

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Noctamid 1 mg comprimidos
Noctamid 2 mg comprimidos
Noctamid 2,5 mg/ml gotas orales en solución

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido de Noctamid 1 mg contiene 1,0 mg de lormetazepam.
Cada comprimido de Noctamid 2 mg contiene 2,0 mg de lormetazepam.
Cada ml (equivalente a 25 gotas) de Noctamid gotas contiene 2,5 mg de lormetazepam.

Excipientes:

Cada comprimido de Noctamid 1 mg contiene 74,0 mg de lactosa monohidrato por comprimido.
Cada comprimido de Noctamid 2 mg contiene 73,0 mg de lactosa monohidrato por comprimido.
Cada ml de Noctamid gotas contiene 80 mg de etanol al 96%.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido

Comprimidos de 1 mg, redondos, de color blanco, ranurados en una cara y el anagrama “CF” inscrito en un hexágono en la otra. El comprimido se puede dividir en dosis iguales.

Comprimidos de 2 mg, redondos, de color blanco, ranurados en una cara y el anagrama “CH” inscrito en un hexágono en la otra. El comprimido se puede dividir en dosis iguales.

Gotas orales en solución
Solución incolora, transparente.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

- Tratamiento de corta duración del insomnio.
- Inducción del sueño en periodos pre y postoperatorios.

Las benzodiazepinas sólo están indicadas para el tratamiento de un trastorno intenso, que limita la actividad del paciente o lo somete a una situación de estrés importante.

4.2. Posología y forma de administración

- Tratamiento de corta duración del insomnio:

La duración del tratamiento debe ser lo más corta posible. En general, varía entre unos pocos días y dos semanas, con un periodo máximo, incluyendo el de reducción gradual de la dosis, de cuatro semanas.

Noctamid 1 mg y 2 mg, comprimidos:

En el caso de pacientes adultos, se recomienda la administración de 1 mg de lormetazepam (un comprimido de Noctamid 1 mg ó 1/2 comprimido de Noctamid 2 mg) en una sola dosis. En los casos de insomnio grave o persistente y siempre según estricto criterio médico, se puede incrementar la dosis a 2 mg de lormetazepam (dos comprimidos de Noctamid 1 mg o un comprimido de Noctamid 2 mg). En el caso de

pacientes de edad avanzada, se recomienda la administración de 0,5 mg de lormetazepam como dosis única.

Los comprimidos se deben tomar con algo de líquido un poco antes de acostarse.

Se debe considerar una reducción de la dosis para pacientes con insuficiencia respiratoria crónica leve o moderada o con insuficiencia hepática.

Población pediátrica

Noctamid no debe utilizarse en niños y adolescentes de menos de 18 años de edad sin una evaluación cuidadosa de la necesidad del tratamiento.

Noctamid gotas:

La posología debe ser la misma que la recomendada para Noctamid comprimidos, teniendo en cuenta que 10 gotas de la solución de Noctamid equivalen a 1 mg de lormetazepam.

La solución de Noctamid gotas se debe tomar con algo de líquido un poco antes de acostarse.

Se debe considerar una reducción de la dosis para pacientes con insuficiencia respiratoria crónica leve o moderada o con insuficiencia hepática.

- Inducción del sueño en periodos pre y postoperatorios:

Las dosis dependerán de la edad, peso y condiciones generales del paciente.

En estos casos, en adultos, se debe emplear una dosis media/día de 2 mg de lormetazepam (de 0,5 a 3 mg de lormetazepam); en niños se recomienda de 0,5 a 1 mg de lormetazepam al día; en ancianos y pacientes con riesgo se recomiendan, generalmente, dosis de 1 mg de lormetazepam al día. Una hora antes de la operación se recomienda la mitad de estas dosis.

Noctamid gotas:

La posología debe ser la misma que la recomendada para Noctamid comprimidos, teniendo en cuenta que 10 gotas de la solución de Noctamid equivalen a 1 mg de lormetazepam.

