

ANEXO I
RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

Medicamento con autorización anulada

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Zerene 5 mg cápsulas duras

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada cápsula contiene 5 mg de zaleplon.

Excipiente: lactosa monohidrato 54 mg

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Cápsulas duras.

Las cápsulas tienen una cubierta dura opaca de color blanco y marrón claro con una banda dorada, una "W" y la concentración "5 mg".

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Zerene está indicado para el tratamiento de pacientes con insomnio que tienen dificultades para quedarse dormidos. Está indicado solamente cuando el trastorno es severo, incapacitando o causando una angustia extrema al individuo.

4.2 Posología y forma de administración

La dosis recomendada para adultos es de 10 mg.

El tratamiento debe ser tan corto como sea posible con una duración máxima de 2 semanas.

Zerene puede tomarse inmediatamente antes de acostarse o después de que el paciente se haya acostado y experimente dificultades para quedarse dormido. Como la administración después de las comidas retrasa aproximadamente 2 horas la concentración plasmática máxima, Zerene no se debe tomar con alimentos ni inmediatamente después de una comida.

La dosis diaria total de Zerene no debe exceder de 10 mg en ningún paciente. Debe advertirse a los pacientes que no tomen una segunda dosis en una misma noche.

Personas de edad avanzada

Las personas de edad avanzada pueden ser sensibles a los efectos de los hipnóticos; por lo tanto, la dosis recomendada de Zerene es de 5 mg.

Pacientes pediátricos

Zerene está contraindicado en niños (ver sección 4.3)

Insuficiencia hepática:

Los pacientes con lesiones hepáticas de leves a moderadas deben tratarse con Zerene 5 mg, dado que el aclaramiento está reducido. Para insuficiencia hepática grave, ver sección 4.3

Insuficiencia renal:

No es necesario un ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal media a moderada, porque la farmacocinética de Zerene no se altera en tales pacientes. Está contraindicado en pacientes con insuficiencia renal grave (ver sección 4.3.).

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes

Insuficiencia hepática grave

Insuficiencia renal grave

Síndrome de apnea del sueño

Miastenia gravis

Insuficiencia respiratoria severa

Niños (menores de 18 años)

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Se han notificado casos de comportamientos complejos tales como “conducir dormido” (es decir, conducir sin estar totalmente despierto tras la ingesta de un hipnótico sedante, con amnesia del suceso) en pacientes que toman hipnóticos sedantes. Estos sucesos pueden producirse tanto en personas que nunca han tomado hipnóticos sedantes, como en personas que han tomado previamente hipnóticos sedantes. Aunque comportamientos tales como conducir dormido pueden aparecer tomando solamente un hipnótico sedante a las dosis terapéuticas, el consumo de alcohol y otros depresores del sistema nervioso central (SNC) junto con hipnóticos sedantes parece que aumenta el riesgo de aparición de dichos comportamientos, al igual que superar la dosis máxima recomendada. Debido al riesgo para el paciente y la comunidad, se recomienda la interrupción del tratamiento con zaleplon en aquellos pacientes que comuniquen haber sufrido un episodio de “conducir dormido”. Se ha notificado la aparición de otros comportamientos complejos (por ej. preparar y tomar comidas, realizar llamadas telefónicas o tener relaciones sexuales) en pacientes que no están totalmente despiertos tras tomar un hipnótico sedante. Al igual que ocurre en el caso de “conducir dormido”, los pacientes normalmente no recuerdan lo sucedido.

Se han notificado casos de reacciones anafilácticas/anafilactoides graves con el uso de hipnóticos sedantes, incluido zaleplon. Se han notificado casos de angioedema con afectación de la lengua, glottis o laringe tras la ingesta de la primera o siguientes dosis de hipnóticos sedantes, incluido zaleplon. Algunos pacientes que toman hipnóticos sedantes han presentado síntomas añadidos tales como disnea, obstrucción de la garganta o náuseas y vómitos. Algunos pacientes han necesitado tratamiento médico en el servicio de urgencias. Cuando el angioedema afecta a la lengua, glotis o laringe, puede producirse una obstrucción de las vías respiratorias con desenlace mortal. Los pacientes en los que aparezca angioedema tras el tratamiento con zaleplon no deben volver a usar el principio activo.

