

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Lormetazepam Tecnigen 1 mg comprimidos EFG
Lormetazepam Tecnigen 2 mg comprimidos EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido de Lormetazepam Tecnigen 1 mg contiene 1 mg de lormetazepam
Cada comprimido de Lormetazepam Tecnigen 2 mg contiene 2 mg de lormetazepam

Excipiente(s) con efecto conocido:

Cada comprimido de Lormetazepam Tecnigen 1 mg contiene 26,6 mg de lactosa.

Cada comprimido de Lormetazepam Tecnigen 2 mg contiene 26,6 mg de lactosa.

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido.

Los comprimidos de Lormetazepam Tecnigen 1 mg son blancos, redondos, biselados, con un diámetro de 7,0 mm, grabados con un “1” en una de sus caras y ranurados en la otra.

El comprimido se puede dividir en dosis iguales.

Los comprimidos de Lormetazepam Tecnigen 2 mg son redondos, blancos, biselados, con un diámetro de 7,0 mm, grabados con un “2” en una de sus caras y ranurados en la otra.

El comprimido se puede dividir en dosis iguales.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Lormetazepam Tecnigen está indicado para el tratamiento de corta duración del insomnio.

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

La duración del tratamiento debe ser lo más corta posible. De forma general, la duración del tratamiento puede variar desde unos pocos días hasta dos semanas, con una duración máxima de cuatro semanas si se incluye la retirada gradual del medicamento.

El tratamiento debe comenzarse con la dosis más baja recomendada. No debe excederse la dosis máxima.

Posología

La dosis para adultos es de 1 mg, de 15 a 30 minutos antes de acostarse. En casos de insomnio grave o persistente, que no respondan a esta pauta, se puede incrementar a 2 mg.

Población pediátrica

Lormetazepam no está indicado en el tratamiento del insomnio en niños y adolescentes.

Insuficiencia renal, insuficiencia hepática, insuficiencia respiratoria crónica de leve a moderada, alteraciones vasculares, ancianos y pacientes debilitados

La recomendación, es reducir la dosis a 0,5 mg.

Para insuficiencia respiratoria grave ver sección 4.3.

Forma de administración

Vía oral.

4.3. Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1
- Miastenia gravis
- Insuficiencia respiratoria grave
- Síndrome de apnea del sueño
- Historial de dependencia (al alcohol, medicamentos, drogas)
- Intoxicación aguda con alcohol, medicamentos para dormir, analgésicos o medicamentos psicótropos (agentes neurolépticos, antidepresivos, sales de litio)

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Riesgo por el uso concomitante con opioides:

El uso concomitante de lormetazepam y opioides puede dar lugar a sedación, depresión respiratoria, coma y muerte. Debido a estos riesgos, la prescripción concomitante de medicamentos sedantes como las benzodiazepinas o, con medicamentos relacionados como lormetazepam con opioides, debe reservarse para pacientes en los que otras opciones de tratamiento no son posibles. Si se decide prescribir lormetazepam concomitantemente con opioides, se debe pautar la dosis mínima efectiva, y la duración del tratamiento debe ser lo más corta posible (ver también la recomendación de dosis general en la sección 4.2).

Los pacientes deben ser supervisados para detectar signos y síntomas de depresión respiratoria y sedación. En este sentido, se recomienda encarecidamente informar a los pacientes y a sus cuidadores (cuando proceda) para que tomen conciencia de estos síntomas (ver sección 4.5).

Debe tenerse precaución en pacientes con:

- Ataxia espinal y cerebelosa.
- Insuficiencia hepática o renal grave

Tolerancia

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

Dependencia y abuso

El tratamiento con benzodiazepinas puede provocar el desarrollo de dependencia física y psíquica. El riesgo de dependencia se incrementa con la dosis y duración de tratamiento, pero la dependencia puede ocurrir también durante el tratamiento a corto plazo con el rango de dosis terapéutica. Especialmente el riesgo está aumentado en pacientes con antecedentes de abuso de drogas o alcohol, y en pacientes con alteraciones importantes de la personalidad. Se debe evitar la suspensión de lormetazepam de un modo brusco y seguirse un proceso de reducción gradual de la dosis.