4.3. Contraindicaciones

Noctamid está contraindicado en aquellos pacientes que presentan:

- Hipersensibilidad a las benzodiazepinas o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- Miastenia gravis.
- Insuficiencia respiratoria grave (por ejemplo, enfermedad pulmonar obstructiva crónica grave);
- Síndrome de apnea de sueño.
- Intoxicación aguda con alcohol, hipnóticos, analgésicos o medicamentos psicotropos (neurolepticos, antidepresivos, litio).

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Duración del tratamiento

La duración del tratamiento deber ser la más corta posible (ver sección 4.2. “Posología y forma de administración”). Por lo general, varía desde unos pocos días hasta 2 semanas, con un periodo máximo de 4 semanas, incluyendo el tiempo necesario para proceder a la retirada gradual de la medicación.

Debe informar al paciente al comienzo del tratamiento de que éste es de duración limitada y explicarle de forma precisa cómo disminuir la dosis progresivamente.

En algunos casos, puede ser necesario prolongar el tratamiento más allá de periodo máximo de tratamiento; en estos casos, no debe prolongarse el tratamiento sin una reevaluación de la situación del paciente.

Para más información sobre el uso en pacientes menores de 18 años, ver sección 4.2. “Posología y forma de administración”.

Tolerancia

Después de un uso continuado durante algunas semanas, puede detectarse un cierto grado de pérdida de eficacia con respecto a los efectos hipnóticos de Noctamid.

Dependencia

El tratamiento con Noctamid y otras benzodiazepinas puede provocar el desarrollo de dependencia física y psíquica. Se han notificado casos de abuso de benzodiazepinas.

El riesgo de dependencia se incrementa con la dosis y duración de tratamiento y es también mayor en pacientes con antecedentes de consumo de drogas de abuso o alcohol. Por lo tanto, Noctamid debe utilizarse con precaución extrema en aquellos pacientes con antecedentes de consumo de drogas o alcohol.

Una vez que se ha desarrollado la dependencia física, la finalización brusca del tratamiento puede acompañarse de síntomas de retirada, tales como ansiedad acusada, tensión, intranquilidad, confusión, irritabilidad, cefaleas y dolores musculares.

En los casos graves, se han descrito los siguientes síntomas: desrealización, despersonalización, alucinaciones, parestesias y calambres en las extremidades, alteración de la sensibilidad a la luz, los sonidos y al contacto físico, hiperacusia y convulsiones epilépticas.

Al utilizar las benzodiazepinas de acción corta en ciertas indicaciones puede suceder que el cuadro de retirada se manifieste con niveles plasmáticos terapéuticos, especialmente si la dosis utilizada era alta.

Es improbable que esto suceda con Noctamid ya que su semivida de eliminación es de aproximadamente 10 horas (ver sección 5.2. “Propiedades farmacocinéticas”).

Sin embargo, el cambio a Noctamid después de la utilización de benzodiazepinas de acción significativamente más larga durante un periodo de tiempo prolongado y/o a dosis altas puede originar la aparición de síntomas de retirada.

Insomnio de rebote y ansiedad

Se ha descrito un síndrome de carácter transitorio tras la retirada del tratamiento, el insomnio de rebote, caracterizado por la reaparición de los síntomas -aunque más acentuados- que dieron lugar a la instauración del mismo.

Ya que la probabilidad de aparición de un fenómeno de retirada/rebote es mayor después de finalizar el tratamiento bruscamente, se recomienda disminuir la dosis de forma gradual hasta su supresión definitiva.

Además es importante que el paciente sea consciente de la posibilidad de aparición de un fenómeno de rebote, lo que disminuirá su ansiedad ante los síntomas que pueden aparecer al suprimir el tratamiento con Noctamid (ver también sección 4.8. “Reacciones adversas”).

Amnesia

Noctamid puede inducir una amnesia anterógrada. Este hecho ocurre más frecuentemente en las primeras horas tras la administración del medicamento por lo que, para disminuir el riesgo asociado, los pacientes deberían asegurarse de que van a poder dormir de forma ininterrumpida durante 7-8 horas (ver también sección 4.8. “Reacciones adversas”).

