

ANHANG I
ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Zerene 5 mg Hartkapseln

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Eine Kapsel enthält 5 mg Zaleplon.

Sonstiger Bestandteil: Lactose-Monohydrat 54 mg

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Hartkapseln.

Die Kapseln haben eine opake, weiß-hellbraune, harte Hülle mit goldfarbenem Streifen, beschriftet mit „W“ und der Stärke „5 mg“.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Zerene ist angezeigt zur Behandlung von Patienten mit Schlaflosigkeit, die Schwierigkeit haben einzuschlafen. Zerene ist nur angezeigt, wenn die Störungen schwerwiegend und beeinträchtigend sind und für die Person eine unzumutbare Belastung darstellen.

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Die empfohlene Dosis für Erwachsene beträgt 10 mg.

Die Behandlung sollte so kurz wie möglich sein, mit einer maximalen Behandlungsdauer von zwei Wochen.

Zerene kann unmittelbar vor dem Zubettgehen eingenommen werden oder nachdem der Patient zu Bett gegangen ist und Schwierigkeiten hat einzuschlafen. Da die Anwendung nach einer Mahlzeit die Zeit zum Erreichen der maximalen Plasmakonzentration um ca. 2 Stunden verzögert, sollte mit oder kurz vor der Einnahme von Zerene keine Nahrung aufgenommen werden.

Die tägliche Gesamtdosis von Zerene sollte bei keinem Patienten 10 mg überschreiten. Die Patienten sollten darauf hingewiesen werden, in derselben Nacht keine zweite Dosis einzunehmen.

Ältere Patienten

Ältere Patienten können empfindlicher auf Schlafmittel reagieren; daher ist für diese Patienten 5 mg die empfohlene Dosis von Zerene.

Kinder

Zerene ist für Kinder kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Leberinsuffizienz

Da die Elimination verringert ist, sollten Patienten mit leichter bis mittelgradiger Leberinsuffizienz mit Zerene 5 mg behandelt werden. Bei starker Leberinsuffizienz siehe Abschnitt 4.3.

Niereninsuffizienz

Bei Patienten mit einer leichten bis mittelgradigen Niereninsuffizienz ist eine Dosierungsanpassung nicht erforderlich, da die Pharmakokinetik von Zerenne bei diesen Patienten unverändert ist. Bei Patienten mit starker Niereninsuffizienz siehe Abschnitt 4.3 und 4.4.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegenüber dem Wirkstoff oder einem der sonstigen Bestandteile

Schwere Leberinsuffizienz

Schwere Niereninsuffizienz

Schlaf-Apnoe-Syndrom

Myasthenia gravis

Schwere Ateminsuffizienz

Kinder (unter 18 Jahre)

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Unter der Einnahme von Sedativa/Hypnotika wurde über komplexe Handlungen wie „Sleep-Driving“ (also das Führen eines Kraftfahrzeugs in einem schlafwandlerischen Zustand nach Einnahme von Sedativa/Hypnotika, wobei sich der Betreffende später nicht mehr an die Handlung erinnert) berichtet. Zu solchen Ereignissen kann es sowohl bei zuvor nicht mit Sedativa/Hypnotika behandelten Personen als auch bei bereits früher mit Sedativa/Hypnotika therapierten Patienten kommen. Handlungen wie „Sleep-Driving“ können zwar auch bei alleiniger Einnahme von Sedativa/Hypnotika in therapeutischen Dosierungen auftreten, doch scheint der gleichzeitige Genuss von Alkohol bzw. die Anwendung weiterer das zentrale Nervensystem (ZNS) dämpfende Mittel zusammen mit Sedativa/Hypnotika mit einem erhöhten Risiko für solche Handlungen einherzugehen. Dasselbe gilt für eine Überschreitung der empfohlenen Höchstdosis. Aufgrund der damit verbundenen Gefahren für den betroffenen Patienten wie auch für andere empfiehlt sich bei Patienten, die über eine „Sleep-Driving“-Episode berichten, ein Absetzen von Zaleplon. Nach der Einnahme von Sedativa/Hypnotika wurde auch über die Ausführung anderer komplexer Handlungen (wie z.B. Kochen und Einnahme einer Mahlzeit, Führen von Telefongesprächen oder auch Geschlechtsverkehr) in einem schlafwandlerischen Zustand berichtet. Wie auch beim „Sleep-Driving“ erinnern sich die Patienten in der Regel später nicht mehr daran, diese Handlungen ausgeführt zu haben.

Unter der Anwendung von Sedativa/Hypnotika, darunter auch Zaleplon, wurde über schwere anaphylaktische/anaphylaktoide Reaktionen berichtet. Nach Einnahme der ersten Dosis oder auch weiterer Dosen von Sedativa/Hypnotika, darunter auch Zaleplon, liegen Meldungen über das Auftreten von Angioödem mit Beteiligung von Zunge, Glottis oder Kehlkopf vor. Bei manchen Patienten kam es unter der Einnahme von Sedativa/Hypnotika auch zu weiteren Symptomen wie Atemnot, Zuschwollen des Rachens oder auch Übelkeit und Erbrechen. Manche Patienten mussten notfallmäßig medizinisch behandelt werden. Ein Angioödem mit Beteiligung von Zunge, Glottis oder Kehlkopf kann zur Verlegung der Atemwege führen und tödlich verlaufen. Bei Patienten, bei denen es unter der Behandlung mit Zaleplon zu einem Angioödem kommt, ist eine erneute Exposition gegenüber dem Arzneistoff zu unterlassen.

Schlaflosigkeit kann Ausdruck einer zugrunde liegenden physischen oder psychiatrischen Erkrankung sein. Anhaltende oder sich verschlechternde Schlaflosigkeit nach einer kurzen Behandlungsphase mit Zaleplon kann auf die Notwendigkeit einer erneuten Untersuchung des Patienten hindeuten.

Wenn der Patient unter Erwachen in den frühen Morgenstunden leidet, sollte wegen der kurzen Plasmahalbwertszeit von Zaleplon eine alternative Behandlung in Betracht gezogen werden. Die Patienten sollten darauf hingewiesen werden, in derselben Nacht keine zweite Dosis einzunehmen.

Bei gleichzeitiger Verabreichung von Zerenne mit anderen Arzneimitteln, von denen bekannt ist, daß sie CYP3A4 beeinflussen, ist eine Änderung der Plasmakonzentrationen von Zaleplon zu erwarten. (Siehe 4.5).

Gewöhnung

Eine gewisse Abnahme der schlaffördernden Wirkung kurzwirksamer Benzodiazepine und Benzodiazepin-ähnlicher Wirkstoffe kann nach wiederholtem Gebrauch über einige Wochen auftreten.

Abhängigkeit

Die Anwendung von Benzodiazepinen und Benzodiazepin-ähnlichen Wirkstoffen kann zu körperlicher und psychischer Abhängigkeit führen. Das Abhängigkeitsrisiko wächst mit der Dosis und der Behandlungsdauer und ist bei Patienten mit Alkohol- und Arzneimittel-Mißbrauch in der Vorgeschichte größer. Wenn sich eine körperliche Abhängigkeit entwickelt hat, führt eine plötzliche Beendigung der Behandlung zu Entzugserscheinungen. Diese können aus Kopfschmerzen, Muskelschmerzen, starken Angstzuständen, Spannungszuständen, Unruhe, Verwirrtheit und Reizbarkeit bestehen. In schweren Fällen können folgende Symptome auftreten: Realitätsverlust, Persönlichkeitsverlust, übersteigerte Schallwahrnehmung, Taubheitsgefühl und Kribbeln in der Gliedmaßen, Überempfindlichkeit gegenüber Licht, Lärm und Berührung, Halluzinationen oder epileptische Anfälle. Nach Markteinführung wurde über Abhängigkeit im Zusammenhang mit Zaleplon, vorwiegend in Kombination mit anderen psychotropen Substanzen, berichtet.

Rebound-Schlaflosigkeit und Angstzustände

Ein vorübergehendes Syndrom, bei dem die Symptome, die zur Behandlung mit einem Benzodiazepin oder einem Benzodiazepin-ähnlichen Wirkstoff führten, in verstärkter Form wiederkehren, kann bei Beendigung der Behandlung auftreten. Es kann von anderen Reaktionen begleitet sein, einschließlich Stimmungsschwankungen, Angst oder Schlafstörungen und Unruhe.

Dauer der Behandlung

Die Dauer der Behandlung sollte so kurz wie möglich sein (siehe 4.2), und sollte zwei Wochen nicht überschreiten. Eine Verlängerung über diesen Zeitraum hinaus sollte nicht ohne eine erneute klinische Beurteilung des Patienten erfolgen.

Es kann zweckmäßig sein, den Patienten zum Beginn der Behandlung zu informieren, daß die Behandlungsdauer begrenzt sein wird. Es ist wichtig, daß dem Patienten die Möglichkeit von Rebound-Phänomenen bewußt ist, wodurch die Angst davor minimiert wird, sollten sich solche Symptome nach Absetzen des Arzneimittels entwickeln.

Einschränkung des Erinnerungsvermögens und der psychomotorischen Fähigkeiten

Benzodiazepine und Benzodiazepin-ähnliche Wirkstoffe können eine anterograde Amnesie und eine psychomotorische Beeinträchtigung hervorrufen. Diese treten in den meisten Fällen innerhalb einiger Stunden nach Einnahme des Präparates auf. Um das Risiko zu verringern, sollten Patienten bis mindestens 4 Stunden nach Einnahme von Zerenne keine Aktivitäten verrichten, die eine psychomotorische Koordinationsfähigkeit erfordern (Siehe 4.7).

Psychiatrische und „paradoxe“ Reaktionen

Es ist bekannt, daß bei der Anwendung von Benzodiazepinen und Benzodiazepin-ähnlichen Substanzen Reaktionen wie Unruhe, Erregung, Reizbarkeit, Enthemmung, Aggressivität, abnormes Denken, Wahnvorstellungen, Wutausbrüche, Alpträume, Depersonalisation, Halluzinationen, Psychosen, unangemessenes Verhalten, wesensfremde Extrovertiertheit und andere Verhaltensauffälligkeiten auftreten können. Sie können arzneimittelinduziert sein, spontan auftreten oder aus einer zugrunde liegenden psychiatrischen oder physischen Erkrankung resultieren. Diese Reaktionen kommen vor allem bei älteren Patienten vor. Bei Auftreten dieser Reaktionen sollte die Anwendung dieses Arzneimittels beendet werden. Jedes neue Anzeichen oder Symptom einer Verhaltensauffälligkeit erfordert eine sorgfältige und sofortige Untersuchung.

Besondere Patientengruppen

Alkohol- und Arzneimittel-Mißbrauch

Benzodiazepine und Benzodiazepin-ähnliche Wirkstoffe sollten bei Patienten mit früherem Alkohol- oder Arzneimittel-Mißbrauch mit äußerster Vorsicht angewandt werden.

Leberfunktionseinschränkung

Benzodiazepine und Benzodiazepin-ähnliche Wirkstoffe sind nicht für die Behandlung von Patienten mit schwerer Leberinsuffizienz bestimmt, da sie eine Enzephalopathie auslösen können (siehe 4.2). Bei Patienten mit leichter bis mittelgradiger Leberfunktionseinschränkung ist die Bioverfügbarkeit von Zaleplon wegen der reduzierten Clearance erhöht, weshalb bei diesen Patienten eine Anpassung der Dosierung erforderlich ist.

Niereninsuffizienz

Zerene ist bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz kontraindiziert da es nicht ausreichend untersucht wurde. Bei Patienten mit leichter bis mittelgradiger Niereninsuffizienz unterscheidet sich das pharmakokinetische Profil von Zaleplon nicht wesentlich von dem gesunder Personen. Deswegen ist keine Dosisanpassung notwendig.

Respiratorische Insuffizienz

Vorsicht ist beim Verschreiben von sedativen Arzneimitteln an Patienten geboten, die an chronischer respiratorischer Insuffizienz leiden.

Psychosen

Benzodiazepine und Benzodiazepin-ähnliche Wirkstoffe werden nicht für die primäre Behandlung von psychotischen Erkrankungen empfohlen.

Depression

Benzodiazepine und Benzodiazepin-ähnliche Wirkstoffe sollten nicht allein zur Behandlung von Depressionen oder von Angstzuständen im Zusammenhang mit Depressionen angewandt werden (bei diesen Patienten kann ein Suizid ausgelöst werden). Aufgrund des allgemein erhöhten Risikos einer absichtlichen Überdosierung bei depressiven Patienten, soll ebenso die diesen Patienten verordnete Menge eines Arzneimittels wie Zaleplon auf das notwendige Minimum beschränkt werden.

Zerene enthält Laktose. Patienten mit seltener angeborener Galaktose-Intoleranz, Lapp-Laktase-Mangel oder Glukose-Galaktose-Malabsorption, sollten dieses Arzneimittel nicht anwenden.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Eine gleichzeitige Einnahme mit Alkohol wird nicht empfohlen. Der sedierende Effekt kann verstärkt werden, wenn das Produkt in Kombination mit Alkohol angewendet wird. Dies beeinträchtigt die Fähigkeit, Auto zu fahren oder Maschinen zu bedienen (siehe Abschnitt 4.7).

Kombinationseffekte mit anderen ZNS-wirksamen Stoffen sind in Betracht zu ziehen. Eine Verstärkung der zentralen Sedierung kann in Fällen gleichzeitigen Gebrauchs von Antipsychotika (Neuroleptika), Schlafmitteln, Anxiolytika/ Sedativa, antidepressiven Wirkstoffen, narkotischen Analgetika, Antiepileptika, Anästhetika und sedativ wirkenden Antihistaminika auftreten.

Die gleichzeitige Verabreichung einer Einzeldosis von 10 mg Zaleplon und 75mg oder 150 mg Venlafaxin (Retard-Kapsel) täglich hatte keine Auswirkungen auf das Erinnerungsvermögen (Kurz- und Langzeitgedächtnis für Wörter) oder auf die Psychomotorik (Ziffer-Symbol-Substitutionstest). Außerdem gab es keine pharmakokinetischen Wechselwirkungen zwischen Zaleplon und Venlafaxin (Retard-Kapsel).