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

depresión, insomnio, intranquilidad, confusión e irritabilidad, sudoración, efecto rebote, disforia, mareos, alteraciones de la realidad, despersonalización, hiperacusia, hormigueo y calambres en las extremidades, intolerancia a la luz, cambios en la percepción de sonidos y al contacto físico, movimientos involuntarios, náuseas, vómitos, diarrea, pérdida de apetito, alucinaciones/delirios, convulsiones, temblor, espasmos abdominales, mialgia, agitación, palpitaciones, taquicardia, ataques de pánico, vértigo, hipereflexia, pérdida de la memoria reciente e hipertermia. Las convulsiones/crisis pueden ser más frecuentes en pacientes con antecedentes de convulsiones o que estén tomando otros fármacos que disminuyan el umbral de convulsiones tales como antidepresivos.

Lormetazepam puede tener un abuso potencial, especialmente en los pacientes con un historial de abuso de drogas y/o alcohol.

Insomnio de rebote y ansiedad

Se ha descrito un síndrome de carácter transitorio tras la retirada del tratamiento, caracterizado por la reaparición de los síntomas -aunque más acentuados- que dieron lugar a la instauración del mismo. Se puede acompañar por otras reacciones tales como cambios en el humor, ansiedad o trastornos del sueño e intranquilidad. 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.

Duración del tratamiento

La duración del tratamiento debe ser la más corta posible (ver sección 4.2), y no debe exceder las 4 semanas incluyendo el tiempo necesario para proceder a la retirada gradual de la medicación. La dosis y duración del tratamiento deben ser individualizadas para cada paciente.

Nunca debe prolongarse el tratamiento sin una reevaluación de la situación del paciente. Puede ser útil informar al paciente al comienzo del tratamiento de que éste es de duración limitada y explicarle de forma precisa cómo disminuir la dosis progresivamente. 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 la medicación.

Amnesia

Las benzodiazepinas pueden inducir una amnesia anterógrada. Este hecho ocurre más frecuentemente transcurridas varias 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 sección 4.8).

Pacientes con depresión

Depresiones pre-existentes pueden reaparecer o empeorar durante el uso de benzodiazepinas incluyendo el lormetazepam.

El uso de benzodiazepinas puede enmascarar las tendencias suicidas en pacientes depresivos y no deberían de utilizarse sin un adecuado tratamiento antidepresivo.

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 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 personas de edad avanzada. Lormetazepam debe de ser suspendido si aparecen estas reacciones.

Grupos especiales de pacientes

Población pediátrica:

Lormetazepam no está indicado en niños ni adolescentes excepto para la premedicación de medidas diagnósticas o quirúrgicas (anestesiología, cuidados intensivos). En estos casos se recomienda una dosis única de 1 mg.

Uso en personas de edad avanzada y pacientes debilitados:

Las personas de edad avanzada y pacientes debilitados deben recibir una dosis menor dado que son más susceptibles a los efectos del fármaco. La monitorización de estos pacientes debe realizarse frecuentemente, con el fin de ajustar en cada caso la dosis conforme con la respuesta del paciente. Debido al efecto mio-relajante existe riesgo de caídas y consecuentemente fracturas en personas de edad avanzada, especialmente en pacientes que se levantan durante la noche.

Uso en pacientes con insuficiencia respiratoria:

La dosis a utilizar en pacientes con insuficiencia respiratoria leve o moderada deberá ser menor por el riesgo asociado de depresión respiratoria, como por ejemplo en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). Lormetazepam está contraindicado en pacientes con insuficiencia respiratoria grave.

El uso de benzodiazepinas, incluyendo Lormetazepam, puede potencialmente conducir a una depresión respiratoria mortal.

Uso en pacientes con insuficiencia hepática:

Al igual que con todas las benzodiazepinas, el uso de lormetazepam puede empeorar la encefalopatía hepática. Lormetazepam deberá ser usado con precaución en pacientes con insuficiencia hepática grave y/o encefalopatía.

Pérdida o duelo

En los casos de pérdida o duelo, el ajuste psicológico puede ser inhibido por las benzodiazepinas.

Las benzodiazepinas no están recomendadas para el tratamiento de primera línea de la enfermedad psicótica.

Las benzodiazepinas deben utilizarse con precaución extrema en aquellos pacientes con antecedentes de consumo de drogas o alcohol o pacientes con glaucoma de ángulo cerrado.