El insomnio puede representar un trastorno psíquico o psiquiátrico subyacente. El insomnio que persiste o empeora después de un corto periodo de tratamiento con zaleplon puede indicar la necesidad de re-evaluar al paciente.

Debido a la corta semivida plasmática de zaleplon, si se experimenta un despertar temprano, debe considerarse una terapia alternativa. Debe advertirse a los pacientes de que no tomen una segunda dosis en una misma noche.

La administración conjunta de Zerene con medicamentos de conocida influencia sobre el CYP3A4 puede producir cambios en las concentraciones plasmáticas de zaleplon. (ver sección 4.5).

Tolerancia

Después del uso repetido durante algunas semanas, puede producirse alguna pérdida de eficacia de los efectos hipnóticos de las benzodiazepinas y fármacos tipo benzodiazepinas de acción corta.

Dependencia

El uso de benzodiazepinas y fármacos tipo benzodiazepinas puede producir dependencia física y psíquica. El riesgo de dependencia aumenta con la dosis y la duración del tratamiento y es mayor en pacientes con historia de abuso de alcohol y medicamentos. Si se desarrolla dependencia física, la interrupción brusca del tratamiento irá acompañada de síndrome de abstinencia. Éste puede caracterizarse por cefaleas, dolor muscular, ansiedad extrema, tensión, intranquilidad, confusión e irritabilidad. En casos graves, pueden aparecer los siguientes síntomas: pérdida de la realidad, despersonalización, hiperacusia, entumecimiento y hormigueo de las extremidades, hipersensibilidad a la luz, al ruido y al contacto físico, alucinaciones o crisis epilépticas. Han habido informes postcomercialización de la dependencia asociada a zaleplon, predominantemente en combinación con otros agentes psicotrópicos.

Insomnio de rebote y ansiedad

Tras la retirada del tratamiento, con una benzodiazepina o con un fármaco tipo benzodiazepina, puede producirse un síndrome transitorio por el que reaparecen, de una forma exacerbada, los síntomas que condujeron al tratamiento. Esto puede ir acompañado por otras reacciones que incluyen cambios del estado de ánimo, ansiedad, trastornos del sueño o intranquilidad.

Duración del tratamiento

La duración del tratamiento debe ser la más corta posible (ver sección 4.2) y no debe exceder de 2 semanas. La prolongación de este periodo no debe realizarse sin la re-evaluación clínica del paciente.

Cuando se inicie el tratamiento, puede ser útil informar al paciente de que será de una duración limitada. Es importante que los pacientes sean conscientes de la posibilidad del fenómeno de rebote, con lo que se reducirá la ansiedad al saber que tales síntomas podrían aparecer al interrumpir el tratamiento.

Deterioro psicomotor y de memoria

Las benzodiazepinas y los fármacos tipo benzodiazepinas pueden inducir amnesia anterógrada y deterioro psicomotor. La mayoría de las veces, éstos se producen hasta varias horas después de ingerir el producto. Para reducir el riesgo, los pacientes no deben llevar a cabo actividades que requieran coordinación psicomotora hasta 4 horas o más después de tomar Zerenne (ver sección 4.7.).

Reacciones psiquiátricas y "paradójicas"

Cuando se usan benzodiazepinas o fármacos tipo benzodiazepinas, se sabe que aparecen reacciones tales como intranquilidad, agitación, irritabilidad, disminución de la inhibición, agresividad, pensamientos inusuales, delirio, furor, pesadillas, despersonalización, alucinaciones, psicosis, conducta inapropiada, extraversión fuera de lo habitual y otros efectos sobre el comportamiento. Puede que sean inducidas por el principio activo, que sean de origen espontáneo o que sean el resultado de un trastorno psíquico o psiquiátrico subyacente. Estas reacciones son más probables en ancianos. Si esto ocurriera, debe interrumpirse el uso de este producto. Cualquier nuevo síntoma o signo de conducta requiere una evaluación inmediata y cuidadosa.