Im Fall von narkotischen Analgetika kann es zu einer Verstärkung der Euphorie kommen, die zu einer Zunahme der physischen Abhängigkeit führt.

Cimetidin, ein unspezifischer und mäßiger Hemmstoff einiger Leberenzyme, einschließlich der Aldehyd Oxidase und CYP3A4, verursachte einen 85%igen Anstieg der Plasmakonzentrationen von

Zaleplon, da es sowohl das primäre (Aldehyd Oxidase) als auch das sekundäre (CYP3A4) Enzym hemmt, durch die Zaleplon verstoffwechselt wird. Deshalb ist bei gleichzeitiger Verabreichung von Cimetidin und Zerele Vorsicht geboten.

Nach Einnahme von Zerele zusammen mit einer Einzeldosis von 800 mg Erythromycin, einem starken, selektiven CYP₃A₄-Hemmer, kam es zu einer Erhöhung der Plasmakonzentration von Zaleplon um 34 %. Normalerweise wird eine Anpassung der Dosis von Zerele nicht erforderlich sein, die Patienten sollten aber darüber informiert werden, dass die sedierenden Effekte verstärkt werden könnten.

Im Gegensatz dazu führt Rifampicin, ein starker Induktor einiger Leberenzyme, einschließlich CYP3A4, zu einer vierfachen Erniedrigung der Plasmakonzentrationen von Zaleplon. Die gleichzeitige Verabreichung von Zerele mit Induktoren von CYP3A4, wie Rifampicin, Carbamazepin und Phenobarbital, können zu einer Abnahme der Wirksamkeit von Zaleplon führen.

Zerele beeinflusst nicht die pharmakokinetischen und pharmakodynamischen Eigenschaften von Digoxin und Warfarin, zweier Stoffe mit geringer therapeutischer Breite. Außerdem zeigte Ibuprofen, modellhaft für Substanzen, die die renale Ausscheidung verändern, keine Interaktion mit Zerele.

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

Obwohl Tierstudien keine teratogenen oder embryotoxischen Effekte gezeigt haben, liegen zu Zerele unzureichende klinische Daten vor, um die Sicherheit während der Schwangerschaft und Stillzeit zu beurteilen. Es wird geraten, Zerele während der Schwangerschaft nicht einzunehmen. Wenn das Arzneimittel einer Frau im gebärfähigen Alter verschrieben wird, sollte sie angewiesen werden, ihren Arzt bezüglich des Absetzens des Arzneimittels zu kontaktieren, wenn sie beabsichtigt, schwanger zu werden, oder vermutet, schwanger zu sein.

Wenn das Arzneimittel aus zwingenden medizinischen Gründen während des letzten Abschnitts der Schwangerschaft oder während der Wehen in hohen Dosen angewendet wird, können Auswirkungen auf das Neugeborene, wie Abnahme der Körpertemperatur, Abnahme des Tonus der Skelettmuskulatur und mäßige Atemdämpfung, aufgrund der pharmakologischen Wirkung des Arzneimittels erwartet werden.

Säuglinge von Müttern, die während der letzten Abschnitte der Schwangerschaft längerfristig Benzodiazepine und Benzodiazepin-ähnliche Wirkstoffe eingenommen haben, können eine körperliche Abhängigkeit entwickelt haben. Bei ihnen kann ein gewisses Risiko für die Entwicklung von Entzugssymptomen nach der Geburt bestehen.

Da Zaleplon über die Muttermilch ausgeschieden wird, sollte Zerele nicht von stillenden Müttern angewendet werden.

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

Zerele hat großen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Sedierung, Amnesie, eingeschränkte Konzentrationsfähigkeit und Beeinträchtigung der Muskelfunktion können die Fähigkeit, Auto zu fahren oder Maschinen zu bedienen, nachteilig beeinflussen. Wenn es zu unzureichender Schlafdauer kommt, wird die Aufmerksamkeit wahrscheinlich beeinträchtigt (siehe auch 4.5). Vorsicht ist geboten bei Patienten, die komplizierte Aufgaben zu erfüllen haben.

4.8 Nebenwirkungen

Die häufigsten berichteten Nebenwirkungen sind Amnesie, Parästhesie, Benommenheit und Dysmenorrhoe.

Die Häufigkeit wird definiert als

Sehr häufig ($\geq 1/10$)

Häufig ($\geq 1/100$ to $< 1/10$)

Gelegentlich ($\geq 1/1,000$ to $< 1/100$)

Selten ($\geq 1/10,000$ to $< 1/1,000$)

Sehr selten ($< 1/10,000$)

Häufigkeit unbestimmt (aufgrund der Daten nicht einzuschätzen)

Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Organ/System

(Häufigkeit)

Erkrankungen des Nervensystems

Häufig:

Gelegentlich:

Siehe auch unter Amnesie

Augenerkrankungen

Gelegentlich:

Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths

Gelegentlich:

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Gelegentlich:

Erkrankungen der Haut und des
Unterhautzellgewebes

Gelegentlich:

Häufigkeit unbestimmt:

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Gelegentlich:

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am
Verabreichungsort

Gelegentlich:

Erkrankungen des Immunsystems

Sehr selten:

Nebenwirkung

Amnesie, Parästhesie, Benommenheit,
Ataxie / Koordinationsstörung, Schwindelgefühl,
herabgesetzte Konzentrationsfähigkeit,
Geruchstäuschung, Sprechstörung (Dysarthrie,
verwaschene Sprache), Sensibilitätsstörung

Verändertes Sehvermögen, Doppelbilder

Geräuschempfindlichkeit

Übelkeit

Lichtempfindlichkeit
Angioödem

Appetitlosigkeit

Schwäche, Unwohlsein

Anaphylaktische / anaphylaktoide Reaktionen

Leber- und Gallenerkrankungen
Häufigkeit unbestimmt:

Hepatotoxizität (meist beschrieben als erhöhte
Transaminase-Werte)

Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der
Brustdrüse
Häufig:

Dysmenorrhoe

Psychiatrische Erkrankungen
Gelegentlich

Depersonalisation, Halluzinationen, Depression,
Verwirrtheit, Apathie
Schlafwandeln

Häufigkeit unbestimmt:

Siehe auch unter Depression und Psychiatrische und „paradoxe“ Reaktionen.

Amnesie

Eine anterograde Amnesie kann bei Anwendung empfohlener therapeutischer Dosen auftreten, wobei das Risiko bei höherer Dosierung zunimmt. Amnestische Wirkungen können mit unangemessenem Verhalten einhergehen (siehe 4.4).

Depression

Eine vorherbestehende Depression kann bei der Anwendung von Benzodiazepinen oder Benzodiazepin-ähnlichen Wirkstoffen demaskiert werden.

Psychiatrische und „paradoxe“ Reaktionen

Unter der Anwendung von Benzodiazepinen oder Benzodiazepin-ähnlichen Wirkstoffen ist das Auftreten von Reaktionen wie Unruhe, Aufgeregtheit, Reizbarkeit, Enthemmung, Aggressivität, abnormes Denken, Wahnvorstellungen, Wutausbrüchen, Alpträumen, Depersonalisation, Halluzinationen, Psychosen, unangemessenem Verhalten, wesensfremde Extrovertiertheit und anderen unerwünschten Verhaltensauffälligkeiten bekannt. Derartige Reaktionen treten vorzugsweise bei älteren Personen auf.

Abhängigkeit

Die Anwendung (selbst therapeutischer Dosen) kann zur Entwicklung einer körperlichen Abhängigkeit führen: bei Abbruch der Therapie kann es zu Entzugs- oder Rebounderscheinungen kommen (siehe 4.4). Psychische Abhängigkeit kann auftreten. Über Mißbrauch von Benzodiazepinen und Benzodiazepin-ähnlichen Arzneistoffen wurde berichtet.

4.9 Überdosierung

Es gibt nur begrenzte klinische Erfahrungen bezüglich der Auswirkungen einer akuten Überdosis von Zerenone. Blutspiegel bei Überdosierung beim Menschen sind nicht bestimmt worden.

Wie bei anderen Benzodiazepinen oder Benzodiazepin-ähnlichen Wirkstoffen sollte eine Überdosis nicht lebensbedrohlich sein, solange keine Kombination mit anderen ZNS-Depressiva vorliegt (einschließlich Alkohol).

Generell sollte bei der Behandlung einer Überdosierung mit Arzneimitteln daran gedacht werden, daß mehrere Mittel eingenommen worden sein könnten.

Nach einer Überdosierung mit oral eingenommenem Benzodiazepin oder Benzodiazepin-ähnlichen Wirkstoffen sollte Erbrechen (innerhalb 1 Stunde) eingeleitet werden, sofern der Patient bei Bewußtsein ist. Wenn der Patient bewußtlos ist, sollte eine Magenspülung durchgeführt werden, wobei die Atemwege frei zu halten sind. Wenn eine Magenentleerung keine Vorteile bringt, sollte

Aktivkohle zur Resorptionsverminderung gegeben werden. Atem- und Kreislauffunktion sollten unter Intensivpflege besonders überwacht werden.

Überdosierung von Benzodiazepin oder Benzodiazepin-ähnlichen Wirkstoffen manifestiert sich gewöhnlich durch zentralnervöse Dämpfung unterschiedlichen Grades von Benommenheit bis zum Koma. In leichten Fällen umfassen die Symptome Benommenheit, Verwirrtheit und Lethargie, in schwereren Fällen können die Symptome Ataxie, Verringerung des Muskeltonus, Blutdruckabfall, Atemdepression, selten Koma und äußerst selten Tod einschließen.

Es wurde über Chromaturie (blau-grüne Urin-Verfärbung) bei Zaleplon-Überdosis berichtet.

Flumazenil kann als Antidot nützlich sein. Aufgrund von Tierstudien ist anzunehmen, daß Flumazenil ein Zaleplonantagonist ist, der bei der Behandlung von Zereale-Überdosierungen in Erwägung gezogen werden sollte. Es gibt jedoch keine klinischen Erfahrungen bezüglich des Einsatzes von Flumazenil als Antidot bei einer Zereale-Überdosierung.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Benzodiazepin-ähnliche Arzneimittel ATC Code N05CF03

Zaleplon ist ein Pyrazolopyrimidin-Schlafmittel, das sich strukturell von den Benzodiazepinen und anderen Hypnotika unterscheidet. Zaleplon bindet selektiv an den Benzodiazepin Typ 1 Rezeptor.

Zaleplons pharmakokinetisches Profil zeigt eine schnelle Resorption und Elimination (siehe 5.2). Zusammen mit seinen Subtyp-selektiven Rezeptor-bindenden Eigenschaften mit hoher Selektivität und niedriger Affinität für den Benzodiazepin Typ 1 Rezeptor sind diese Merkmale verantwortlich für die pharmakologischen Eigenschaften von Zereale.

Die Wirksamkeit von Zereale wurde sowohl in Studien in Schlaflaboratorien unter Verwendung von objektiven polysomnographischen (PSG) Schlafmessungen als auch in Studien bei ambulanten Patienten anhand von Patienten-Fragebögen zur Beurteilung des Schlafs festgestellt. In diesen Studien war bei den Patienten die Diagnose primäre (psychophysiologische) Schlaflosigkeit gestellt worden.

In den Studien mit ambulanten Patienten (nicht über 65 Jahren) war die Schlaf-Latenz mit Zereale 10 mg bis zu 4 Wochen lang reduziert. In 2-wöchigen Studien bei älteren Patienten war die Schlaf-Latenz im Vergleich zu Placebo mit Zereale 5 mg häufig signifikant verkürzt und mit Zereale 10 mg konsistent verkürzt. Diese verkürzte Schlaf-Latenz unterschied sich signifikant von der Latenz, die nach Gabe von Placebo beobachtet wurde. Die Ergebnisse aus den 2- bzw. 4-wöchigen Studien zeigten, daß sich bei keiner der Zereale-Dosierungen eine pharmakologische Toleranz entwickelt.

In den Zereale-Studien, bei denen objektive PSG-Meßmethoden verwendet wurden, war Zereale 10 mg Placebo überlegen bezogen auf die Verkürzung der Schlaf-Latenz und Verlängerung der Schlafdauer während der ersten Hälfte der Nacht. In kontrollierten Studien, in denen der prozentuale Anteil der Schlafzeit pro Schlafphase gemessen wurde, zeigte sich, daß Zereale die Schlaf-Phasen nicht beeinflusst.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Absorption

Zaleplon wird schnell und nahezu vollständig nach oraler Anwendung aufgenommen, maximale Konzentrationen werden nach ca. 1 Stunde erreicht. Mindestens 71% der oral verabreichten Dosis werden absorbiert. Zaleplon unterliegt einer präsystemischen Metabolisierung, die in einer absoluten Bioverfügbarkeit von ca. 30% resultiert.

Verteilung

Zaleplon ist lipophil und hat ein Verteilungsvolumen von ca. $1,4 \pm 0,3$ l/kg nach intravenöser Anwendung. Die *in vitro* bestimmte Plasmaproteinbindung beträgt ca. 60%, ein Hinweis dafür, daß das Interaktionsrisiko aufgrund der Proteinbindung gering ist.

Metabolisierung

Zaleplon wird hauptsächlich durch die Aldehyd Oxidase zu 5-Oxo-Zaleplon verstoffwechselt. Außerdem wird Zaleplon durch das CYP3A4 in Desethylzaleplon verstoffwechselt, welches durch die Aldehyd Oxidase weiter zu 5-Oxo-Desethylzaleplon umgewandelt wird. Die oxidativen Metaboliten werden weiter durch Konjugation über die Glukuronidierung verstoffwechselt. Sämtliche Metabolite des Zaleplon sind sowohl in Tiermodellen zur Erfassung des Verhaltens als auch in *in vitro* Wirksamkeitsbestimmungen unwirksam.

Die Zaleplon-Plasmaspiegel stiegen linear mit der Dosierung und Zaleplon zeigte keine Anzeichen einer Akkumulation bei Anwendung von bis zu 30 mg/Tag. Die Eliminationshalbwertszeit von Zaleplon beträgt ca. 1 Stunde.