Excipientes

Este medicamento contiene lactosa:

Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, deficiencia total de lactasa o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento

Este medicamento contiene menos de 23 mg de sodio (1 mmol) por comprimido; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Se puede intensificar sus efectos de forma recíproca al administrar de forma conjunta con medicamentos que tengan un efecto sedante a nivel central (tales como medicamentos neurolépticos, sedantes, antidepresivos, hipnóticos, analgésicos, narcóticos, anestésicos, anticonvulsivantes y medicamentos antihistamínicos sedantes.

Opioides: el uso concomitante con medicamentos sedantes como benzodiazepinas o medicamentos relacionados como lormetazepam con opioides, aumenta el riesgo de sedación, depresión respiratoria,

coma y muerte debido al efecto acumulativo de depresión sobre el SNC. Se debe de limitar la posología y la duración de uso concomitante (ver sección 4.4).

El efecto sedante puede potenciarse cuando se administra el producto en combinación con alcohol, lo que puede afectar a la capacidad de conducir o utilizar maquinaria.

La administración de teofilina o aminofilina puede reducir los efectos sedantes de las benzodiazepinas incluido lormetazepam.

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, especialmente en ancianos.

Las benzodiazepinas en combinación con ácido 4-hidroxi-butanoico (oxibato sódico) puede causar un aumento de la depresión respiratoria.

En pacientes tratados de forma crónica con otros medicamentos que afectan a las funciones circulatoria y respiratoria (tales como agentes beta-bloqueantes, glucósidos cardioactivos, metil-xantinas) el tipo y la extensión de las interacciones no se pueden prever de forma segura. Esto también ocurre con los anticonceptivos orales y algunos antibióticos. Por tanto, antes de iniciar la terapia, el médico necesita conocer si el paciente sigue alguno de estos tratamientos. Si es así, se aconseja tomar las máximas precauciones, en particular cuando se inicia la terapia.

Los efectos de los agentes mio-relajantes pueden verse potenciados especialmente en ancianos y en caso de dosis elevadas (riesgo de caídas).

Los compuestos que inhiben ciertos enzimas hepáticos (particularmente el citocromo P450) pueden potenciar la actividad de las benzodiazepinas. En menor grado, esto también es aplicable a aquellas benzodiazepinas que se metabolizan exclusivamente por conjugación.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Lormetazepam no deberá ser usado durante el embarazo. Si el producto 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 retirada del tratamiento. El uso de benzodiazepinas parece estar relacionado a un posible aumento del riesgo congénito de malformaciones en el primer trimestre de embarazo.

Se ha detectado la presencia de benzodiazepinas y metabolitos glucurónicos en sangre del cordón umbilical de humanos, indicando este hecho el paso de este fármaco a través de la placenta. Si por estricta exigencia médica, se administra el medicamento durante una fase tardía del embarazo, o a altas dosis durante el parto, es previsible que puedan aparecer síntomas de retirada en el neonato como hipoactividad, hipotermia, hipotonía, apnea, depresión respiratoria, problemas en la alimentación y desequilibrio en la respuesta metabólica al stress por frío.

Los niños nacidos de madres que toman benzodiazepinas de forma crónica durante varias semanas del embarazo o durante el último periodo del mismo, pueden desarrollar dependencia física y desencadenar síndrome de abstinencia en el periodo postnatal.

Lactancia

Debido a que las benzodiazepinas se excretan por la leche materna, su uso está contraindicado en madres lactantes, a menos que el beneficio real en la mujer supere el riesgo potencial en el niño.

Se han detectado casos de sedación e incapacidad de mamar en neonatos cuyas madres se encontraban bajo tratamiento con benzodiazepinas. Estos recién nacidos deberán ser vigilados para detectar alguno de los efectos farmacológicos mencionados (incluyendo sedación e irritabilidad).

Fertilidad

No hay datos disponibles en humanos.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Lormetazepam induce el sueño. Puede alterar la capacidad de reacción, dificultar la concentración y producir amnesia, especialmente al inicio del tratamiento o después de un incremento de la dosis. Asimismo, es posible que la somnolencia persista a la mañana siguiente de la administración del medicamento. No se aconseja conducir vehículos ni manejar maquinaria cuya utilización requiera especial atención o concentración, hasta que se compruebe que la capacidad para realizar estas actividades no queda afectada.