Reacciones psiquiátricas y paradójicas

Las benzodiazepinas pueden producir reacciones tales como intranquilidad, agitación, irritabilidad, agresividad, delirios, ataques de ira, pesadillas, alucinaciones, psicosis, comportamiento inadecuado y

anormal y otros efectos adversos sobre la conducta. En caso de que esto ocurriera, se deberá suspender el tratamiento.

Estas reacciones son más frecuentes en niños y ancianos, así como en pacientes con síndrome orgánico cerebral.

No se recomienda Noctamid como primer tratamiento de la enfermedad psicótica. No debe utilizarse como único tratamiento de las alteraciones del sueño asociadas a la depresión.

Una depresión pre-existente puede enmascarse durante el tratamiento con benzodiazepinas, incluido Noctamid. En estos pacientes pueden desencadenarse suicidios, por lo que Noctamid debe usarse con precaución en pacientes con depresión (ver también sección 4.8. “Reacciones adversas”).

Grupos especiales de pacientes

- Pacientes pediátricos

En caso de insomnio, Noctamid no debe administrarse en pacientes menores de 18 años sin realizar una evaluación cuidadosa acerca de la necesidad del tratamiento; la duración del tratamiento debe ser la mínima posible (ver sección 4.2. “Posología y forma de administración”).

- Pacientes de edad avanzada

Las benzodiazepinas, incluido Noctamid, pueden asociarse con un mayor riesgo de caída debido a sus reacciones adversas que incluyen ataxia, debilidad muscular, mareo, somnolencia, fatiga; por ello se recomienda tratar con precaución a los pacientes de edad avanzada. Los pacientes de edad avanzada deben recibir una dosis menor (ver sección 4.2. “Posología y forma de administración”).

- Pacientes con ataxia medular o ataxia cerebelosa

Noctamid debe administrarse con precaución a pacientes con ataxia medular o cerebelosa (ver sección 4.8 Reacciones adversas).

- Pacientes con insuficiencia respiratoria crónica

También se recomienda utilizar dosis menores en pacientes con insuficiencia respiratoria crónica por el riesgo asociado de depresión respiratoria (ver secciones 4.2 “Posología y forma de administración” y 4.3. “Contraindicaciones”).

- Pacientes con insuficiencia hepática

En pacientes con insuficiencia hepática se ha observado una elevada exposición sistémica, por lo que deberá considerarse una reducción de la dosis (ver sección 4.2 Posología y forma de administración).

Existen pocos datos farmacocinéticos sobre la administración única de Noctamid en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada. El reducido aclaramiento plasmático en estos pacientes lleva a un aumento medio de 2 veces la concentración plasmática y exposición sistémica (AUC). Sin embargo, no se dispone de datos farmacocinéticos de ensayos clínicos en relación con la administración de dosis repetidas de Noctamid en este tipo de pacientes.

Se recomienda tratar con precaución a los pacientes con insuficiencia hepática grave, ya que las benzodiazepinas pueden provocar encefalopatía.

- Pacientes con insuficiencia renal grave

Noctamid deberá administrarse con precaución a los pacientes con insuficiencia renal grave.

Riesgo por el uso concomitante de opioides

El uso concomitante de lormetazepam y opioides puede provocar sedación, depresión respiratoria, coma y muerte. Debido a estos riesgos, la prescripción concomitante de medicamentos sedantes como las benzodiazepinas o medicamentos relacionados como diazepam con opiáceos, debe reservarse para pacientes para quienes no son posibles otras opciones de tratamiento alternativas. Si se toma la decisión de prescribir diazepam concomitantemente con opiáceos, se debe utilizar la dosis efectiva más baja y la

duración del tratamiento debe ser lo más corta posible (consulte también la recomendación de dosis general en la sección 4.2).

Los pacientes deben ser monitorizados de cerca para detectar signos y síntomas de depresión respiratoria y sedación. A este respecto, se recomienda encarecidamente informar a los pacientes y sus cuidadores (cuando corresponda) de que estén al corriente de estos síntomas (ver sección 4.5).