Ausscheidung

Zaleplon wird in Form inaktiver Metaboliten ausgeschieden, in der Hauptsache im Urin (71%) und den Faeces (17%). Siebenundfünfzig Prozent (57%) der Dosis werden im Urin in Form des 5-Oxo-Zaleplon und seiner Glucuronid-Metaboliten wiedergefunden, und weitere 9% werden als 5-Oxo-Desethylzaleplon und seiner Glucuronid-Metaboliten gefunden. Der Rest der im Urin wiedergefundenen Substanz besteht aus selteneren Metaboliten. Die Hauptmenge des Materials in den Faeces besteht aus 5-Oxo-Zaleplon.

Einschränkung der Leberfunktion

Zaleplon wird vorwiegend in der Leber metabolisiert und unterliegt einem beträchtlichen präsystemischen Metabolismus. Folglich war die orale Clearance von Zaleplon bei Patienten mit kompensierter und solchen mit dekomensierter Leberzirrhose um 70 % bzw. 87 % reduziert, was gegenüber gesunden Personen zu ausgeprägten Anstiegen des mittleren C_{max} und der AUC führte (bis zum 4-fachen bei kompensierten und bis zum 7-fachen bei dekomensierten Patienten). Die Zaleplondosis sollte bei Patienten mit leichter bis mittelgradiger Leberfunktionseinschränkung gesenkt werden. Die Anwendung von Zaleplon bei Patienten mit schwerer Leberfunktionseinschränkung wird nicht empfohlen.

Einschränkung der Nierenfunktion

Die Pharmakokinetik von Zaleplon bei Einmalgabe wurde bei Patienten mit leichter (Creatinin-Clearance 40 - 89 ml/min) und mittelgradiger (20 - 39 ml/min) Nierenfunktionseinschränkung sowie bei Dialysepatienten untersucht. Bei Patienten mit mittelgradiger Einschränkung und bei Dialysepatienten war die maximale Plasmakonzentration gegenüber gesunden Probanden um ca. 23 % reduziert. Das Ausmaß der Exposition gegenüber Zaleplon war bei allen Gruppen ähnlich. Deshalb ist bei Patienten mit leichter bis mittelgradiger Niereninsuffizienz keine Dosisanpassung erforderlich. Zaleplon wurde bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz nicht ausreichend untersucht.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Die wiederholte orale Gabe von Zaleplon an Ratten und Hunde führte bei Dosierungen, die bei einem Vielfachen der maximalen therapeutischen Dosierung lagen, zu einem erhöhten Leber- und Nebennierengewicht. Diese Effekte waren reversibel, nicht mit degenerativen mikroskopischen Veränderungen in Leber und Nebennieren assoziiert und waren den Wirkungen vergleichbar, die andere an Benzodiazepinrezeptoren bindende Substanzen bei Tieren hervorrufen. In einer dreimonatigen Studie wurde an noch nicht geschlechtsreifen Hunden mit einem Vielfachen der maximalen therapeutischen Dosierung eine signifikante Verringerung des Gewichtes von Prostata und Hoden beobachtet. Die orale Applikation von Zaleplon an Ratten (bis 20 mg/kg/Tag) über einen Zeitraum von 104 Wochen induzierte keine substanzabhängigen Tumore. Bei Mäusen führte die orale

Verabreichung von Zaleplon in hohen Dosierungen (≥ 100 mg/kg/Tag) über einen Zeitraum von 65 bzw. 104 Wochen zu einer statistisch signifikanten Zunahme benigner, aber nicht maligner Lebertumore. Die erhöhte Inzidenz benigner Lebertumore bei Mäusen ist wahrscheinlich ein adaptiver Effekt.

Insgesamt ergeben sich aus der präklinischen Prüfung keine Hinweise für ein signifikantes Sicherheitsrisiko bei der klinischen Anwendung von Zerene in den empfohlenen Dosierungen.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Bestandteile des Kapselinhalts:

Mikrokristalline Cellulose,
Maisquellstärke,
Siliciumdioxid,
Natriumdodecylsulfat,
Magnesiumstearat,
Lactose-Monohydrat,
Indigokarmin (E132),
Titandioxid (E171).

Bestandteile der Kapselhülle:

Gelatine,
Titandioxid (E171),
Eisen (III)-oxid (E172),
Eisenoxidhydrat (E172),
Eisen (II, III)-oxid (E172),
Natriumdodecylsulfat,
Siliciumdioxid.

Die Drucktinten auf der Kapseloberfläche enthalten folgende Bestandteile (goldene Drucktinte S-13050):

Schellack,
Lecithin,
Simethicon,
Eisenoxidhydrat (E172).

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 30°C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

PVC/PVDC Aluminium-Blisterpackungen zu 7, 10 und 14 Kapseln. Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Keine besonderen Anforderungen.

Die Formulierung von Zerene verursacht eine Änderung der Farbe und Trübung der Flüssigkeit, wenn der Kapselinhalt in einer Flüssigkeit gelöst wird.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Meda AB
Pipers väg 2A
S-170 09 Solna
Schweden

8. ZULASSUNGSNUMMERN

EU/1/99/099/001-003

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/ VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Zulassung: 12. März 1999
Datum der letzten Verlängerung: 12. März 2009

10. STAND DER INFORMATION

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf der Website der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) <http://www.emea.europa.eu/> verfügbar.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Zerene 10 mg Hartkapseln

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Eine Kapsel enthält 10 mg Zaleplon.

Sonstiger Bestandteil: Lactose-Monohydrat 49 mg

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile Hilfsstoffe siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Hartkapseln.

Die Kapseln haben eine opake, weiße, harte Hülle mit rosafarbenem Streifen, beschriftet mit „W“ und der Stärke „10 mg“.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Zerene ist angezeigt zur Behandlung von Patienten mit Schlaflosigkeit, die Schwierigkeit haben einzuschlafen. Zerene ist nur angezeigt, wenn die Störungen schwerwiegend und beeinträchtigend sind und für die Person eine unzumutbare Belastung darstellen.

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Die empfohlene Dosis für Erwachsene beträgt 10 mg.

Die Behandlung sollte so kurz wie möglich sein, mit einer maximalen Behandlungsdauer von zwei Wochen.

Zerene kann unmittelbar vor dem Zubettgehen eingenommen werden oder nachdem der Patient zu Bett gegangen ist und Schwierigkeiten hat einzuschlafen. Da die Anwendung nach einer Mahlzeit die Zeit zum Erreichen der maximalen Plasmakonzentration um ca. 2 Stunden verzögert, sollte mit oder kurz vor der Einnahme von Zerene keine Nahrung aufgenommen werden.

Die tägliche Gesamtdosis von Zerene sollte bei keinem Patienten 10 mg überschreiten. Die Patienten sollten darauf hingewiesen werden, in derselben Nacht keine zweite Dosis einzunehmen.

Ältere Patienten

Ältere Patienten können empfindlicher auf Schlafmittel reagieren; daher ist für diese Patienten 5 mg die empfohlene Dosis von Zerene.

Kinder

Zerene ist kontraindiziert für Kinder (siehe Abschnitt 4.3).

Leberinsuffizienz

Da die Elimination verringert ist, sollten Patienten mit leichter bis mittelgradiger Leberinsuffizienz mit Zerene 5 mg behandelt werden. Bei starker Leberinsuffizienz siehe Abschnitt 4.3.

Niereninsuffizienz

Bei Patienten mit einer leichten bis mittelgradigen Niereninsuffizienz ist eine Dosierungsanpassung nicht erforderlich, da die Pharmakokinetik von Zolpidem bei diesen Patienten unverändert ist. Bei Patienten mit starker Niereninsuffizienz ist die Sicherheit nicht erwiesen (siehe Abschnitt 4.3).

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegenüber dem Wirkstoff oder einem der sonstigen Bestandteile

Schwere Leberinsuffizienz

Schwere Niereninsuffizienz

Schlaf-Apnoe-Syndrom

Myasthenia gravis

Schwere Ateminsuffizienz

Kinder (unter 18 Jahre)

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Unter der Einnahme von Sedativa/Hypnotika wurde über komplexe Handlungen wie „Sleep-Driving“ (also das Führen eines Kraftfahrzeugs in einem schlafwandlerischen Zustand nach Einnahme von Sedativa/Hypnotika, wobei sich der Betreffende später nicht mehr an die Handlung erinnert) berichtet. Zu solchen Ereignissen kann es sowohl bei zuvor nicht mit Sedativa/Hypnotika behandelten Personen als auch bei bereits früher mit Sedativa/Hypnotika therapierten Patienten kommen. Handlungen wie „Sleep-Driving“ können zwar auch bei alleiniger Einnahme von Sedativa/Hypnotika in therapeutischen Dosierungen auftreten, doch scheint der gleichzeitige Genuss von Alkohol bzw. die Anwendung weiterer das zentrale Nervensystem (ZNS) dämpfender Mittel zusammen mit Sedativa/Hypnotika mit einem erhöhten Risiko für solche Handlungen einherzugehen. Dasselbe gilt für eine Überschreitung der empfohlenen Höchstdosis. Aufgrund der damit verbundenen Gefahren für den betroffenen Patienten wie auch für andere empfiehlt sich bei Patienten, die über eine „Sleep-Driving“-Episode berichten, ein Absetzen von Zolpidem. Nach der Einnahme von Sedativa/Hypnotika wurde auch über die Ausführung anderer komplexer Handlungen (wie z.B. Kochen und Einnahme einer Mahlzeit, Führen von Telefongesprächen oder auch Geschlechtsverkehr) in einem schlafwandlerischen Zustand berichtet. Wie auch beim „Sleep-Driving“ erinnern sich die Patienten in der Regel später nicht mehr daran, diese Handlungen ausgeführt zu haben.

Unter der Anwendung von Sedativa/Hypnotika, darunter auch Zolpidem, wurde über schwere anaphylaktische/anaphylaktoide Reaktionen berichtet. Nach Einnahme der ersten Dosis oder auch weiterer Dosen von Sedativa/Hypnotika, darunter auch Zolpidem, liegen Meldungen über das Auftreten von Angioödem mit Beteiligung von Zunge, Glottis oder Kehlkopf vor. Bei manchen Patienten kam es unter der Einnahme von Sedativa/Hypnotika auch zu weiteren Symptomen wie Atemnot, Zuschwollen des Rachens oder auch Übelkeit und Erbrechen. Manche Patienten mussten notfallmäßig medizinisch behandelt werden. Ein Angioödem mit Beteiligung von Zunge, Glottis oder Kehlkopf kann zur Verlegung der Atemwege führen und tödlich verlaufen. Bei Patienten, bei denen es unter der Behandlung mit Zolpidem zu einem Angioödem kommt, ist eine erneute Exposition gegenüber dem Arzneistoff zu unterlassen.

Schlaflosigkeit kann Ausdruck einer zugrunde liegenden physischen oder psychiatrischen Erkrankung sein. Anhaltende oder sich verschlechternde Schlaflosigkeit nach einer kurzen Behandlungsphase mit Zolpidem kann auf die Notwendigkeit einer erneuten Untersuchung des Patienten hindeuten.

Wenn der Patient unter Erwachen in den frühen Morgenstunden leidet, sollte wegen der kurzen Plasmahalbwertszeit von Zolpidem eine alternative Behandlung in Betracht gezogen werden. Die Patienten sollten darauf hingewiesen werden, in derselben Nacht keine zweite Dosis einzunehmen.

Bei gleichzeitiger Verabreichung von Zerenne mit anderen Arzneimitteln, von denen bekannt ist, daß sie CYP3A4 beeinflussen, ist eine Änderung der Plasmakonzentrationen von Zalenon zu erwarten. (Siehe 4.5).

Gewöhnung

Eine gewisse Abnahme der schlaffördernden Wirkung kurzwirksamer Benzodiazepine und Benzodiazepin-ähnlicher Wirkstoffe kann nach wiederholtem Gebrauch über einige Wochen auftreten.

Abhängigkeit

Die Anwendung von Benzodiazepinen und Benzodiazepin-ähnlichen Wirkstoffen kann zu körperlicher und psychischer Abhängigkeit führen. Das Abhängigkeitsrisiko wächst mit der Dosis und der Behandlungsdauer und ist bei Patienten mit Alkohol- und Arzneimittel-Mißbrauch in der Vorgeschichte größer. Wenn sich eine körperliche Abhängigkeit entwickelt hat, führt eine plötzliche Beendigung der Behandlung zu Entzugserscheinungen. Diese können aus Kopfschmerzen, Muskelschmerzen, starken Angstzuständen, Spannungszuständen, Unruhe, Verwirrtheit und Reizbarkeit bestehen. In schweren Fällen können folgende Symptome auftreten: Realitätsverlust, Persönlichkeitsverlust, übersteigerte Schallwahrnehmung, Taubheitsgefühl und Kribbeln in den Gliedmaßen, Überempfindlichkeit gegenüber Licht, Lärm und Berührung, Halluzinationen oder epileptische Anfälle. Nach Markteinführung wurde über Abhängigkeit im Zusammenhang mit Zalenon, vorwiegend in Kombination mit anderen psychotropen Substanzen berichtet.

Rebound-Schlaflosigkeit und Angstzustände

Ein vorübergehendes Syndrom, bei dem die Symptome, die zur Behandlung mit einem Benzodiazepin oder einem Benzodiazepin-ähnlichen Wirkstoff führten, in verstärkter Form wiederkehren, kann bei Beendigung der Behandlung auftreten. Es kann von anderen Reaktionen begleitet sein, einschließlich Stimmungsschwankungen, Angst oder Schlafstörungen und Unruhe.

Dauer der Behandlung

Die Dauer der Behandlung sollte so kurz wie möglich sein (siehe 4.2), und sollte zwei Wochen nicht überschreiten. Eine Verlängerung über diesen Zeitraum hinaus sollte nicht ohne eine erneute klinische Beurteilung des Patienten erfolgen.

Es kann zweckmäßig sein, den Patienten zum Beginn der Behandlung zu informieren, daß die Behandlungsdauer begrenzt sein wird. Es ist wichtig, daß dem Patienten die Möglichkeit von Rebound-Phänomenen bewußt ist, wodurch die Angst davor minimiert wird, sollten sich solche Symptome nach Absetzen des Arzneimittels entwickeln.