4.8. Reacciones adversas

A continuación se describen las reacciones adversas medicamentosas en relación a su frecuencia de aparición, de acuerdo con la clasificación de órganos y del sistema MedDRA:

- Muy frecuentes ($\geq 1/10$)
- Frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)
- Poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$)
- Raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$) 6 de 10

- Muy raras (<1/10.000)
- Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Los efectos adversos notificados más frecuentemente son dolor de cabeza, sedación y ansiedad.

Tabla de Reacciones Adversas (RA) por Clasificación de Órganos y Sistemas (COS) y Frecuencia

COS	Frecuencia	Reacción adversa
Trastornos del sistema inmunológico	Muy raras	Hipersensibilidad
	No conocida	Angiodema
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Muy raras	Síndrome de secreción inadecuada de la hormona antidiurética (SIADH), hiponatremia.
Trastornos psiquiátricos ¹⁾	Frecuentes	Ansiedad, alteraciones de la libido y bradifrenia.
	No conocida	Suicidio completado, intento de suicidio (debido al desenmascaramiento de una depresión pre-existente), psicosis aguda, alucinación, dependencia, abuso de drogas, depresión (desenmascaramiento de una depresión pre-existente), engaño, síndrome de retirada/rebote de insomnio (ver punto 4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo), agitación, agresión, irritabilidad, inquietud, enfado, pesadillas, estado de confusión, delirio, comportamiento anormal, trastorno emocional, retraso psicomotor.
Trastornos del sistema nervioso ²⁾	Muy frecuentes	Dolor de cabeza
	Frecuentes	Mareos, sedación, somnolencia, alteración de la atención, amnesia, disartria (habla pastosa) y disgeusia.
	No conocida	Nivel bajo de conciencia, ataxia, convulsión, temblor, alteraciones extrapiramidales.
Trastornos oculares	Muy raras	Problemas visuales (incluyendo doble visión y visión borrosa).
	No conocida	Nistagmus
Trastornos cardiacos	Frecuentes	Taquicardia

Trastornos vasculares	Muy raras	Hipotensión, disminución de la presión sanguínea.
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos ⁴⁾	Muy raras	Depresión respiratoria, apnea, empeoramiento de la apnea del sueño, empeoramiento de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC).
Trastornos gastrointestinales	Frecuentes	Vómitos, náuseas, dolor abdominal superior, estreñimiento, boca seca.
Trastornos hepatobiliares	Muy raras	Aumento de las transaminasas y aumento de la fosfatasa alcalina en sangre.
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Frecuentes	Prurito
	Muy raras	Dermatitis alérgica
	No conocida	Urticaria, rash
Trastornos músculo esqueléticos y del tejido conjuntivo ⁵⁾	No conocida	Debilidad muscular, calambres musculares.
Trastornos renales y urinarios	Frecuentes	Alteraciones de la micción
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Frecuentes	Astenia, hiperhidrosis, malestar.
	No conocida	Fatiga, hipotermia, reacciones paradójicas ¹⁾

¹⁾ *Reacciones psiquiátricas y paradójicas*: Dichas reacciones pueden ser severas y aparecen más frecuentemente en niños y personas de edad avanzada. En caso de producirse, el medicamento debe ser discontinuado.

²⁾ El efecto de las benzodiazepinas sobre el sistema nervioso central (SNC) es dosis- dependiente, siendo más agudo el efecto depresor sobre el SNC con dosis altas.

³⁾ *Amnesia*: Puede desarrollarse una amnesia anterógrada al utilizar dosis terapéuticas, siendo mayor el riesgo al incrementar la dosis. Los efectos amnésicos pueden asociarse a conductas inadecuadas (ver sección 4.4).

⁴⁾ El efecto sobre el sistema respiratorio depende de la dosis de benzodiazepinas, siendo mayor a dosis mayores del medicamento.

⁵⁾ Debido al efecto mio-relajante existe riesgo de caídas y consecuentemente fracturas en personas de edad avanzada.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar las sospechas de reacciones adversas del 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, Website: www.notificaram.es.

4.9. Sobredosis

Al igual que ocurre con otras benzodiazepinas, la sobredosis generalmente no representa una amenaza vital a no ser que su administración se combine con otros fármacos depresores del sistema nervioso central (SNC) o si se combina con alcohol.

En estudios post autorización se ha observado que los casos de sobredosis con lormetazepam han sido relacionados predominantemente por su combinación con alcohol y/o drogas.