• Otras advertencias

Excipientes en Noctamid comprimidos

Los comprimidos de Noctamid 1 mg y 2mg, contienen lactosa monohidrato. Los pacientes con intolerancia hereditaria a la galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp o mala absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

Alcohol

Noctamid gotas orales en solución contiene una pequeña cantidad de etanol (alcohol), inferior a 100 mg por ml (1 ml equivale a 25 gotas). Esto puede ser perjudicial para las personas que sufren de alcoholismo. Se debe tener en cuenta en las mujeres embarazadas y en lactancia, niños y en poblaciones de alto riesgo como pacientes con enfermedad hepática o epilepsia.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Cuando se administran con alcohol u otros depresores del SNC, se produce una potenciación del efecto de las benzodiazepinas.

No se recomienda la ingesta de alcohol al mismo tiempo. Se debe tener especial precaución con medicamentos depresores de la función respiratoria como los opioides (analgésicos, antitusivos, tratamientos substitutivos), sobretodo en pacientes de edad avanzada.

Lormetazepam debe administrarse con precaución en combinación con otros depresores del SNC. Se puede producir una potenciación del efecto depresor sobre el SNC al administrar concomitantemente antipsicóticos (neurolépticos), hipnóticos, ansiolíticos/sedantes, algunos antidepresivos, opioides, antiepilépticos, anestésicos y antihistamínicos-H1 sedantes.

En el caso de los analgésicos narcóticos también se puede producir un aumento de la sensación de euforia, lo que puede incrementar la dependencia psíquica.

Se han notificado interacciones entre las benzodiazepinas y otras clases de medicamentos, como por ejemplo, agentes beta-bloqueantes, glucósidos cardíacos, metilxantinas, anticonceptivos orales y varios antibióticos (p.ej., rifampicina). Los pacientes tratados concomitantemente con agentes beta-bloqueantes, glucósidos cardíacos, metilxantinas, anticonceptivos orales y antibióticos deben tratarse con precaución, especialmente al inicio del tratamiento con lormetazepam.

Opioides

El uso concomitante de medicamentos sedantes como las benzodiazepinas o medicamentos relacionados como lormetazepam con opiáceos aumenta el riesgo de sedación, depresión respiratoria, coma y muerte debido al efecto depresor aditivo del SNC. La dosificación y la duración del uso concomitante deben ser limitadas (ver sección 4.4).

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Como precaución general, Noctamid no se debe utilizar durante el embarazo, el parto o la lactancia.

Mujeres que pueden quedarse embarazadas

Si Noctamid se prescribe a una mujer que pudiera quedarse embarazada durante el tratamiento, se le recomendará que a la hora de planificar un embarazo o de detectar que está embarazada, contacte con su médico para proceder a la interrupción del tratamiento.

Embarazo

Si, por estricta exigencia médica, se administra Noctamid durante una fase tardía del embarazo, o durante el parto, es previsible que puedan aparecer efectos sobre el neonato como hipotermia, hipotonía, depresión respiratoria moderada y dificultades en el momento de la lactancia debido a la acción farmacológica del compuesto.

Además, los niños nacidos de madres que toman Noctamid u otras benzodiazepinas de forma crónica durante el último periodo del embarazo pueden desarrollar dependencia física y presentar un síndrome de abstinencia en el periodo postnatal.

Lactancia

Debido a que puede excretarse pequeñas cantidades del medicamento en la leche materna, Noctamid está contraindicado en madres lactantes.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Noctamid afecta de forma importante a la capacidad de conducir o utilizar maquinaria, ya que produce sedación, amnesia, dificultad de concentración y alteraciones de la función muscular. Si la duración del sueño es insuficiente, el estado de alerta puede verse alterado.

4.8. Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Al inicio del tratamiento puede aparecer somnolencia diurna, alteración emocional, desmayo, confusión, fatiga, cefalea, mareo, debilidad muscular, ataxia o visión doble; estas reacciones normalmente desaparecen con la administración repetida.