Einschränkung des Erinnerungsvermögens und der psychomotorischen Fähigkeiten

Benzodiazepine und Benzodiazepin-ähnliche Wirkstoffe können eine anterograde Amnesie und eine psychomotorische Beeinträchtigung hervorrufen. Diese treten in den meisten Fällen innerhalb einiger Stunden nach Einnahme des Präparates auf. Um das Risiko zu verringern, sollten Patienten bis mindestens 4 Stunden nach Einnahme von Zerenne keine Aktivitäten verrichten, die eine psychomotorische Koordinationsfähigkeit erfordern (Siehe 4.7).

Psychiatrische und „paradoxe“ Reaktionen

Es ist bekannt, daß bei der Anwendung von Benzodiazepinen und Benzodiazepin-ähnlichen Substanzen Reaktionen wie Unruhe, Erregung, Reizbarkeit, Enthemmung, Aggressivität, abnormes Denken, Wahnvorstellungen, Wutausbrüche, Alpträume, Depersonalisation, Halluzinationen, Psychosen, unangemessenes Verhalten, wesensfremde Extrovertiertheit und andere Verhaltensauffälligkeiten auftreten können. Sie können arzneimittelinduziert sein, spontan auftreten oder aus einer zugrunde liegenden psychiatrischen oder physischen Erkrankung resultieren. Diese Reaktionen kommen vor allem bei älteren Patienten vor. Bei Auftreten dieser Reaktionen sollte die Anwendung dieses Arzneimittels beendet werden. Jedes neue Anzeichen oder Symptom einer Verhaltensauffälligkeit erfordert eine sorgfältige und sofortige Untersuchung.

Besondere Patientengruppen

Alkohol- und Arzneimittel-Mißbrauch

Benzodiazepine und Benzodiazepin-ähnliche Wirkstoffe sollten bei Patienten mit früherem Alkohol- oder Arzneimittel-Mißbrauch mit äußerster Vorsicht angewandt werden.

Leberfunktionseinschränkung

Benzodiazepine und Benzodiazepin-ähnliche Wirkstoffe sind nicht für die Behandlung von Patienten mit schwerer Leberinsuffizienz bestimmt, da sie eine Enzephalopathie auslösen können (siehe 4.2). Bei Patienten mit leichter bis mittelgradiger Leberfunktionseinschränkung ist die Bioverfügbarkeit von Zaleplon wegen der reduzierten Clearance erhöht, weshalb bei diesen Patienten eine Anpassung der Dosierung erforderlich ist.

Niereninsuffizienz

Zerene ist bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz kontraindiziert, da es nicht ausreichend untersucht wurde. Bei Patienten mit leichter bis mittelgradiger Niereninsuffizienz unterscheidet sich das pharmakokinetische Profil von Zaleplon nicht wesentlich von dem gesunder Personen. Deswegen ist keine Dosisanpassung notwendig.

Respiratorische Insuffizienz

Vorsicht ist beim Verschreiben von sedativen Arzneimitteln an Patienten geboten, die an chronischer respiratorischer Insuffizienz leiden.

Psychosen

Benzodiazepine und Benzodiazepin-ähnliche Wirkstoffe werden nicht für die primäre Behandlung von psychotischen Erkrankungen empfohlen.

Depression

Benzodiazepine und Benzodiazepin-ähnliche Wirkstoffe sollten nicht allein zur Behandlung von Depressionen oder von Angstzuständen im Zusammenhang mit Depressionen angewandt werden (bei diesen Patienten kann ein Suizid ausgelöst werden). Aufgrund des allgemein erhöhten Risikos einer absichtlichen Überdosierung bei depressiven Patienten, soll ebenso die diesen Patienten verordnete Menge eines Arzneimittels wie Zaleplon auf das notwendige Minimum beschränkt werden.

Zerene enthält Laktose. Patienten mit seltener angeborener Galaktose-Intoleranz, Lapp-Laktase-Mangel oder Glukose-Galaktose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht anwenden.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Eine gleichzeitige Einnahme mit Alkohol wird nicht empfohlen. Der sedierende Effekt kann verstärkt werden, wenn das Produkt in Kombination mit Alkohol angewendet wird. Dies beeinträchtigt die Fähigkeit, Autos zu fahren oder Maschinen zu bedienen (siehe Abschnitt 4.7).

Kombinationseffekte mit anderen ZNS-wirksamen Stoffen sind in Betracht zu ziehen. Eine Verstärkung der zentralen Sedierung kann in Fällen gleichzeitigen Gebrauchs von Antipsychotika (Neuroleptika), Schlafmitteln, Anxiolytika/ Sedativa, antidepressiven Wirkstoffen, narkotischen Analgetika, Antiepileptika, Anästhetika und sedativ wirkenden Antihistaminika auftreten.

Die gleichzeitige Verabreichung einer Einzeldosis von 10 mg Zaleplon und 75mg oder 150 mg Venlafaxin (Retard-Kapsel) täglich hatte keine Auswirkungen auf das Erinnerungsvermögen (Kurz- und Langzeitgedächtnis für Wörter) oder auf die Psychomotorik (Ziffer-Symbol-Substitutionstest). Außerdem gab es keine pharmakokinetischen Wechselwirkungen zwischen Zaleplon und Venlafaxin (Retard-Kapsel).

Im Fall von narkotischen Analgetika kann es zu einer Verstärkung der Euphorie kommen, die zu einer Zunahme der physischen Abhängigkeit führt.

Cimetidin, ein unspezifischer und mäßiger Hemmstoff einiger Leberenzyme, einschließlich der Aldehyd Oxidase und CYP3A4, verursachte einen 85%igen Anstieg der Plasmakonzentrationen von Zaleplon, da es sowohl das primäre (Aldehyd Oxydase) als auch das sekundäre (CYP3A4) Enzym hemmt, durch die Zaleplon verstoffwechselt wird. Deshalb ist bei gleichzeitiger Verabreichung von Cimetidin und Zerene Vorsicht geboten.

Nach Einnahme von Zerene zusammen mit einer Einzeldosis von 800 mg Erythromycin, einem starken, selektiven CYP₃A₄-Hemmer, kam es zu einer Erhöhung der Plasmakonzentration von Zaleplon um 34 %. Normalerweise wird eine Anpassung der Dosis von Zerene nicht erforderlich sein, die Patienten sollten aber darüber informiert werden, dass die sedierenden Effekte verstärkt werden könnten.

Im Gegensatz dazu führt Rifampicin, ein starker Induktor einiger Leberenzyme, einschließlich CYP3A4, zu einer vierfachen Erniedrigung der Plasmakonzentrationen von Zaleplon. Die gleichzeitige Verabreichung von Zerene mit Induktoren von CYP3A4, wie Rifampicin, Carbamazepin und Phenobarbital, können zu einer Abnahme der Wirksamkeit von Zaleplon führen.

Zerene beeinflusst nicht die pharmakokinetischen und pharmakodynamischen Eigenschaften von Digoxin und Warfarin, zweier Stoffe mit geringer therapeutischer Breite. Außerdem zeigte Ibuprofen, modellhaft für Substanzen, die die renale Ausscheidung verändern, keine Interaktion mit Zerene.

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

Obwohl Tierstudien keine teratogenen oder embryotoxischen Effekte gezeigt haben, liegen zu Zerene unzureichende klinische Daten vor, um die Sicherheit während der Schwangerschaft und Stillzeit zu beurteilen. Es wird geraten, Zerene während der Schwangerschaft nicht einzunehmen. Wenn das Arzneimittel einer Frau im gebärfähigen Alter verschrieben wird, sollte sie angewiesen werden, ihren Arzt bezüglich des Absetzens des Arzneimittels zu kontaktieren, wenn sie beabsichtigt, schwanger zu werden, oder vermutet, schwanger zu sein.

Wenn das Arzneimittel aus zwingenden medizinischen Gründen während des letzten Abschnitts der Schwangerschaft oder während der Wehen in hohen Dosen angewendet wird, können Auswirkungen auf das Neugeborene, wie Abnahme der Körpertemperatur, Abnahme des Tonus der Skelettmuskulatur und mäßige Atemdämpfung, aufgrund der pharmakologischen Wirkung des Arzneimittels erwartet werden.

Säuglinge von Müttern, die während der letzten Abschnitte der Schwangerschaft längerfristig Benzodiazepine und Benzodiazepin-ähnliche Wirkstoffe eingenommen haben, können eine körperliche Abhängigkeit entwickelt haben. Bei ihnen kann ein gewisses Risiko für die Entwicklung von Entzugssymptomen nach der Geburt bestehen.

Da Zaleplon über die Muttermilch ausgeschieden wird, sollte Zerene nicht von stillenden Müttern angewendet werden.

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

Zerene hat großen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Sedierung, Amnesie, eingeschränkte Konzentrationsfähigkeit und Beeinträchtigung der Muskelfunktion können die Fähigkeit, Auto zu fahren oder Maschinen zu bedienen, nachteilig beeinflussen. Wenn es zu unzureichender Schlafdauer kommt, wird die Aufmerksamkeit wahrscheinlich beeinträchtigt (siehe auch 4.5). Vorsicht ist geboten bei Patienten, die komplizierte Aufgaben zu erfüllen haben.

4.8 Nebenwirkungen

Die häufigsten berichteten Nebenwirkungen sind Amnesie, Parästhesie, Benommenheit und Dysmenorrhoe.

Die Häufigkeit wird definiert als

Sehr häufig ($\geq 1/10$)

Häufig ($\geq 1/100$ to $< 1/10$)

Gelegentlich ($\geq 1/1,000$ to $< 1/100$)

Selten ($\geq 1/10,000$ to $< 1/1,000$)

Sehr selten ($< 1/10,000$)

Häufigkeit unbestimmt (aufgrund der Daten nicht einzuschätzen)

Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Organ/System
(Häufigkeit)

Nebenwirkung

Erkrankungen des Nervensystems

Häufig:

Gelegentlich:

Amnesie, Parästhesie, Benommenheit,
Ataxie / Koordinationstörung, Schwindelgefühl,
herabgesetzte Konzentrationsfähigkeit,
Geruchstäuschung, Sprechstörung (Dysarthrie,
verwaschene Sprache), Sensibilitätsstörung

Siehe auch unter Amnesie

Augenerkrankungen

Gelegentlich:

Verändertes Sehvermögen, Doppelbilder

Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths

Gelegentlich:

Geräuschempfindlichkeit

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Gelegentlich:

Übelkeit

Erkrankungen der Haut und des
Unterhautzellgewebes

Gelegentlich:

Lichtempfindlichkeit

Häufigkeit unbestimmt:

Angioödem

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Gelegentlich:

Appetitlosigkeit

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am
Verbreichungsort

Gelegentlich:

Schwäche, Unwohlsein

Erkrankungen des Immunsystems

Sehr selten:

Anaphylaktische / anaphylaktoide Reaktionen

Leber- und Gallenerkrankungen
Häufigkeit unbestimmt:

Hepatotoxizität (meist beschrieben als erhöhte
Transaminase-Werte)

Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der
Brustdrüse
Häufig:

Dysmenorrhoe

Psychiatrische Erkrankungen
Gelegentlich

Depersonalisation, Halluzinationen, Depression,
Verwirrtheit, Apathie
Schlafwandeln

Häufigkeit unbestimmt:

Siehe auch unter Depression und Psychiatrische und „paradoxe“ Reaktionen.

Amnesie

Eine anterograde Amnesie kann bei Anwendung empfohlener therapeutischer Dosen auftreten, wobei das Risiko bei höherer Dosierung zunimmt. Amnestische Wirkungen können mit unangemessenem Verhalten einhergehen (siehe 4.4).

Depression

Eine vorherbestehende Depression kann bei der Anwendung von Benzodiazepinen oder Benzodiazepin-ähnlichen Wirkstoffen demaskiert werden.

Psychiatrische und „paradoxe“ Reaktionen

Unter der Anwendung von Benzodiazepinen oder Benzodiazepin-ähnlichen Wirkstoffen ist das Auftreten von Reaktionen wie Unruhe, Aufgeregtheit, Reizbarkeit, Enthemmung, Aggressivität, abnormes Denken, Wahnvorstellungen, Wutausbrüchen, Alpträumen, Depersonalisation, Halluzinationen, Psychosen, unangemessenem Verhalten, wesensfremde Extrovertiertheit und anderen unerwünschten Verhaltensauffälligkeiten bekannt. Derartige Reaktionen treten vorzugsweise bei älteren Personen auf.

Abhängigkeit

Die Anwendung (selbst therapeutischer Dosen) kann zur Entwicklung einer körperlichen Abhängigkeit führen: bei Abbruch der Therapie kann es zu Entzugs- oder Rebounderscheinungen kommen (siehe 4.4). Psychische Abhängigkeit kann auftreten. Über Mißbrauch von Benzodiazepinen und Benzodiazepin-ähnlichen Arzneistoffen wurde berichtet.

4.9 Überdosierung

Es gibt nur begrenzte klinische Erfahrungen bezüglich der Auswirkungen einer akuten Überdosis von Zerenone. Blutspiegel bei Überdosierung beim Menschen sind nicht bestimmt worden.

Wie bei anderen Benzodiazepinen oder Benzodiazepin-ähnlichen Wirkstoffen sollte eine Überdosis nicht lebensbedrohlich sein, solange keine Kombination mit anderen ZNS-Depressiva vorliegt (einschließlich Alkohol).

Generell sollte bei der Behandlung einer Überdosierung mit Arzneimitteln daran gedacht werden, daß mehrere Mittel eingenommen worden sein könnten.

Nach einer Überdosierung mit oral eingenommenen Benzodiazepin oder Benzodiazepin-ähnlichen Wirkstoffen sollte Erbrechen (innerhalb 1 Stunde) eingeleitet werden, sofern der Patient bei Bewußtsein ist. Wenn der Patient bewußtlos ist, sollte eine Magenspülung durchgeführt werden, wobei die Atemwege frei zu halten sind. Wenn eine Magenentleerung keine Vorteile bringt, sollte

Aktivkohle zur Resorptionsverminderung gegeben werden. Atem- und Kreislauffunktion sollten unter Intensivpflege besonders überwacht werden.