Grupos de pacientes específicos

Abuso de alcohol y medicamentos

Las benzodiazepinas y los fármacos tipo benzodiazepinas deben usarse con una precaución extrema en pacientes con historia de abuso de alcohol o medicamentos.

Insuficiencia hepática

Las benzodiazepinas y los fármacos tipo benzodiazepinas no están indicadas para el tratamiento de pacientes con insuficiencia hepática grave, ya que pueden desencadenar una encefalopatía (ver sección 4.2). En pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada la biodisponibilidad de zaleplon está aumentada por la reducción del aclaramiento y, por ello, la dosis en estos pacientes debe ser modificada.

Insuficiencia renal

Zerene no está indicado para el tratamiento de pacientes con insuficiencia renal grave ya que no ha sido adecuadamente estudiado en este grupo de pacientes. En pacientes con insuficiencia renal media a moderada el perfil farmacocinético de zaleplon no es significativamente diferente del de los sujetos sanos. Por lo tanto, en estos pacientes no es necesario realizar un ajuste de dosis.

Insuficiencia respiratoria

Debe tenerse precaución cuando se prescriben medicamentos sedantes a pacientes con insuficiencia respiratoria crónica.

Psicosis

Las benzodiazepinas y los fármacos tipo benzodiazepinas no se recomiendan como tratamiento de primera elección de enfermedades psicóticas.

Depresión

Las benzodiazepinas y los fármacos tipo benzodiazepinas no deben usarse en monoterapia para tratar una depresión o un estado de ansiedad asociado con una depresión (en estos pacientes puede provocarse suicidio). También, como consecuencia del riesgo incrementado de sobredosificación intencionada en pacientes con depresión en general, la cantidad de medicamentos, incluyendo zaleplon, prescrita para estos pacientes debería ser mantenida en el mínimo necesario.

Zerene contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, de insuficiencia de lactasa Lapp o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se recomienda la ingesta conjunta con alcohol. El efecto sedante puede potenciarse cuando el producto se usa en combinación con alcohol. Esto afecta a la capacidad de conducir o usar máquinas (ver sección 4.7).

Debe tenerse en cuenta la combinación con otros compuestos que actúan sobre el SNC. En casos de utilización concomitante con antipsicóticos (neurolepticos), hipnóticos, ansiolíticos/sedantes, antidepresivos, analgésicos narcóticos, medicamentos anti-epilépticos, anestésicos y antihistamínicos sedantes, puede producirse un aumento de la sedación central.

La coadministración de una única dosis de zaleplon 10 mg y venlafaxina (de liberación retardada), 75 mg o 150 mg diariamente, no produjo ninguna interacción en la memoria (inmediata y retrógrada) o en la función psicomotora (ensayo de sustitución de simbología numérica). Adicionalmente, no hubo interacciones farmacocinéticas entre zaleplon y venlafaxina (de liberación retardada).

En el caso de los analgésicos narcóticos, puede producirse un aumento de la euforia unido a un aumento de la dependencia fisiológica.

La cimetidina, un inhibidor moderado no específico de varios enzimas hepáticos, incluyendo la aldehído oxidasa y la CYP3A4, produjo un 85% de incremento en las concentraciones plasmáticas de zaleplon debido a la inhibición de ambas enzimas, el primario (aldehído oxidasa) y el secundario (CYP3A4), responsables del metabolismo de zaleplon. Por tanto, se aconseja precaución en la administración conjunta de cimetidina y Zerene.

La administración conjunta de Zerene con una dosis única de 800 mg de eritromicina, un potente inhibidor selectivo del CYP3A4, produjo un incremento de un 34% en las concentraciones plasmáticas de zaleplon. No se considera necesario un ajuste rutinario de la dosis de Zerene; no obstante, debería advertirse a los pacientes de que los efectos sedantes podrían verse incrementados.

Por el contrario, la rifampicina, potente inductor de varios enzimas hepáticos, incluyendo el CYP3A4, redujo 4 veces la concentración plasmática de zaleplon. La administración conjunta de Zerene con

inductores del CYP3A4 tales como, rifampicina, carbamacepina y fenobarbital, puede reducir la eficacia de zaleplon.