Las reacciones adversas más frecuentes observadas en los pacientes tratados con Noctamid son cefalea, sedación y ansiedad.

Las reacciones adversas más graves observadas en pacientes tratados con Noctamid son angioedema, suicidio consumado o intento de suicidio asociado a enmascaramiento de una depresión pre-existente.

Tabla de reacciones adversas

En la tabla siguiente se enumeran las reacciones adversas observadas con Noctamid, de acuerdo a la clasificación de órganos. Para describir una reacción determinada y sus sinónimos y trastornos relacionados se ha empleado el término MedDRA más adecuado.

Las reacciones adversas observadas en ensayos clínicos (en 852 pacientes; dosis administrada: de 0,5 mg a 3 mg de lormetazepam) se clasifican según sus frecuencias.

Las reacciones adversas identificadas durante el seguimiento post-comercialización, para las que no pudo estimarse la frecuencia, se enumeran en la columna de frecuencia no conocida.

Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad.

Tabla 1: Reacciones adversas comunicadas en ensayos clínicos o durante el seguimiento post-comercialización en pacientes tratados con Noctamid:

Sistema de clasificación de órganos (MedDRA)	Muy frecuentes ($\geq 1/10$)	Frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)	Frecuencia No conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)
Trastornos del sistema inmunológico		Angioedema*	
Trastornos psiquiátricos		Ansiedad Disminución de la libido	Suicidio consumado (enmascaramiento de una depresión pre-existente)* Intento de suicidio (enmascaramiento de una depresión pre-existente)* Psicosis aguda§ Alucinaciones§ Dependencia Depresión (enmascaramiento de una depresión pre-existente) § Delirio § Síndrome de retirada (insomnio de rebote) § Agitación § Agresividad § Irritabilidad § Intranquilidad § Ataques de ira § Pesadillas § Comportamiento inadecuado § Alteraciones emocionales
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea	Mareo [§] Sedación Somnolencia [§] Trastorno de la atención Amnesia [§] Trastorno visual Trastorno del habla Disgeusia Bradifrenia	Confusión Nivel de consciencia disminuido Ataxia [§] Debilidad muscular [§]
Trastornos cardíacos		Taquicardia	

Trastornos gastrointestinales		Vómitos Náuseas Dolor en el abdomen superior Estreñimiento Sequedad de boca	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Prurito	Urticaria Exantema
Trastornos renales y urinarios		Trastorno de la micción	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		Astenia Hiperhidrosis	Fatiga [§]
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos			Caídas

*) Supone una amenaza para la vida y/o se han notificado casos de muerte

§) Ver sección “Advertencias y precauciones especiales de empleo”

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Dependencia

La administración de Noctamid y otras benzodiazepinas puede inducir al desarrollo de dependencia física y psíquica.

Una vez que se ha desarrollado la dependencia física, la finalización brusca del tratamiento puede acompañarse de síntomas de retirada. Algunos de ellos pueden ser ansiedad acusada, tensión, intranquilidad, confusión, irritabilidad, cefaleas y dolor muscular. En los casos graves, se han descrito los siguientes síntomas: desrealización, despersonalización, alucinaciones, parestesia en las extremidades, intolerancia sensorial a la luz, a los sonidos y al contacto físico, hiperacusia y convulsiones epilépticas.

Para más información sobre el fenómeno de dependencia/retirada, ver sección “Advertencias y precauciones especiales de empleo”.

Trastornos psiquiátricos

Puede aparecer insomnio de rebote al retirar el medicamento (ver 4.4. “Advertencias y precauciones especiales de empleo”).

Reacciones psiquiátricas y paradójicas: Al utilizar Noctamid pueden aparecer reacciones tales como intranquilidad, agitación, irritabilidad, agresividad, delirio, ataques de ira, pesadillas, alucinaciones, psicosis, comportamiento anormal inadecuado y otras alteraciones de la conducta.

La utilización de benzodiazepinas, incluyendo Noctamid, puede enmascarar una depresión preexistente. En estos pacientes pueden desencadenarse suicidios. Noctamid debe usarse con precaución en pacientes con depresión.