Überdosierung von Benzodiazepin oder Benzodiazepin-ähnlichen Wirkstoffen manifestiert sich gewöhnlich durch zentralnervöse Dämpfung unterschiedlichen Grades, von Benommenheit bis zum Koma. In leichten Fällen umfassen die Symptome Benommenheit, Verwirrtheit und Lethargie, in schwereren Fällen können die Symptome Ataxie, Verringerung des Muskeltonus, Blutdruckabfall, Atemdepression, selten Koma und äußerst selten Tod einschließen.

Es wurde über Chromaturie (blau-grüne Urin-Verfärbung) bei Zaleplon-Überdosis berichtet.

Flumazenil kann als Antidot nützlich sein. Aufgrund von Tierstudien ist anzunehmen, daß Flumazenil ein Zaleplonantagonist ist, der bei der Behandlung von Zereale-Überdosierungen in Erwägung gezogen werden sollte. Es gibt jedoch keine klinischen Erfahrungen bezüglich des Einsatzes von Flumazenil als Antidot bei einer Zereale-Überdosierung.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Benzodiazepin-ähnliche Arzneimittel ATC Code N05CF03

Zaleplon ist ein Pyrazolopyrimidin-Schlafmittel, das sich strukturell von den Benzodiazepinen und anderen Hypnotika unterscheidet. Zaleplon bindet selektiv an den Benzodiazepin Typ 1 Rezeptor.

Zaleplons pharmakokinetisches Profil zeigt eine schnelle Resorption und Elimination (siehe 5.2). Zusammen mit seinen Subtyp-selektiven Rezeptor-bindenden Eigenschaften mit hoher Selektivität und niedriger Affinität für den Benzodiazepin Typ 1 Rezeptor sind diese Merkmale verantwortlich für die pharmakologischen Eigenschaften von Zereale.

Die Wirksamkeit von Zereale wurde sowohl in Studien in Schlaflaboratorien unter Verwendung von objektiven polysomnographischen (PSG) Schlafmessungen als auch in Studien bei ambulanten Patienten anhand von Patienten-Fragebögen zur Beurteilung des Schlafs festgestellt. In diesen Studien war bei den Patienten die Diagnose primäre (psychophysiologische) Schlaflosigkeit gestellt worden.

In den Studien mit ambulanten Patienten (nicht über 65 Jahren) war die Schlaf-Latenz mit Zereale 10 mg bis zu 4 Wochen lang reduziert. In 2-wöchigen Studien bei älteren Patienten war die Schlaf-Latenz im Vergleich zu Placebo mit Zereale 5 mg häufig signifikant verkürzt und mit Zereale 10 mg konsistent verkürzt. Diese verkürzte Schlaf-Latenz unterschied sich signifikant von der Latenz, die nach Gabe von Placebo beobachtet wurde. Die Ergebnisse aus den 2- bzw. 4-wöchigen Studien zeigten, daß sich bei keiner der Zereale-Dosierungen eine pharmakologische Toleranz entwickelt.

In den Zereale-Studien, bei denen objektive PSG-Meßmethoden verwendet wurden, war Zereale 10 mg Placebo überlegen bezogen auf die Verkürzung der Schlaf-Latenz und Verlängerung der Schlafdauer während der ersten Hälfte der Nacht. In kontrollierten Studien, in denen der prozentuale Anteil der Schlafzeit pro Schlafphase gemessen wurde, zeigte sich, daß Zereale die Schlaf-Phasen nicht beeinflußt.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Absorption

Zaleplon wird schnell und nahezu vollständig nach oraler Anwendung aufgenommen, maximale Konzentrationen werden nach ca. 1 Stunde erreicht. Mindestens 71% der oral verabreichten Dosis werden absorbiert. Zaleplon unterliegt einer präsystemischen Metabolisierung, die in einer absoluten Bioverfügbarkeit von ca. 30% resultiert.

Verteilung

Zaleplon ist lipophil und hat ein Verteilungsvolumen von ca. $1,4 \pm 0,3$ l/kg nach intravenöser Anwendung. Die *in vitro* bestimmte Plasmaproteinbindung beträgt ca. 60%, ein Hinweis dafür, daß das Interaktionsrisiko aufgrund der Proteinbindung gering ist.

Metabolisierung

Zaleplon wird hauptsächlich durch die Aldehyd Oxidase zu 5-Oxo-Zaleplon verstoffwechselt. Außerdem wird Zaleplon durch das CYP3A4 in Desethylzaleplon verstoffwechselt, welches durch die Aldehyd Oxidase weiter zu 5-Oxo-Desethylzaleplon umgewandelt wird. Die oxidativen Metaboliten werden weiter durch Konjugation über die Glukuronidierung verstoffwechselt. Sämtliche Metabolite des Zaleplon sind sowohl in Tiermodellen zur Erfassung des Verhaltens als auch in *in vitro* Wirksamkeitsbestimmungen unwirksam.

Die Zaleplon-Plasmaspiegel stiegen linear mit der Dosierung und Zaleplon zeigte keine Anzeichen einer Akkumulation bei Anwendung von bis zu 30 mg/Tag. Die Eliminationshalbwertszeit von Zaleplon beträgt ca. 1 Stunde.

Ausscheidung

Zaleplon wird in Form inaktiver Metaboliten ausgeschieden, in der Hauptsache im Urin (71%) und den Faeces (17%). Siebenundfünfzig Prozent (57%) der Dosis werden im Urin in Form des 5-Oxo-Zaleplon und seiner Glucuronid-Metaboliten wiedergefunden, und weitere 9% werden als 5-Oxo-Desethylzaleplon und seiner Glucuronid-Metaboliten gefunden. Der Rest der im Urin wiedergefundenen Substanz besteht aus selteneren Metaboliten. Die Hauptmenge des Materials in den Faeces besteht aus 5-Oxo-Zaleplon.

Einschränkung der Leberfunktion

Zaleplon wird vorwiegend in der Leber metabolisiert und unterliegt einem beträchtlichen präsystemischen Metabolismus. Folglich war die orale Clearance von Zaleplon bei Patienten mit kompensierter und solchen mit dekompenzierter Leberzirrhose um 70 % bzw. 87 % reduziert, was gegenüber gesunden Personen zu ausgeprägten Anstiegen des mittleren C_{max} und der AUC führte (bis zum 4-fachen bei kompensierten und bis zum 7-fachen bei dekompenzierten Patienten). Die Zaleplondosis sollte bei Patienten mit leichter bis mittelgradiger Leberfunktionseinschränkung gesenkt werden. Die Anwendung von Zaleplon bei Patienten mit schwerer Leberfunktionseinschränkung wird nicht empfohlen.

Einschränkung der Nierenfunktion

Die Pharmakokinetik von Zaleplon bei Einmalgabe wurde bei Patienten mit leichter (Creatinin-Clearance 40 - 89 ml/min) und mittelgradiger (20 - 39 ml/min) Nierenfunktionseinschränkung sowie bei Dialysepatienten untersucht. Bei Patienten mit mittelgradiger Einschränkung und bei Dialysepatienten war die maximale Plasmakonzentration gegenüber gesunden Probanden um ca. 23 % reduziert. Der Ausmaß der Exposition gegenüber Zaleplon war bei allen Gruppen ähnlich. Deshalb ist bei Patienten mit leichter bis mittelgradiger Niereninsuffizienz keine Dosisanpassung erforderlich. Zaleplon wurde bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz nicht ausreichend untersucht.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Die wiederholte orale Gabe von Zaleplon an Ratten und Hunde führte bei Dosierungen, die bei einem Vielfachen der maximalen therapeutischen Dosierung lagen, zu einem erhöhten Leber- und Nebennierengewicht. Diese Effekte waren reversibel, nicht mit degenerativen mikroskopischen Veränderungen in Leber und Nebennieren assoziiert und waren den Wirkungen vergleichbar, die andere an Benzodiazepinrezeptoren bindende Substanzen bei Tieren hervorrufen. In einer dreimonatigen Studie wurde an noch nicht geschlechtsreifen Hunden mit einem Vielfachen der maximalen therapeutischen Dosierung eine signifikante Verringerung des Gewichtes von Prostata und Hoden beobachtet. Die orale Applikation von Zaleplon an Ratten (bis 20 mg/kg/Tag) über einen Zeitraum von 104 Wochen induzierte keine substanzabhängigen Tumore. Bei Mäusen führte die orale Verabreichung von Zaleplon in hohen Dosierungen (≥ 100 mg/kg/Tag) über einen Zeitraum von 65

bzw. 104 Wochen zu einer statistisch signifikanten Zunahme benignen, aber nicht malignen Lebertumoren. Die erhöhte Inzidenz benignen Lebertumoren bei Mäusen ist wahrscheinlich ein adaptiver Effekt.

Insgesamt ergeben sich aus der präklinischen Prüfung keine Hinweise für ein signifikantes Sicherheitsrisiko bei der klinischen Anwendung von Zerene in den empfohlenen Dosierungen.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Bestandteile des Kapselinhalts:

Mikrokristalline Cellulose,
Maisquellstärke,
Siliciumdioxid,
Natriumdodecylsulfat,
Magnesiumstearat,
Lactose-Monohydrat,
Indigokarmin (E132),
Titandioxid (E171).

Bestandteile der Kapselhülle:

Gelatine,
Titandioxid (E171),
Natriumdodecylsulfat,
Siliciumdioxid.

Die Drucktinten auf der Kapseloberfläche enthalten folgende Bestandteile (rosa Drucktinte SW-1105):

Schellack,
Titandioxid (E171),
Ammoniumhydroxid,
Eisen (III)-oxid (E172),
Eisenoxidhydrat (E172).

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 30°C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

PVC/PVDC Aluminium-Blisterpackungen zu 7, 10 und 14 Kapseln. Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Keine besonderen Anforderungen.

Die Formulierung von Zerene verursacht eine Änderung der Farbe und Trübung der Flüssigkeit, wenn der Kapselinhalt in einer Flüssigkeit gelöst wird.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Meda AB
Pipers väg 2A
S-170 09 Solna
Schweden

8. ZULASSUNGSNUMMERN

EU/1/99/099/004-006

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/ VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Zulassung: 12. März 1999
Datum der letzten Verlängerung: 12. März 2009

10. STAND DER INFORMATION

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf der Website der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

ANHANG II

- A. INHABER DER HERSTELLUNGSERLAUBNIS, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST**
- B. BEDINGUNGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**

A. INHABER DER HERSTELLUNGSERLAUBNIS, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST

Name und Anschrift des Hersteller, der für die Chargenfreigabe verantwortlich ist

MEDA Manufacturing GmbH
Neurather Ring 1
51063 Köln
Deutschland

B. BEDINGUNGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

- **BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH, DIE DEM INHABER DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN AUFERLEGT WERDEN**

Arzneimittel, das der Verschreibungspflicht unterliegt.

- **BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN HINSICHTLICH DER SICHEREN UND WIRKSAMEN ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

Nicht zutreffend.

ANHANG III
ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

Arzneimittel nicht länger zugelassen

A. ETIKETTIERUNG

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG FÜR ZERENE 5 MG - 7, 10 UND 14 KAPSELN

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Zerene 5 mg Hartkapseln
zaleplon

2. WIRKSTOFF(E)

Eine Hartkapsel enthält 5 mg Zaleplon.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Unter anderem enthalten: Lactose-Monohydrat
Für weitere Informationen siehe Packungsbeilage

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

7 Hartkapseln
10 Hartkapseln
14 Hartkapseln

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Zum Einnehmen

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis:

9. BESONDERE LAGERUNGSHINWEISE

Nicht über 30°C lagern.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTELN ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Meda AB
Pipers väg 2A
S-170 09 Solna
Schweden

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/99/099/001	7 Kapseln
EU/1/99/099/002	10 Kapseln
EU/1/99/099/003	14 Kapseln

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**16. INFORMATION IN BRAILLE-SCHRIFT**

Zerene 5 mg

MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN
--

ANGABEN AUF DER BLISTERPACKUNG FÜR 5 MG HARTKAPSELN
--

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Zerene 5 mg Hartkapseln
zaleplon

2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS
--

Meda AB

3. VERFALLDATUM

Verwendbar bis:

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

5. WEITERE ANGABEN

Arzneimittel nicht länger zugelassen

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG FÜR ZERENE 10 MG – 7, 10 UND 14 KAPSELN

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Zerene 10 mg Hartkapseln
zaleplon

2. WIRKSTOFFE(E)

Eine Hartkapsel enthält 10 mg Zaleplon.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Unter anderem enthalten: Lactose-Monohydrat
Für weitere Informationen siehe Packungsbeilage

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

7 Hartkapseln
10 Hartkapseln
14 Hartkapseln

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Zum Einnehmen

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE; FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis:

9. BESONDERE LAGERUNGSHINWEISE

Nicht über 30°C lagern.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTELN ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Meda AB
Pipers väg 2A
S-170 09 Solna
Schweden

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/99/099/004	7 Kapseln
EU/1/99/099/005	10 Kapseln
EU/1/99/099/006	14 Kapseln

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**16. INFORMATION IN BRAILLE-SCHRIFT**

Zerene 10 mg

MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN
--

ANGABEN AUF DER BLISTERPACKUNG FÜR FOR 10 MG HARTKAPSELN

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Zerene 10 mg Hartkapseln
zaleplon

2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS
--

Meda AB

3. VERFALLDATUM

Verwendbar bis:

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

5. WEITERE ANGABEN

Arzneimittel nicht länger zugelassen

B. PACKUNGSBEILAGE

Zerene 5 mg Hartkapseln
(Zaleplon)

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Einnahme dieses Arzneimittels beginnen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn eine der aufgeführten Nebenwirkungen Sie erheblich beeinträchtigt oder Sie Nebenwirkungen bemerken, die nicht in dieser Gebrauchsinformation angegeben sind, informieren Sie bitte Ihren Arzt oder Apotheker

Diese Packungsbeilage beinhaltet:

1. Was ist Zerene und wofür wird es angewendet?
2. Was müssen Sie vor der Einnahme von Zerene beachten?
3. Wie ist Zerene einzunehmen?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Zerene aufzubewahren?
6. Weitere Informationen

1. WAS IST ZERENE UND WOFÜR WIRD ES ANGEWENDET?

Zerene gehört zu einer Substanz-Klasse, welche als Benzodiazepin-ähnliche Arzneimittel bezeichnet wird und Arzneimittelzubereitungen mit schlaffördernder Wirkung umfaßt.