Síntomas de la sobredosis

La sobredosificación con benzodiazepinas se manifiesta generalmente por distintos grados de depresión del sistema nervioso central, que pueden ir desde somnolencia hasta coma. En casos moderados, los síntomas incluyen somnolencia, confusión y letargia; disartria en casos más serios, pueden aparecer ataxia, reacciones paradójicas, depresión del SNC, hipotonía, hipotensión, depresión respiratoria, depresión cardíaca, coma y muerte.

Tratamiento de la sobredosis

El manejo clínico de la sobredosis de cualquier medicamento, siempre debe tener en cuenta la posibilidad de que el paciente haya ingerido múltiples productos.

En pacientes con síntomas leves se les debe permitir dormir bajo observación y monitorizando sus funciones respiratorias y circulatoria. En casos más graves se requieren medidas adicionales.

No se recomienda inducir el vómito.

El uso de carbón activado puede disminuir la absorción.

No se recomienda el lavado gástrico de modo rutinario pero puede ser realizado en casos graves. Pueden precisarse otras medidas en los casos graves (estabilización de la función circulatoria, monitorización intensa).

Lormetazepam es poco dializable, su metabolito inactivo glucurónido puede ser dializable.

Uso de antídoto en casos de sobredosis

En pacientes hospitalizados puede usarse flumazenilo (antagonista de benzodiazepinas) como método coadyuvante en el tratamiento de la sobredosis pero nunca como sustituto del método descrito anteriormente. En los pacientes que toman benzodiazepinas de forma crónica o en casos de sobredosificación por antidepresivos cíclicos, debe tenerse especial cuidado al administrarles flumazenilo ya que dicha asociación de fármacos puede aumentar el riesgo de convulsiones. Si ocurre excitación no deben de utilizarse los barbitúricos.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Hipnóticos y sedantes: Derivados de la benzodiazepina - Lormetazepam.
Código ATC: N05CD06

Mecanismo de acción

Lormetazepam se une específicamente a los receptores de benzodiazepinas localizados en las neuronas GABA-érgicas y potencian las acciones inhibitorias de las neuronas GABA-érgicas del sistema nervioso. Tras un tratamiento prolongado se observa desarrollo de tolerancia. El uso crónico de benzodiazepinas conduce a cambios compensatorios en el sistema nervioso central. Los receptores GABA_A pueden llegar a ser menos sensibles a los efectos agudos continuados de las benzodiazepinas, como resultado de la

adaptación de los receptores GABA_A en sí mismos o de los mecanismos intracelulares o como consecuencia de cambios en los sistemas de los neurotransmisores. Probablemente coexistan simultáneamente múltiples mecanismos adaptados. Estudios preclínicos han demostrado que la tolerancia a los efectos sedantes u hipnóticos de las benzodiazepina ocurre bastante rápidamente, seguida de la tolerancia a los efectos anticonvulsivantes, mientras que no hay tolerancia los efectos ansiolíticos o se desarrolla parcialmente después de tratamientos prolongados .

Se ha observado un aumento en la intensidad y en la incidencia de la toxicidad del SNC con la edad, especialmente con altas dosis. Por tanto la dosis inicial de lormetazepam en ancianos debe de ser disminuida (ver sección 4.2). El aumento de toxicidad del SNC en ancianos parece ser el resultado de la combinación de factores farmacocinéticos y farmacodinámicos..

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Lormetazepam es una 3-hidroxibenzodiazepina que se absorbe rápidamente a partir del tracto gastrointestinal tras su administración oral. En el hígado, es sometida a un metabolismo de primer paso, en el que el 20% se conjuga con ácido glucurónico. El 80% restante está biodisponible. Debido a la escasa magnitud del metabolismo de primer paso, el lormetazepam no se ve afectado significativamente por la administración concomitante de fármacos que alteran el flujo hepático o la extracción hepática de fármacos.

Lormetazepam es extraído de la sangre por su distribución a los tejidos y por eliminación. La vida media de distribución es de aproximadamente 2 horas y la de eliminación es de aproximadamente 10 horas. La estructura química del lormetazepam incluye un grupo hidroxilo en posición 3 de la molécula original. Esto permite que el fármaco sufra un metabolismo de Fase II, sin que requiera una transformación de Fase I previa. La reacción de Fase II implicada en el metabolismo del lormetazepam es la conjugación con ácido glucurónico para producir un glucurónido farmacológicamente inactivo. Esto representa la principal vía metabólica del lormetazepam. Una pequeña cantidad de lormetazepam (<6%) se desmetila para producir lorazepam. Este lorazepam se conjuga inmediatamente con ácido glucurónico y es excretado por el riñón. Como no se requieren reacciones de Fase I para la transformación metabólica del lormetazepam, el sistema de citocromo P-450 no desempeña ningún papel.