Trastornos del sistema nervioso

Amnesia: Noctamid puede inducir una amnesia anterógrada.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de medicamentos de Uso Humano: <https://www.notificaram.es>.

4.9. Sobredosis

Al igual que con otras benzodiazepinas, la sobredosis de Noctamid no representa una amenaza vital a no ser que su administración se combine con otros depresores del sistema nervioso central (incluido alcohol).

En el manejo clínico de la sobredosis de cualquier medicamento, siempre se debe tener en cuenta la posibilidad de que el paciente haya ingerido múltiples productos y de que ocurra una depresión respiratoria, raramente coma, con resultado de muerte muy raramente. Se debe prestar especial atención a las funciones respiratoria y cardiovascular si el paciente requiere cuidados intensivos.

Síntomas

Los síntomas de intoxicación leve por lormetazepam son somnolencia, cansancio, síntomas atáxicos y trastornos de la visión.

La ingesta oral de dosis más altas puede producir desde sueño profundo a inconsciencia, depresión respiratoria e hipotensión.

Tratamiento

Se debe observar a los pacientes con síntomas leves de intoxicación mientras estén durmiendo. En caso de una ingesta oral elevada debe inducirse el vómito antes de una hora si el paciente conserva la consciencia o realizarse un lavado gástrico con conservación de la vía aérea si está inconsciente. Si el vaciado gástrico no aporta ninguna ventaja, deberá administrarse carbón activado para reducir la absorción.

Puede usarse el flumazenilo como antídoto. Para más información relacionada con el uso de flumazenilo consulte la ficha técnica de los productos que contengan flumazenilo.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Derivados de benzodiazepina: Lormetazepam, Código ATC: N05CD06.

Lormetazepam tiene una alta afinidad por lugares de unión específicos del sistema nervioso central. Estos receptores para las benzodiazepinas muestran una estrecha relación funcional con los receptores del neurotransmisor inhibidor ácido gamma amino butírico (GABA). Como agonista de los receptores de las benzodiazepinas, lormetazepam refuerza la inhibición gabaérgica de la actividad de las neuronas distales. Este efecto se manifiesta farmacológicamente en forma de efecto ansiolítico, antiepiléptico, relajante muscular e hipnótico sedante.

Lormetazepam acorta el periodo de latencia del sueño, reduce la frecuencia de los despertares nocturnos y prolonga la duración del sueño. Los efectos ansiolítico y relajante muscular pueden ser de utilidad durante los periodos pre y postoperatorio.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

El lormetazepam es absorbido completamente del comprimido de Noctamid. La absorción se produce con una semivida de 0,5 a 0,9 horas. Después de la administración oral de 1 mg de Noctamid, el nivel

plasmático máximo del fármaco: 6 ng/ml se alcanza en 1,5 horas. Una vez alcanzada la concentración plasmática máxima (C_{max}), se produce un descenso de la misma en dos fases que se caracterizan por unas semividas de 2 a 2,5 horas para la primera fase y de alrededor de 10 horas para la segunda fase.

En el caso de la solución de Noctamid, la velocidad de absorción es algo mayor que la observada con los comprimidos y la mediana del tiempo para alcanzar la concentración plasmática máxima de lormetazepam (T_{max}), es de 0,5 h. Además, se observó en el estudio de biodisponibilidad que la C_{max} es un 40% superior a la C_{max} de los comprimidos aunque el AUC es equivalente. Durante la fase de absorción se produce un fenómeno de primer paso hepático por el que un 20% de la dosis administrada se inactiva presistémicamente. Por lo tanto la biodisponibilidad absoluta es de aproximadamente un 80% de la dosis administrada. En un estudio para evaluar la bioequivalencia de lormetazepam en comprimidos y en solución, realizado en voluntarios sanos a los que se administró una dosis única de 2 mg de lormetazepam por vía oral, no se observaron diferencias en el AUC, mientras que la C_{max} fue un 40% superior.