Zerene hilft Ihnen zu schlafen. Schlafstörungen dauern normalerweise nicht lange, und die meisten Menschen benötigen nur eine kurzzeitige Behandlung. Die Behandlungsdauer kann gewöhnlich von wenigen Tagen bis zu zwei Wochen variieren. Wenn Sie noch immer Schlafprobleme haben, nachdem Sie die Einnahme Ihrer Kapseln beendet haben, sprechen Sie bitte wieder mit Ihrem Arzt.

2. WAS MÜSSEN SIE VOR DER EINNAHME VON ZERENE BEACHTEN?

Nehmen Sie Zerene nicht ein, wenn Sie:

- eine Überempfindlichkeit (eine Allergie) gegen Zaleplon oder einen der anderen Bestandteile von Zerene haben
- unter Schlaf-Apnoe leiden (kurzzeitiges Aussetzen der Atmung während des Schlafs)
- eine schwere Nieren- oder Lebererkrankung haben.
- unter Myasthenia gravis (sehr schwachen oder müden Muskeln) leiden
- schwerwiegende Probleme mit der Atmung haben oder lungenkrank sind.

Fragen Sie Ihren Arzt, wenn Sie im Zweifel darüber sind, ob einer dieser Umstände bei Ihnen zutrifft. Kinder unter 18 Jahren dürfen Zerene nicht einnehmen.

Besondere Vorsicht bei der Einnahme von Zerene ist erforderlich:

- Trinken Sie niemals Alkohol, während Sie mit Zerene behandelt werden. Alkohol kann die unerwünschten Wirkungen jedes Arzneimittels verstärken, das zur Schlafunterstützung eingenommen wird.

- Verwenden Sie es mit äußerster Vorsicht, wenn Sie jemals von Arzneimitteln oder Alkohol abhängig waren.
- Wenn Sie Medikamente einnehmen, die einschließlich Zereone zur Gruppe der Schlafmittel gehören, besteht die Möglichkeit, dass Sie von diesen abhängig werden können. Wenn Sie eine physische Abhängigkeit entwickelt haben kann es bei einem plötzlichen Absetzen zu Entzugssyndromen führen. Diese können sich in Kopfschmerzen, Muskelschmerz, extremer Ängstlichkeit, Nervosität, Unruhe, Verwirrung und Reizbarkeit äußern.
- Nehmen Sie Zereone oder irgendein anderes Schlafmittel nicht länger ein, als Ihr Arzt es Ihnen empfohlen hat.
- Nehmen Sie innerhalb einer Nacht keine zweite Dosis von Zereone ein.
- Sollte nach einer kurzen Behandlungsdauer die Schlaflosigkeit bestehen bleiben oder sich verschlimmern setzen Sie sich mit Ihrem Arzt in Verbindung.
- Es besteht die Möglichkeit, daß Sie bei Einnahme von Schlafmitteln eine bestimmte Form eines zeitlich begrenzten Erinnerungsausfalls (Amnesie) und eine Störung der Bewegungskoordination erleiden. Sie können dies normalerweise dadurch verhindern, daß Sie nach dem Einnehmen von Zereone mindestens 4 Stunden untätig bleiben.
- Es besteht die Möglichkeit, dass es bei Ihnen zu Schlafwandeln kommt. Dabei führen Sie unter Umständen Handlungen wie die Einnahme einer Mahlzeit oder das Führen eines Kraftfahrzeugs aus, ohne ganz wach zu sein und ohne sich später an diese Handlung zu erinnern. Wenn es bei Ihnen zu einem solchen Ereignis kommt, müssen Sie sich umgehend mit Ihrem Arzt in Verbindung setzen.
- Unter der Anwendung von Schlafmitteln, einschließlich Zereone, ist das Auftreten von Reaktionen wie Unruhe, Aufgeregtheit, Reizbarkeit, Enthemmung, Aggressivität, abnormem Denken, Wahnvorstellungen, Wutausbrüchen, Alpträumen, Depersonalisation, Halluzinationen, Psychosen, unangemessenem Verhalten, wesensfremder Extrovertiertheit und anderen unerwünschten Verhaltensauffälligkeiten bekannt. Derartige Reaktionen können durch das Arzneimittel verursacht sein, spontan auftreten oder das Ergebnis einer zugrunde liegenden psychiatrischen oder körperlichen Erkrankung sein. Sie treten vorzugsweise bei älteren Personen auf. Wenn es bei Ihnen zu einem von diesen Ereignissen kommt, setzen Sie sich umgehend mit Ihrem Arzt in Verbindung.
- In seltenen Fällen wurde über schwere allergische Reaktionen berichtet. Im Rahmen einer allergischen Reaktion kann es zu Hautausschlag, Juckreiz, Atemnot und Gesichts-, Lippen-, Rachen- und Zungenschwellungen, sowie Übelkeit und Erbrechen kommen. Wenn es bei Ihnen zu einem dieser Ereignisse kommt, müssen Sie sich umgehend mit Ihrem Arzt in Verbindung setzen.

Bei Einnahme von Zereone mit anderen Arzneimitteln:

Nehmen Sie keine anderen Arzneimittel ein, ohne vorher Ihren Arzt oder Apotheker zu fragen. Dies schließt verschreibungsfreie Arzneimittel ein. Einige können Schläfrigkeit verursachen und sollten nicht eingenommen werden, solange Zereone angewendet wird.

Wenn Zereone mit anderen Arzneimitteln eingenommen wird, die auf die Gehirntätigkeit wirken, kann Sie die Kombination schläfriger machen, als es sein sollte. Seien Sie sich bewußt, daß solche Kombinationen dazu führen können, daß Sie sich am nächsten Tag schläfrig fühlen. Zu diesen Substanzen gehören: Arzneimittel für die Behandlung von seelischen Krankheiten (Arzneimittel gegen psychotische Störungen, Schlafmittel, angstlösende/ beruhigende Arzneimittel, Arzneimittel gegen Depressionen), Arzneimittel zur Linderung von starken Schmerzen (morphinartige Schmerzmittel), Arzneimittel für die Behandlung von Anfällen/ Schüttelkrämpfen (Mittel gegen Epilepsie), Anästhetika und Arzneimittel für die Behandlung von Allergien (sedierende Antihistaminika).

Sie sollten es Ihrem Arzt oder Apotheker sagen, wenn Sie Cimetidin (ein Magenmittel) oder Erythromycin (ein Antibiotikum) einnehmen.

Bei Einnahme von Zereone zusammen mit Nahrungsmitteln und Getränken:

Es wird abgeraten, Zerene während einer Hauptmahlzeit oder unmittelbar danach einzunehmen, da es dann langsamer wirken könnte. Schlucken Sie die Kapsel mit einem kleinen Glas Wasser. Trinken Sie niemals Alkohol, während Sie mit Zerene behandelt werden (siehe Abschnitt: „Besondere Vorsicht bei der Einnahme von Zerene ist erforderlich:“).

Schwangerschaft und Stillzeit

Sagen Sie Ihrem Arzt, wenn Sie schwanger sind oder beabsichtigen, schwanger zu werden. Zerene sollte unter diesen Umständen nicht angewendet werden, da keine ausreichenden klinischen Daten vorliegen, um die Sicherheit während der Schwangerschaft zu beurteilen.

Sagen Sie Ihrem Arzt, wenn Sie stillen. Zerene sollte unter diesen Umständen nicht angewendet werden, da keine ausreichenden klinischen Daten vorliegen, um die Sicherheit während der Stillzeit zu beurteilen.

Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen:

Zerene kann Sie schläfrig machen, die Konzentration verringern oder zu Muskelschwäche führen. Diese Beschwerden können stärker ausgeprägt sein wenn Sie nach Einnahme des Arzneimittels weniger als 7 bis 8 Stunden geschlafen haben. Wenn Sie betroffen sind, sollten Sie kein Auto fahren und keine Maschinen bedienen.

Wichtige Information über bestimmte sonstige Bestandteile von Zerene

Warnhinweis: Wenn Ihr Arzt Sie darüber informiert hat, dass Sie eine Unverträglichkeit gegenüber manchen Zuckern haben, setzen Sie sich bitte erst mit Ihrem Arzt in Verbindung, bevor Sie dieses Arzneimittel einnehmen.

3. WIE IST ZERENE EINZUNEHMEN?

Nehmen Sie Zerene immer genau nach Anweisung des Arztes ein. Bitte fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht ganz sicher sind.

Die übliche Dosierung für Erwachsene ist die Einnahme einer 10 mg Kapsel kurz bevor Sie zu Bett gehen, oder wenn Sie zu Bett gegangen sind und Schwierigkeiten haben einzuschlafen. Nehmen Sie keine zweite Dosis während einer einzigen Nacht.

- Es gibt unterschiedliche Dosierungsempfehlungen für Personen die 65 Jahre oder älter sind, sowie für Personen mit leichten bis mittelschweren Lebererkrankungen:
65 Jahre oder älter: Nehmen Sie eine 5 mg-Kapsel
Leichte bis mittelschwere Lebererkrankungen: Nehmen Sie eine 5 mg-Kapsel

Zerene ist so entwickelt, dass es zu einer Änderung der Farbe und Trübung der Flüssigkeit kommt, wenn der Kapselinhalt in dieser Flüssigkeit gelöst wird.

Wenn Sie eine größere Menge von Zerene eingenommen haben, als Sie sollten:

Sprechen Sie unverzüglich mit einem Arzt und sagen Sie ihm, wie viele Kapseln Sie eingenommen haben. Gehen Sie nicht ohne Begleitung zum Arzt.

Sollten Sie zu viele Kapseln eingenommen haben könnten Sie sehr schnell schläfrig werden, bei Einnahme größerer Mengen könnte dies bis zum Koma führen.

Wenn Sie die Einnahme von Zerene vergessen haben:

Nehmen Sie Ihre nächste Kapsel zum üblichen Zeitpunkt ein, setzen Sie dann die Einnahme wie gewohnt fort. Nehmen Sie nicht eine erhöhte Dosis ein, wenn Sie die vorherige Einnahme vergessen haben.

Wenn Sie die Einnahme von Zerene abbrechen

Wenn die Behandlung beendet wird, kann Ihre ursprüngliche Schlaflosigkeit wiederkehren, und Sie können Erscheinungen wie Stimmungsschwankungen, Angstzustände und Unruhe erfahren. Falls Sie unter solchen Erscheinungen leiden, fragen Sie Ihren Arzt um Rat.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung des Arzneimittels haben, fragen Sie Ihren Arzt oder Apotheker.

4. WELCHE NEBENWIRKUNGEN SIND MÖGLICH?

Wie alle Arzneimittel kann Zerene Nebenwirkungen verursachen, die aber nicht bei jedem auftreten müssen. Informieren Sie bitte Ihren Arzt oder Apotheker, wenn eine der aufgeführten Nebenwirkungen Sie erheblich beeinträchtigt oder Sie Nebenwirkungen bemerken, die nicht in dieser Gebrauchsinformation angegeben sind.

Die Häufigkeiten der gelisteten Nebenwirkungen sind folgendermaßen definiert:

Sehr häufig ($\geq 1/10$)

Häufig ($\geq 1/100$ to $< 1/10$)

Gelegentlich ($\geq 1/1,000$ to $< 1/100$)

Selten ($\geq 1/10,000$ to $< 1/1,000$)

Sehr selten ($< 1/10,000$)

Häufigkeit unbestimmt (aufgrund der Daten nicht einzuschätzen)

Nebenwirkungen, die häufig auftreten können: Gedächtnisstörungen; Gefühl wie Ameisenlaufen, z.B. in den Armen und Beinen (Parästhesie); Benommenheit; schmerzhafte Monatsblutung.

Gelegentlich auftretende Nebenwirkungen schließen ein: Schwindelgefühl; Schwäche; eingeschränkte Bewegungskoordination; Gleichgewichtsunsicherheit und/oder Stürze (Ataxie); herabgesetzte Konzentrationsfähigkeit; Teilnahmslosigkeit; Unruhe; Depression; Aufgeregtheit; Reizbarkeit; Verwirrtheit; abnormes Denken und Verhalten (wesensfremde Extrovertiertheit, Enthemmung, Aggressivität, Wutanfälle, Wahnvorstellung, Depersonalisation, Psychose); Alpträume; Halluzinationen: Doppeltsehen oder andere Sehstörungen; erhöhte Geräuschempfindlichkeit (Hyperakusis); Geruchsstörung (Parosmie); Sprechstörungen, einschließlich verwaschene Sprache; Taubheitsgefühl, z.B. in Armen und Beinen (Hypästhesie); Übelkeit; verminderter Appetit; gesteigerte Lichtempfindlichkeit (Sonnenlicht, UV-Licht); vages Krankheitsgefühl (Unwohlsein).

In sehr seltenen Fällen wurde über allergische Reaktionen, darunter schwerwiegende mit Atembeschwerden, die eine sofortige ärztliche Behandlung erfordern, berichtet. Im Rahmen einer allergischen Reaktion kann es auch zu Hautausschlag, Juckreiz und Gesichts-, Lippen-, Rachen- und Zungenschwellungen kommen.

Es wurde über Erhöhungen von Transaminasen (eine Gruppe von Leber-Enzymen, die natürlicherweise im Blut vorkommen) berichtet, was ein Anzeichen für Leber-Probleme sein kann.

Wenn eine der aufgeführten Nebenwirkungen Sie erheblich beeinträchtigt oder Sie Nebenwirkungen bemerken, die nicht in dieser Gebrauchsinformation angegeben sind, informieren Sie bitte Ihren Arzt oder Apotheker.

5. WIE IST ZERENE AUFZUBEWAHREN?

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

Nicht über 30°C lagern.

Sie dürfen Zerene nach dem auf dem Umkarton nach Verwendbar bis: angegebenen Verfalldatum nicht mehr anwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des Monats.