A las concentraciones terapéuticas, alrededor del 85% del fármaco inalterado se une a las proteínas plasmáticas. En un estudio de farmacocinética comparativo con lormetazepam, los sujetos de edad avanzada mostraron áreas bajo la curva superiores y valores de aclaramiento plasmático total más bajos que los de los sujetos más jóvenes. Hubo una tendencia hacia una semivida de eliminación en los sujetos de edad avanzada, pero este hecho no llegó a alcanzar una significación estadística. La semivida plasmática terminal del glucurónido resultó significativamente más larga en sujetos de edad avanzada (aproximadamente unas 20 horas) que en sujetos jóvenes (12-13 horas).

La farmacocinética del lormetazepam se evaluó en 5 pacientes (de edades comprendidas entre 40-64 años) con daño hepático de leve a moderado secundario a una cirrosis hepática. Después de una dosis oral de 0,03 mg/kg peso corporal, los pacientes cirróticos tuvieron niveles plasmáticos pico más altos (11-43 ng/ml) y áreas bajo la curva (83-188 ng.hr/ml) del fármaco inalterado comparado con los valores obtenidos para los voluntarios jóvenes (11-16 ng/ml y 74- 113 ng.hr/ml, respectivamente). El aclaramiento plasmático total en el grupo cirrótico se encontró en el rango previamente descrito para los sujetos no cirróticos de edad avanzada.

Después de la administración de una dosis de lormetazepam a pacientes urémicos, las concentraciones plasmáticas máximas y las áreas bajo la curva eran reducidas pero la distribución y la semivida de eliminación (13,7 horas) del fármaco no fue significativamente diferente de la de los sujetos sanos. Se retrasó la eliminación del metabolito glucurónido (31 ml/min/1,73 m² vs 0,5 ml/min/1,73 m²). La

hemodiálisis no tuvo ningún efecto significativo sobre la farmacocinética del lormetazepam pero eliminó sustancialmente el metabolismo glucurónico inactivo del plasma..

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

La DL50 de lormetazepam en el ratón macho fue de 1,4 (1,1-1,8) g/kg, en el ratón hembra de 2,0 (0,87-4,3) g/kg, en ratas macho y hembras >5 g/kg, en perros macho y hembra, 2 g/kg y en mono macho, 2 g/kg.

Los estudios realizados en diversas especies animales, no mostraron evidencia de que Lormetazepam ejerza una acción embriotóxica y en particular teratógena. Los estudios de carcinogénesis realizados con ratones y ratas no revelaron tendencias patológicas evidentes que sugirieran reacciones relacionadas con el fármaco.

Hay algunos hallazgos relacionados con trastornos del comportamiento en las crías de ratones expuestas a benzodiazepinas.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Celulosa microcristalina
Carbonato de magnesio pesado
Almidón de maíz pregelatinizado
Lactosa monohidrato
Croscarmelosa sódica
Laurilsulfato de sodio
Estearato de magnesio

6.2. Incompatibilidades

No procede

6.3. Periodo de validez

42 meses

6.4. Precauciones especiales de conservación

Conservar por debajo de 30°C. Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Los comprimidos se presentan envasados en blisters blanco opaco de PVC--LDPE-PVDC/aluminio.

El contenido de los envases es:

Lormetazepam Tecnigen 1 mg: 30 comprimidos

Lormetazepam Tecnigen 2 mg: 20 comprimidos

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Ninguna especial.

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

Tecnimed España Industria Farmacéutica, S.A.
Avda. de Bruselas, 13. 3ºD.
28108 Alcobendas (Madrid) – España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Lormetazepam Tecnigen 1 mg, nº de registro: 88831
Lormetazepam Tecnigen 2 mg, nº de registro: 88832

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

Fecha de la primera autorización: Mayo 2023
Fecha de la renovación de la autorización:

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Mayo 2023

La información detallada y actualizada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) (<http://www.aemps.gob.es/>)