Lormetazepam se une ampliamente a la albúmina plasmática. Independientemente de la concentración, el 8,6% del nivel plasmático total está presente en forma libre. La tasa de aclaramiento metabólico fue de 3,6 ml/min/kg. Lormetazepam se metaboliza de forma casi exclusiva por glucuronización. El glucurónido de lormetazepam no se une a los receptores de la benzodiazepina, siendo el principal y único metabolito encontrado en el plasma el cual es excretado casi exclusivamente por la orina. En la orina sólo se encontró una concentración menor del 6% de la dosis administrada como forma N–demetilada del glucurónido de lormetazepam. La tasa de excreción se estimó para una fase en la que se calculó una semivida de 13,6 horas. En la orina se recuperó un 86% de la dosis administrada. El aclaramiento renal del glucurónido de lormetazepam fue de aproximadamente 0,65 ml/min/Kg.

La farmacocinética de lormetazepam es lineal con relación a la dosis, dentro del rango de 1 a 3 mg. No se han encontrado diferencias farmacocinéticas de lormetazepam relacionadas con el sexo. En sujetos voluntarios de edad avanzada se encontraron pequeñas diferencias en comparación con los voluntarios jóvenes estudiados, estas diferencias fueron: una tasa de aclaramiento plasmático más baja, una semivida plasmática terminal en la fase de disposición más prolongada y unos niveles plasmáticos del medicamento en estado de equilibrio más elevados. La eliminación plasmática del glucurónido de lormetazepam fue significativamente más lenta en la población de más edad ($t_{1/2} = 20$ horas) en comparación con los sujetos jóvenes ($t_{1/2} = 12$ horas).

No se esperan interacciones fármaco–fármaco en la unión a proteínas. Tampoco se esperaban, ni se hallaron interacciones con la cimetidina en la fase I de la biotransformación.

Se calcula que como máximo, el 0,35% de la dosis diaria de lormetazepam que recibe la madre durante la lactancia puede llegar al recién nacido.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

En estudios de toxicidad tras la administración oral reiterada, no se encontraron hallazgos indicativos de reacciones de intolerancia relacionadas con el uso terapéutico de Noctamid.

En los estudios de tumorigenicidad, no se observó ningún efecto tumorigénico del producto.

Los estudios “in vitro” e “in vivo” sobre los efectos genotóxicos, no indicaron un potencial mutagénico para las células somáticas o germinales en humanos.

Los experimentos realizados en animales para estudiar los efectos sobre la fertilidad, el desarrollo embrionario, el parto, la lactancia, así como sobre el desarrollo y la capacidad reproductora de la descendencia, no mostraron la existencia de efectos indeseables; en particular, no cabe esperar ningún efecto teratogénico en el hombre.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Noctamid 1 mg comprimidos Noctamid 2 mg comprimidos	Noctamid gotas
Lactosa monohidrato Almidón de maíz Povidona 25000 Estearato de magnesio	Aroma de naranja Aroma de limón Aroma de caramelo Glicerol Etanol al 96% Propilenglicol Sacarina de sodio

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Periodo de validez

Noctamid 1 mg y 2 mg comprimidos tiene un periodo de validez de 5 años.
Noctamid gotas tiene un periodo de validez de 3 años

6.4. Precauciones especiales de conservación

Noctamid 1 mg y 2 mg comprimidos no requieren condiciones especiales de conservación.
Noctamid gotas, debe conservarse en lugar fresco y seco.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Noctamid 1 mg se presenta en blisters conteniendo 30 comprimidos.
Noctamid 2 mg se presenta en blisters conteniendo 20 comprimidos.
Noctamid gotas se presenta en frascos de vidrio color topacio con cápsula de seguridad a prueba de niños, conteniendo 20 ml de solución para uso oral.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

TEOFARMA, S.R.L.
Via F. Lli Cervi, 8I-27010- Valle Salimbene (Pavia)
Italia

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Noctamid 1 mg comprimidos: 56.296
Noctamid 2 mg comprimidos: 58.689
Noctamid 2,5 mg/ml gotas orales en solución: 63.332

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Abril de 2008

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Febrero 2022