Wenn Sie weitere Fragen haben, fragen Sie bitte Ihren Arzt oder Apotheker.

Das Arzneimittel darf nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall entsorgt werden. Fragen Sie Ihren Apotheker wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr benötigen. Diese Maßnahme hilft die Umwelt zu schützen.

6. WEITERE INFORMATIONEN

Was Zerene enthält:

Der arzneilich wirksame Bestandteil in jeder Zerene Kapsel ist 5 mg Zileplon.

Die sonstigen Bestandteile sind mikrokristalline Cellulose, Maisquellstärke, Siliciumdioxid, Natriumdodecylsulfat, Magnesiumstearat, Lactose-Monohydrat, Indigokarmin (E132), Titandioxid (E171).

Bestandteile der Kapselhülle: Gelatine, Titandioxid (E171), Eisen (III)-oxid (E172), Eisenoxidhydrat (E172), Eisen (II, III)-oxid (E172), Natriumdodecylsulfat und Siliciumdioxid. Die Drucktinten auf der Kapseloberfläche enthalten folgende Bestandteile (goldene Drucktinte S-13050): Schellack, Lecithin, Simethicon, Eisenoxidhydrat (E172).

Wie Zerene aussieht und Inhalt der Packung

Die Hartkapseln von Zerene 5 mg enthalten ein intensiv dunkelblaues Pulver, und haben ein hellbraunes, in Goldgelb mit „W“ beschriftetes Oberteil sowie ein weißes, in Goldgelb mit „5 mg“ beschriftetes Unterteil. Sie sind in Blistern verpackt. Jede Packung enthält 7, 10 oder 14 Hartkapseln. Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

Pharmazeutischer Unternehmer und Hersteller

Pharmazeutischer Unternehmer:

Meda AB
Pipers väg 2A
170 09 Solna
Schweden

Hersteller:

MEDA Manufacturing GmbH
Neurather Ring 1
51063 Köln
Deutschland

Falls weitere Informationen über das Arzneimittel gewünscht werden, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

België/Belgique/Belgien
MEDA Pharma S.A./N.V.
Chaussée de la Hulpe 166/
Terhulpsessesteenweg 166

Luxembourg/Luxemburg
MEDA Pharma S.A./N.V.
Chaussée de la Hulpe 166/
Terhulpsessesteenweg 166

B-1170 Brussels
Tél/Tel: +32 2 5 04 08 11

България
MEDA Pharma GmbH & Co. KG
Benzstraße 1
D-61352 Bad Homburg v.d.H.
Германия
Тел.: + 49 6172 888 01

Česká republika
MEDA Pharma s.r.o.
Kodaňská 1441/46
CZ 100 10 Praha 10
Tel: +420 234 064 203

Danmark
Meda A/S
Solvang 8
DK-3450 Allerød
Tlf: +45 44 52 88 88

Deutschland
MEDA Pharma GmbH & Co. KG
Benzstraße 1
D-61352 Bad Homburg v.d.H.
Tel: + 49 6172 888 01

Eesti
MediNet International Ltd.
Narva mnt. 11D
EE – 10151 Tallinn
Tel: +372 62 61 025

Ελλάδα
MEDA Pharmaceuticals A.E.
Ευρυτανίας 3
GR-15231 Χαλάνδρι-Αττική
Τηλ: +30 210 6 71 5690

España
MEDA Pharma S.A.U.
Avenida de Castilla, 2
Parque Empresarial San Fernando
Edificio Berlin
E-28830 San Fernando de Henares (Madrid)
Tel: +34 91 669 93 00

France
MEDA PHARMA SAS
25 Bd. de l'Amiral Bruix
F-75016 Paris
Tél : +33 156 64 10 70

B-1170 Brussels
Belgique/Belgien
Tél/Tel: +32 2 5 04 08 11

Magyarország
MEDA PHARMA Hungary Kereskedelmi Kft.
H-1139 Budapest
Váci ut 91
Tel.: +36 1 236 3410

Malta
Vivian Corporation Ltd.
Sanitas Building, Tower Street
Msida MSD 1824
Tel: +356 21 320 338

Nederland
MEDA Pharma B.V.
Krijgsman 20
NL-1186 DM Amstelveen
Tel: +31 20 751 65 00

Norge
Meda A/S
Askerveier 61
N-1384 Asker
Tlf: +47 66 75 33 00

Österreich
MEDA Pharma GmbH
Guglgasse 15
A-1110 Wien
Tel: + 43 1 86 390 0

Polska
Meda Pharmaceuticals Sp.z.o.o.
Al. Jana Pawla II/15
PL-00-828 Warszawa
Tel : +48 22 697 7100

Portugal
MEDA Pharma Produtos Farmacêuticos SA
Rua do Centro Cultural 13
P-1749-066 Lisboa
Tel: +351 21 842 0300

România
MEDA Pharma GmbH & Co. KG
Benzstraße 1
D-61352 Bad Homburg v.d.H.
Germania
Tel: + 49 6172 888 01

Ireland
Meda Health Sales Ireland Ltd.
Office 10
Dunboyne Business Park
Dunboyne
IRL - Co Meath
Tel: +353 1 802 66 24

Ísland
Meda AB
Box 906
S-170 09 Solna
Svíþjóð.
Sími: +46 8 630 1900

Italia
Meda Pharma S.p.A.
Viale Brenta, 18
I-20139 Milano
Tel: +39 02 57 416 1

Κύπρος
MEDA Pharmaceuticals AE
Ευρυτανίας 3
GR-15231 Χαλάνδρι-Αττική
Ελλάδα
Τηλ: +30 210 6 77 5690

Latvija
MediNet International Ltd.
Ojāra Vācieša iela 13
LV-1004 Rīga
Tāl: +371 67 805 140

Lietuva
MediNet International Ltd.
Laisvės pr. 75
LT 06144 Vilnius
Tel: +370 52 688 490

Slovenija
MEDA Pharma GmbH
Guglgasse 15
A-1110 Wien
Avstrija
Tel: + 43 1 86 390 0

Slovenská republika
MEDA Pharma spol. s r.o..
Trnavská cesta 50
SK-821 02 Bratislava
Tel: +421 2 4914 0172

Suomi/Finland
Meda Oy
Vaisalandie 4
FIN-02130 Espoo
Puh/Tel: +358 20 720 3550

Sverige
Meda AB
Box 906
S-170 09 Solna
Tel: + 46 8 630 1900

United Kingdom
Meda Pharmaceuticals Ltd.
Skyway House
Parsonage Road
Takeley
Bishop's Stortford
CM22 6PU - UK
Tel: +44 845 460 0000

Diese Gebrauchsinformation wurde zuletzt genehmigt im:

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf der Website der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

GEBRAUCHSINFORMATION: INFORMATION FÜR DEN ANWENDER

Zerene 10 mg Hartkapseln (Zaleplon)

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Einnahme dieses Arzneimittels beginnen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn eine der aufgeführten Nebenwirkungen Sie erheblich beeinträchtigt oder Sie Nebenwirkungen bemerken, die nicht in dieser Gebrauchsinformation angegeben sind, informieren Sie bitte Ihren Arzt oder Apotheker

Diese Packungsbeilage beinhaltet:

1. Was ist Zerene und wofür wird es angewendet?
2. Was müssen Sie vor der Einnahme von Zerene beachten?
3. Wie ist Zerene einzunehmen?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Zerene aufzubewahren?
6. Weitere Informationen

1. WAS IST ZERENE UND WOFÜR WIRD ES ANGEWENDET?

Zerene gehört zu einer Substanz-Klasse, welche als Benzodiazepin-ähnliche Arzneimittel bezeichnet wird und Arzneimittelzubereitungen mit schlaffördernder Wirkung umfaßt.

Zerene hilft Ihnen zu schlafen. Schlafstörungen dauern normalerweise nicht lange, und die meisten Menschen benötigen nur eine kurzzeitige Behandlung. Die Behandlungsdauer kann gewöhnlich von wenigen Tagen bis zu zwei Wochen variieren. Wenn Sie noch immer Schlafprobleme haben, nachdem Sie die Einnahme Ihrer Kapseln beendet haben, sprechen Sie bitte wieder mit Ihrem Arzt.

2. WAS MÜSSEN SIE VOR DER EINNAHME VON ZERENE BEACHTEN?

Nehmen Sie Zerene nicht ein, wenn Sie:

- eine Überempfindlichkeit (eine Allergie) gegen Zaleplon oder einen der anderen Bestandteile von Zerene haben, einschließlich Indigokarmin (E132)
- unter Schlaf-Apnoe leiden (kurzzeitiges Aussetzen der Atmung während des Schlafs)
- eine schwere Nieren- oder Lebererkrankung haben.
- unter Myasthenia gravis (sehr schwachen oder müden Muskeln) leiden
- schwerwiegende Probleme mit der Atmung haben oder lungenkrank sind.

Fragen Sie Ihren Arzt, wenn Sie im Zweifel darüber sind, ob einer dieser Umstände bei Ihnen zutrifft. Kinder unter 18 Jahren dürfen Zerene nicht einnehmen.

Besondere Vorsicht bei der Einnahme von Zerene ist erforderlich:

- Trinken Sie niemals Alkohol, während Sie mit Zerene behandelt werden. Alkohol kann die unerwünschten Wirkungen jedes Arzneimittels verstärken, das zur Schlafunterstützung eingenommen wird.

- Verwenden Sie es mit äußerster Vorsicht, wenn Sie jemals von Arzneimitteln oder Alkohol abhängig waren.
- Wenn Sie Medikamente einnehmen, die einschließlich Zereone zur Gruppe der Schlafmittel gehören, besteht die Möglichkeit, dass Sie von diesen abhängig werden können. Wenn Sie eine physische Abhängigkeit entwickelt haben kann es bei einem plötzlichen Absetzen zu Entzugssyndromen führen. Diese können sich in Kopfschmerzen, Muskelschmerz, extreme Ängstlichkeit, Nervosität, Unruhe, Verwirrung und Reizbarkeit äußern.
- Nehmen Sie Zereone oder irgendein anderes Schlafmittel nicht länger ein, als Ihr Arzt es Ihnen empfohlen hat.
- Nehmen Sie innerhalb einer Nacht keine zweite Dosis von Zereone ein.
- Sollte nach einer kurzen Behandlungsdauer die Schlaflosigkeit bestehen bleiben oder sich verschlimmern setzen Sie sich mit Ihrem Arzt in Verbindung.
- Es besteht die Möglichkeit, daß Sie bei Einnahme von Schlafmitteln eine bestimmte Form eines zeitlich begrenzten Erinnerungsausfalls (Amnesie) und eine Störung der Bewegungskoordination erleiden. Sie können dies normalerweise dadurch verhindern, daß Sie nach dem Einnehmen von Zereone mindestens 4 Stunden untätig bleiben.
- Es besteht die Möglichkeit, dass es bei Ihnen zu Schlafwandeln kommt. Dabei führen Sie unter Umständen Handlungen wie die Einnahme einer Mahlzeit oder eine Autofahrt aus, ohne ganz wach zu sein und ohne sich später an diese Handlung zu erinnern. Wenn es bei Ihnen zu einem solchen Ereignis kommt, müssen Sie sich umgehend mit Ihrem Arzt in Verbindung setzen.
- Unter der Anwendung von Schlafmitteln, einschließlich Zereone ist das Auftreten von Reaktionen wie Unruhe, Aufgeregtheit, Reizbarkeit, Enthemmung, Aggressivität, abnormem Denken, Wahnvorstellungen, Wutausbrüchen, Alpträumen, Depersonalisation, Halluzinationen, Psychosen, unangemessenem Verhalten, wesensfremder Extrovertiertheit und anderen unerwünschten Verhaltensauffälligkeiten bekannt. Derartige Reaktionen können durch das Arzneimittel verursacht sein, spontan auftreten oder das Ergebnis einer zugrunde liegenden psychiatrischen oder körperlichen Erkrankung sein. Sie treten vorzugsweise bei älteren Personen auf. Wenn es bei Ihnen zu einem von diesen Ereignissen kommt, setzen Sie sich umgehend mit Ihrem Arzt in Verbindung.
- In seltenen Fällen wurde über schwere allergische Reaktionen berichtet. Im Rahmen einer allergischen Reaktion kann es zu Hautausschlag, Juckreiz, Atemnot und Gesichts-, Lippen-, Rachen- und Zungenschwellungen, sowie Übelkeit und Erbrechen kommen. Wenn es bei Ihnen zu einem dieser Ereignisse kommt, müssen Sie sich umgehend mit Ihrem Arzt in Verbindung setzen.

Bei Einnahme von Zereone mit anderen Arzneimitteln:

Nehmen Sie keine anderen Arzneimittel ein, ohne vorher Ihren Arzt oder Apotheker zu fragen. Dies schließt verschreibungsfreie Arzneimittel ein. Einige können Schläfrigkeit verursachen und sollten nicht eingenommen werden, solange Zereone angewendet wird.

Wenn Zereone mit anderen Arzneimitteln eingenommen wird, die auf die Gehirntätigkeit wirken, kann Sie die Kombination schläfriger machen, als es sein sollte. Seien Sie sich bewußt, daß solche Kombinationen dazu führen können, daß Sie sich am nächsten Tag schläfrig fühlen. Zu diesen Substanzen gehören: Arzneimittel für die Behandlung von seelischen Krankheiten (Arzneimittel gegen psychotische Störungen, Schlafmittel, angstlösende/ beruhigende Arzneimittel, Arzneimittel gegen Depressionen), Arzneimittel zur Linderung von starken Schmerzen (morphinartige Schmerzmittel), Arzneimittel für die Behandlung von Anfällen/ Schüttelkrämpfen (Mittel gegen Epilepsie), Anästhetika und Arzneimittel für die Behandlung von Allergien (sedierende Antihistaminika).

Sie sollten es Ihrem Arzt oder Apotheker sagen, wenn Sie Cimetidin (ein Magenmittel) oder Erythromycin (ein Antibiotikum) einnehmen.

