

FICHA TECNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

lormetazepam cifa 1 mg comprimidos EFG
lormetazepam cifa 2 mg comprimidos EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

lormetazepam cifa 1 mg comprimidos

Cada comprimido contiene:

Lormetazepam (DOE) 1 mg

Excipientes:

Lactosa.....28,00 mg

lormetazepam cifa 2 mg comprimidos

Cada comprimido contiene:

Lormetazepam (DOE) 2 mg

Excipientes:

Lactosa.....28,00 mg

Para la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimidos.

Los comprimidos son cilíndricos, biconvexos, ranurados y de color blanco. La ranura permite fraccionar el comprimido a la mitad, según la posología (ver apartado 4.2)

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

lormetazepam cifa está indicada 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.

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.

La recomendación de dosis en ancianos y debilitados o con alteraciones vasculares cerebrales (arterioesclerosis) y pacientes con insuficiencia renal y/o hepática se reducirá a 0,5 mg.

Las benzodiazepinas no deben administrarse a niños a no ser que sea estrictamente necesario.

4.3 Contraindicaciones

- Miastenia gravis
- Hipersensibilidad a las benzodiazepinas o a alguno de los excipientes
- Insuficiencia respiratoria grave
- Síndrome de apnea del sueño
- Insuficiencia hepática

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

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

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 y es también mayor en pacientes con antecedentes de consumo de drogas de abuso o alcohol y pacientes con alteraciones importantes de la personalidad.

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.

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 apartado 4.2), pero 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.

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.

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 apartado 4.8).

Reacciones psiquiátricas y paradójicas

En el tratamiento con benzodiazepinas, incluido Lormetazepam, pueden reaparecer depresiones pre-existentes o empeoramiento del estado depresivo. Además, pueden desenmascarar las tendencias al suicidio de los pacientes depresivos, lo que hace necesario el uso concomitante de una terapia antidepresiva adecuada.

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 ancianos.

Grupos especiales de pacientes

Uso en niños, ancianos y pacientes debilitados:

Las benzodiazepinas no deben administrarse a niños a no ser que sea estrictamente necesario; la duración del tratamiento debe ser la mínima posible. Los ancianos y pacientes debilitados deben recibir una dosis menor dado que son más susceptibles a los efectos del fármaco. El seguimiento de estos pacientes debe realizarse frecuentemente, con el fin de ajustar en cada caso la dosis conforme con la respuesta del paciente.

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).

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.

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

Las benzodiazepinas no deben usarse solas para el tratamiento de la ansiedad asociada a depresión (riesgo de suicidio).

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.

Advertencias sobre excipientes:

Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, de insuficiencia de lactasa de Lapp (insuficiencia observada en ciertas poblaciones de Laponia) o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

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.

A tener en cuenta: Combinación con depresores del SNC.

Se puede producir una potenciación del efecto depresor sobre el SNC al administrar concomitantemente con barbitúricos, antipsicóticos (neurolepticos), hipnóticos, ansiolíticos/sedantes, antidepresivos, analgésicos narcóticos, antiepilépticos/ anticonvulsivantes, anestésicos y antihistamínicos sedantes.

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.

Los compuestos que inhiben ciertas enzimas hepáticas (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 Embarazo y lactancia

Uso durante el embarazo

Lormetazepam cinfa no deberá ser usado durante el embarazo.

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 en sangre del cordón umbilical de humanos de benzodiazepinas y metabolitos glucurónicos, indicando este hecho el paso de este fármaco a través de la placenta.

Las mujeres en edad de riesgo de embarazo tienen que utilizar medidas anticonceptivas eficaces durante el tratamiento.

Si por estricta exigencia médica, se administra el producto 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.

Uso durante la 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).

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Tal y como ocurre con pacientes en tratamiento con otros fármacos que actúan sobre el SNC, los pacientes en tratamiento con lormetazepam cinfa, deberán ser advertidos del peligro de trabajar con maquinaria o de conducir vehículos.

La capacidad para conducir vehículos y utilizar maquinaria puede verse negativamente afectada por la sedación, amnesia, dificultad en la concentración y deterioro de la función muscular que pueden aparecer como consecuencia del tratamiento. Además, los periodos de sueño insuficientes pueden incrementar el deterioro del estado de alerta (ver apartado 4.5).

4.8 Reacciones adversas

A continuación se describen las reacciones adversas medicamentosas en relación a su frecuencia de aparición:

Muy frecuentes	($\geq 1/10$)
Frecuentes	$1/100, < 1/10$)
Poco frecuentes	($\geq 1/1.000, < 1/100$)
Raras	($\geq 1/10.000, < 1/1.000$)

Muy raras (<1/10.000), no conocidas (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Frecuentes: Astenia y debilidad muscular.

Muy raras: Reacciones de hipersensibilidad y anafilácticas/anafilactoides, hiponatremia, hipotermia, Síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética (SIADH).

Trastornos vasculares

Muy raras: Hipotensión, disminución de la presión sanguínea.

Trastornos gastrointestinales

Poco frecuentes: Náuseas.

