6. Pharmazeutische Angaben

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Gelatine, Glycerol, Macrogol 400, Mannitol (Ph. Eur.) – Sorbitol (Ph. Eur.) – Sorbitan – höhere Polyole-Gemisch, Titandioxid (E171), Gelborange S (E110).

6.2 Inkompatibilitäten

Keine bekannt.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Die Dauer der Haltbarkeit beträgt 3 Jahre.

Dieses Arzneimittel soll nach Ablauf des Verfalldatums nicht mehr angewendet werden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 30 °C lagern

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Blisterpackungen aus Aluminium- und PVC/PVDC-Folie.

Loretam 1,0 mg und Loretam 2,0 mg ist in Packungen zu 10 **N1** und 20 Weichkapseln **N2** sowie in Anstaltspackungen zu 200 (10 × 20) Weichkapseln erhältlich.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Keine besonderen Anforderungen

7. Inhaber der Zulassung

MEDA Pharma GmbH & Co. KG
Benzstr. 1
D-61352 Bad Homburg
Tel.: (06172) 888-01
Fax: (06172) 888-2740
Email: medinfo@medapharma.de

8. Zulassungsnummer(n)

Loretam 1,0 mg: 754.01.02
Loretam 2,0 mg: 754.02.02

9. Datum der Erteilung der Zulassung/ Verlängerung der Zulassung

Loretam 1,0 mg: 05.10.1988/03.12.2003
Loretam 2,0 mg: 05.10.1988/03.12.2003

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 (Beeinträchtigungen des Reaktionsvermögens, z.B. Verkehrsgefährdung), Absetz-Phänomenen 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 verordneten 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. 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 Abhängigkeiten 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