Bei Einnahme von Zerene zusammen mit Nahrungsmitteln und Getränken:

Es wird abgeraten, Zerene während einer Hauptmahlzeit oder unmittelbar danach einzunehmen, da es dann langsamer wirken könnte. Schlucken Sie die Kapsel mit einem kleinen Glas Wasser. Trinken Sie niemals Alkohol, während Sie mit Zerene behandelt werden (siehe Abschnitt: „Besondere Vorsicht bei der Einnahme von Zerene ist erforderlich:“).

Schwangerschaft und Stillzeit

Sagen Sie Ihrem Arzt, wenn Sie schwanger sind oder beabsichtigen, schwanger zu werden. Zerene sollte unter diesen Umständen nicht angewendet werden, da keine ausreichenden klinischen Daten vorliegen, um die Sicherheit während der Schwangerschaft zu beurteilen.

Sagen Sie Ihrem Arzt, wenn Sie stillen. Zerene sollte unter diesen Umständen nicht angewendet werden, da keine ausreichenden klinischen Daten vorliegen, um die Sicherheit während der Stillzeit zu beurteilen.

Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen:

Zerene kann Sie schläfrig machen, die Konzentration verringern oder zu Muskelschwäche führen. Diese Beschwerden können stärker ausgeprägt sein wenn Sie nach Einnahme des Arzneimittels weniger als 7 bis 8 Stunden geschlafen haben. Wenn Sie betroffen sind, sollten Sie kein Auto fahren und keine Maschinen bedienen.

Wichtige Information über bestimmte sonstige Bestandteile von Zerene

Warnhinweis: Wenn Ihr Arzt Sie darüber informiert hat, dass Sie eine Unverträglichkeit gegenüber manchen Zuckern haben, setzen Sie sich bitte erst mit Ihrem Arzt in Verbindung, bevor dieses Arzneimittel einnehmen.

3. WIE IST ZERENE EINZUNEHMEN?

Nehmen Sie Zerene immer genau nach Anweisung des Arztes ein. Bitte fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht ganz sicher sind.

Die übliche Dosierung für Erwachsene ist die Einnahme einer 10 mg Kapsel kurz bevor Sie zu Bett gehen, oder wenn Sie zu Bett gegangen sind und Schwierigkeiten haben einzuschlafen. Nehmen Sie keine zweite Dosis während einer einzigen Nacht.

- Es gibt unterschiedliche Dosierungsempfehlungen für Personen die 65 Jahre oder älter sind, sowie für Personen mit leichten bis mittelschweren Lebererkrankungen:
65 Jahre oder älter: Nehmen Sie eine 5 mg-Kapsel
Leichte bis mittelschwere Lebererkrankungen: Nehmen Sie eine 5 mg-Kapsel

Zerene ist so entwickelt, dass es zu einer Änderung der Farbe und Trübung der Flüssigkeit kommt, wenn der Kapselinhalt in dieser Flüssigkeit gelöst wird.

Wenn Sie eine größere Menge von Zerene eingenommen haben, als Sie sollten:

Sprechen Sie unverzüglich mit einem Arzt und sagen Sie ihm, wie viele Kapseln Sie eingenommen haben. Gehen Sie nicht ohne Begleitung zum Arzt.

Sollten Sie zu viele Kapseln eingenommen haben könnten Sie sehr schnell schläfrig werden, bei Einnahme größerer Mengen könnte dies bis zum Koma führen.

Wenn Sie die Einnahme von Zerene vergessen haben:

Nehmen Sie Ihre nächste Kapsel zum üblichen Zeitpunkt ein, setzen Sie dann die Einnahme wie gewohnt fort. Nehmen Sie nicht eine erhöhte Dosis ein, wenn Sie die vorherige Einnahme vergessen haben.

Wenn Sie die Einnahme von Zerene abbrechen

Wenn die Behandlung beendet wird, kann Ihre ursprüngliche Schlaflosigkeit wiederkehren, und Sie können Erscheinungen wie Stimmungsschwankungen, Angstzustände und Unruhe erfahren. Falls Sie unter solchen Erscheinungen leiden, fragen Sie Ihren Arzt um Rat.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung des Arzneimittels haben, fragen Sie Ihren Arzt oder Apotheker

4. WELCHE NEBENWIRKUNGEN SIND MÖGLICH?

Wie alle Arzneimittel kann Zerene Nebenwirkungen verursachen, die aber nicht bei jedem auftreten müssen. Informieren Sie bitte Ihren Arzt oder Apotheker, wenn eine der angeführten Nebenwirkungen Sie erheblich beeinträchtigt oder Sie Nebenwirkungen bemerken, die nicht in dieser Gebrauchsinformation angegeben sind.

Die Häufigkeiten der gelisteten Nebenwirkungen sind folgendermaßen definiert:

Sehr häufig ($\geq 1/10$)

Häufig ($\geq 1/100$ to $< 1/10$)

Gelegentlich ($\geq 1/1,000$ to $< 1/100$)

Selten ($\geq 1/10,000$ to $< 1/1,000$)

Sehr selten ($< 1/10,000$)

Häufigkeit unbestimmt (aufgrund der Daten nicht einzuschätzen)

Nebenwirkungen, die häufig auftreten können: Gedächtnisstörungen; Gefühl wie Ameisenlaufen, z.B. in den Armen und Beinen (Parästhesie); Benommenheit, schmerzhafte Monatsblutung.

Gelegentlich auftretende Nebenwirkungen schließen ein: Schwindelgefühl; Schwäche; eingeschränkte Bewegungskoordination; Gangunsicherheit und/oder Stürze (Ataxie); herabgesetzte Konzentrationsfähigkeit; Teilnahmslosigkeit; Unruhe; Depression; Aufgeregtheit; Reizbarkeit; Verwirrtheit; abnormes Denken und Verhalten (wesensfremde Extrovertiertheit, Enthemmung, Aggressivität, Wutanfälle, Wahnvorstellung, Depersonalisation, Psychose); Alpträume; Halluzinationen; Doppeltsehen oder andere Sehstörungen; erhöhte Geräuschempfindlichkeit (Hyperakusis); Geruchsstörung (Parosmie); Sprechstörungen, einschließlich verwaschene Sprache; Taubheitsgefühl, z.B. in Armen und Beinen (Hypästhesie); Übelkeit; verminderter Appetit; gesteigerte Lichtempfindlichkeit (Sonnenlicht, UV-Licht); vages Krankheitsgefühl (Unwohlsein).

In sehr seltenen Fällen wurde über allergische Reaktionen, darunter schwerwiegende mit Atembeschwerden, die eine sofortige ärztliche Behandlung erfordern, berichtet. Im Rahmen einer allergischen Reaktion kann es auch zu Hautausschlag, Juckreiz und Gesichts-, Lippen-, Rachen- und Zungenschwellungen kommen.

Es wurde über Erhöhungen von Transaminasen (eine Gruppe von Leber-Enzymen, die natürlicherweise im Blut vorkommen) berichtet, was ein Anzeichen für Leber-Probleme sein kann.

Unter der Einnahme von Schlafmitteln wurde über Episoden eines schlafwandlerischen Zustands berichtet, so z.B. über die Einnahme einer Mahlzeit oder das Führen eines Kraftfahrzeugs ohne ganz wach zu sein und ohne sich später an diese Handlung zu erinnern.

Wenn eine der aufgeführten Nebenwirkungen Sie erheblich beeinträchtigt oder Sie Nebenwirkungen bemerken, die nicht in dieser Gebrauchsinformation angegeben sind, informieren Sie bitte Ihren Arzt oder Apotheker..

5. WIE IST ZERENE AUFZUBEWAHREN?

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

Nicht über 30°C lagern.

Sie dürfen Zerene nach dem auf dem Umkarton nach Verwendbar bis: angegebenen Verfalldatum nicht mehr anwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des Monats

Wenn Sie weitere Fragen haben, fragen Sie bitte Ihren Arzt oder Apotheker.

Das Arzneimittel darf nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall entsorgt werden. Fragen Sie Ihren Apotheker wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr benötigen. Diese Maßnahme hilft die Umwelt zu schützen.

6. WEITERE INFORMATIONEN

Was Zerene enthält:

Der arzneilich wirksame Bestandteil in jeder Zerene Kapsel ist 10 mg Zaleplon.

Die sonstigen Bestandteile sind mikrokristalline Cellulose, Maisquellstärke, Siliciumdioxid, Natriumdodecylsulfat, Magnesiumstearat, Lactose-Monohydrat, Indigokarmin (E132), Titandioxid (E171).

Bestandteile der Kapselhülle: Gelatine, Titandioxid (E171), Natriumdodecylsulfat und Siliciumdioxid. Die Drucktinten auf der Kapseloberfläche enthalten folgende Bestandteile (rosa Drucktinte SW-1105): Schellack, Titandioxid (E171), Ammoniumhydroxid, Eisen (III)-oxid (E172), Eisenoxidhydrat (E172).

Wie Zerene aussieht und Inhalt der Packung

Die Hartkapseln von Zerene 10 mg enthalten ein intensiv dunkelblaues Pulver und haben ein weißes, in Rosa mit „V“ beschriftetes Oberteil sowie ein weißes, in Rosa mit „10 mg“ beschriftetes Unterteil. Sie sind in Blister verpackt. Jede Packung enthält 7, 10 oder 14 Hartkapseln. Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

Pharmazeutischer Unternehmer und Hersteller

Pharmazeutischer Unternehmer:

Meda AB
Pipers väg 2A
170 09 Solna
Schweden

Hersteller:

MEDA Manufacturing GmbH
Neurather Ring 1
51063 Köln
Deutschland

Falls weitere Informationen über das Arzneimittel gewünscht werden, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

België/Belgique/Belgien
MEDA Pharma S.A./N.V.
Chaussée de la Hulpe 166/
Terhulpsessesteenweg 166
B-1170 Brussels
Tél/Tel: +32 2 5 04 08 11

Luxembourg/Luxemburg
MEDA Pharma S.A./N.V.
Chaussée de la Hulpe 166/
Terhulpsessesteenweg 166
B-1170 Brussels
Belgique/Belgien
Tél/Tel: +32 2 5 04 08 11

България
MEDA Pharma GmbH & Co. KG
Benzstraße 1
D-61352 Bad Homburg v.d.H.
Германия
Тел.: + 49 6172 888 01

Magyarország
MEDA PHARMA Hungary Kereskedelmi Kft.
H-1139 Budapest
Váci ut 91
Tel.: +36 1 236 3410

Česká republika
MEDA Pharma s.r.o.
Kodaňská 1441/46
CZ 100 10 Praha 10
Tel: +420 234 064 203

Malta
Vivian Corporation Ltd.
Sanitas Building, Tower Street
Msida MSD 1824
Tel: +356 21 320 538

Danmark
Meda A/S
Solvang 8
DK-3450 Allerød
Tlf: +45 44 52 88 88

Nederland
MEDA Pharma B.V.
Krijgsn. 20
NL-1186 PM Amstelveen
Tel: +31 20 751 65 00

Deutschland
MEDA Pharma GmbH & Co. KG
Benzstraße 1
D-61352 Bad Homburg v.d.H.
Tel: + 49 6172 888 01

Norge
Meda A/S
Askerveien 61
N-1384 Asker
Tlf: +47 66 75 33 00

Eesti
MediNet International Ltd.
Narva mnt. 11D
EE - 10151 Tallinn
Tel: +372 62 61 025

Österreich
MEDA Pharma GmbH
Guglgasse 15
A-1110 Wien
Tel: + 43 1 86 390 0

Ελλάδα
MEDA Pharmaceuticals AE
Ευρυτανίας 3
GR-15231 Χαλάνδρι-Αττική
Τηλ: +30 210 6 77 5690

Polska
Meda Pharmaceuticals Sp.z.o.o.
Al. Jana Pawla II/15
PL-00-828 Warszawa
Tel: +48 22 697 7100

España
MEDA Pharma S.A.U.
Avenida de Castilla, 2
Parque Empresarial San Fernando
Edificio Berlin
E-28830 San Fernando de Henares (Madrid)
Tel: +34 91 669 93 00

Portugal
MEDA Pharma Produtos Farmacêuticos SA
Rua do Centro Cultural 13
P-1749-066 Lisboa
Tel: +351 21 842 0300

France
MEDA PHARMA SAS
25 Bd. de l'Amiral Bruix
F-75016 Paris
Tél : +33 156 64 10 70

Ireland
Meda Health Sales Ireland Ltd.
Office 10
Dunboyne Business Park
Dunboyne
IRL - Co Meath
Tel: +353 1 802 66 24

Ísland
Meda AB
Box 906
S-170 09 Solna
Svíþjóð.
Sími: +46 8 630 1900

Italia
Meda Pharma S.p.A.
Viale Brenta, 18
I-20139 Milano
Tel: +39 02 57 416 1

Κύπρος
MEDA Pharmaceuticals AE
Ευρυτανίας 3
GR-15231 Χαλάνδρι-Αττική
Ελλάδα
Τηλ: +30 210 6 77 5690

Latvija
MediNet International Ltd.
Ojāra Vācieša iela 13
LV-1004 Rīga
Tāl: +371 67 805 140

Lietuva
MediNet International Ltd.
Laisvės pr. 75
LT 06144 Vilnius
Tel: +370 52 688 490

România
MEDA Pharma GmbH & Co. KG
Benzstraße 1
D-61352 Bad Homburg v.d.H.
Germania
Tel: + 49 6172 888 01

Slovenija
MEDA Pharma GmbH
Guglgasse 15
A-1110 Wien
Avstrija
Tel: + 43 1 86 390 0

Slovenská republika
MEDA Pharma spol. s r.o..
Trnavská cesta 50
SK-821 02 Bratislava
Tel: +421 2 4914 0172

Suomi/Finland
Meda Oy
Vaisalmie 4
FIN-02150 Espoo
Fuh/Tel: +358 20 720 9550

Sverige
Meda AB
Box 906
S-170 09 Solna
Tel: +46 8 630 1900

United Kingdom
Meda Pharmaceuticals Ltd.
Skyway House
Parsonage Road
Takeley
Bishop's Stortford
CM22 6PU - UK
Tel: +44 845 460 0000

Diese Gebrauchsinformation wurde zuletzt genehmigt im:

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf der Website der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.