Muy raras: Estreñimiento, aumento de la bilirrubina, ictericia, aumento de las transaminasas hepáticas y aumento de la fosfatasa alcalina.

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Muy raras: Trombocitopenia, agranulocitosis y pancitopenia.

Trastornos de sistema nervioso

Muy frecuentes: Sedación, cansancio, somnolencia.

Frecuentes: Ataxia, confusión, depresión, desenmascaramiento de depresión, mareos.

Poco frecuentes: Cambio de la libido, impotencia, disminución de orgasmos.

Muy raras: El efecto de las benzodiazepinas sobre el SNC es dosis dependiente, siendo más grave el efecto depresor sobre el sistema nervioso central (SNC) a altas dosis.

Síntomas extrapiramidales, temblor, vértigo, problemas visuales (incluyendo diplopía y visión borrosa), disartria (habla pastosa), dolor de cabeza, convulsiones (crisis); amnesia (ver apartado 4.4), desinhibición, euforia, coma; ideas e intentos de suicidio.

Reacciones paradójicas como ansiedad, agitación, excitación, hostilidad, agresividad, furia, alteraciones del sueño/ insomnio, aumento de la libido y alucinaciones (ver apartado 4.4).

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 apartado 4.4).

Depresión

La utilización de benzodiazepinas puede desenmascarar una depresión pre-existente.

Trastornos psiquiátricos

Al utilizar benzodiazepinas o compuestos similares, pueden aparecer reacciones tales como intranquilidad, agitación, irritabilidad, agresividad, delirio, ataques de ira, pesadillas, alucinaciones, psicosis, comportamiento inadecuado y otras alteraciones de la conducta. Dichas reacciones pueden ser severas y aparecen más frecuentemente en niños y ancianos. En caso de producirse, el fármaco debe ser discontinuado.

Dependencia

La administración del producto (incluso a dosis terapéuticas) puede conducir al desarrollo de dependencia física y psíquica. La supresión del tratamiento puede conducir al desarrollo de fenómenos de retirada o rebote (ver apartado 4.4). Se han comunicado casos de abuso.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Muy raras: Insuficiencia respiratoria, apnea, empeoramiento de la apnea del sueño (este efecto sobre el sistema respiratorio es dependiente de la dosis de benzodiazepinas, siendo mayor a mayores dosis del medicamento).

Empeoramiento de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC).

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Muy raras: Reacciones alérgicas cutáneas, alopecia.

4.9. Sobredosis

Al igual que ocurre con otras benzodiazepinas, la sobredosis 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.

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.

Tras una sobredosis de benzodiazepinas, debe inducirse el vómito (antes de una hora) si el paciente conserva la consciencia. No se recomienda inducir el vómito si existe riesgo de aspiración. Si el paciente está inconsciente deberá realizarse un lavado gástrico con conservación de la vía aérea. Si el vaciado gástrico no aporta ninguna ventaja, deberá administrarse carbón activado para reducir la absorción. Deberá prestarse especial atención a las funciones respiratoria y cardiovascular si el paciente requiere ingreso en una unidad de cuidados intensivos para su monitorización.

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 sobredosis por antidepresivos cíclicos, debe tenerse especial cuidado al administrarles flumazenilo ya que dicha asociación de fármacos puede aumentar el riesgo de convulsiones.

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 cardiaca, coma y muerte.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Lormetazepam posee propiedades sedantes y relajantes, actuando a través del sistema nervioso central; presenta también una acción estimuladora del sueño, de rápida actuación.

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: HIPNÓTICOS Y SEDANTES: BENZODIAZEPINAS, código ATC: N05CD06

El mecanismo exacto de la acción de las benzodiazepinas no ha sido todavía dilucidado; sin embargo parece que las benzodiazepinas trabajan a través de varios mecanismos. Presumiblemente las benzodiazepinas ejercen sus efectos mediante su unión a receptores específicos en varios lugares en el sistema nervioso central, potenciando los efectos de inhibición sináptica o presináptica mediada por el ácido gamma-aminobutírico o afectando directamente la acción potencial de los mecanismos de generación.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

El 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.

El 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 metabolito glucurónido inactivo del plasma.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

La DL50 de Lormetazepam en el ratón macho fue de 1,4 81,1-1,8) 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.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

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

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

30 meses.

6.4 Precauciones especiales de conservación

No se requieren condiciones especiales de conservación

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Los comprimidos se acondicionan en blisters PVC-PVDC/Aluminio.

lormetazepam cinfa 1 mg se presenta en envases con 30 y 500 (envase clínico) comprimidos.

lormetazepam cinfa 2 mg se presenta en envases con 20 y 500 (envase clínico) comprimidos.

6.6 Precauciones especiales de eliminación

Ninguna especial.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

LABORATORIOS CINFA, S.A.
Olaz-Chipi, 10 – Polígono Areta
31620 Huarte-Pamplona (Navarra)

8. NÚMERO DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

lormetazepam cinfa 1 mg comprimidos EFG: 68.371

lormetazepam cinfa 2 mg comprimidos EFG: 68.372

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

Enero de 2007

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Enero de 2007