Zerene no afecta los perfiles farmacocinéticos y farmacodinámicos de la digoxina ni de la warfarina, dos compuestos con un índice terapéutico estrecho. Además, el ibuprofeno, como ejemplo de compuestos que alteran la excreción renal, no mostró ninguna interacción con Zerene.

4.6 Embarazo y lactancia

Aunque los estudios en animales no han demostrado efectos teratogénicos o embriotóxicos, los datos clínicos son insuficientes para evaluar la seguridad de Zerene durante el embarazo y periodo de lactancia. No se recomienda el empleo de Zerene durante el embarazo. Si el medicamento se prescribe a una mujer en edad fértil, se le debe advertir que debe consultar a su médico para interrumpir el tratamiento con el medicamento si pretende quedarse embarazada o si sospecha que pudiera estarlo.

Si por razones médicas convincentes, el medicamento se administra a dosis elevadas durante la última fase del embarazo o durante el parto, debido a la acción farmacológica del compuesto, pueden esperarse efectos sobre el neonato tales como hipotermia, hipotonía y depresión respiratoria moderada.

Los niños nacidos de madres que tomaban benzodiazepinas y fármacos tipo benzodiazepinas de forma crónica durante las últimas fases del embarazo pueden tener dependencia física y pueden tener algún riesgo de desarrollar síndrome de abstinencia en el periodo postnatal.

Como zaleplon se excreta en la leche materna, no debe administrarse Zerene a madres en periodo de lactancia.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Zerene sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es importante. La sedación, la amnesia, una menor concentración y una alteración de la función muscular pueden afectar negativamente a la capacidad de conducir o de usar máquinas. Si no se duerme lo suficiente, puede aumentar la probabilidad de una menor capacidad de atención (ver sección 4.5). Se recomienda precaución en pacientes que realicen actividades de habilidad.

4.8. Reacciones adversas

Las reacciones adversas más frecuentemente notificadas son amnesia, parestesia, somnolencia y dismenorrea.

Las frecuencias se definen como:

Muy frecuentes ($\geq 1/10$)

frecuentes ($\geq 1/100$ a $<1/10$)

Poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $<1/100$)

Raras ($\geq 1/10.000$ a $<1/1.000$)

Muy raras ($<1/10.000$)

no conocidas (no pueden ser estimadas a partir de los datos disponibles).

Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencias..

Órgano/Sistema
(Frecuencia)

Reacciones adversas

Trastornos del sistema nervioso

Frecuentes:

Poco frecuentes:

amnesia, parestesia, somnolencia

ataxia/incoordinación, mareo, disminución de la concentración, parosmia, trastornos del lenguaje (disartria, habla pastosa), hipoestesia

Ver también más abajo, el epígrafe Amnesia

Trastornos oculares

Poco frecuentes:

visión alterada, diplopía

Trastornos del oído y del laberinto

Poco frecuentes:

hiperacusia

Trastornos gastrointestinales

Poco frecuentes:

Náuseas

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Poco frecuentes:

Frecuencia no conocida

Reacción de fotosensibilidad
angioedema

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

Poco frecuentes:

anorexia

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Poco frecuentes:

astenia, malestar

Trastornos del sistema inmunitario

Muy raras:

Reacciones anafilácticas/anafilactoides

Trastornos hepatobiliares

Frecuencia no conocida:

Hepatotoxicidad (la mayoría descrita como niveles altos de transaminasas)

Trastornos del aparato reproductor y de la mama

Frecuentes:

dismenorrea

Trastornos psiquiátricos

Poco frecuentes:

despersonalización, alucinaciones, depresión, confusión, apatía
sonambulismo

Frecuencia no conocida

Ver también los epígrafes incluidos a continuación sobre Depresión y Reacciones psiquiátricas y “paradójicas”.

Amnesia

Puede producirse amnesia anterógrada cuando se usan dosis terapéuticas recomendadas, aumentando el riesgo con dosis más altas. Los efectos amnésicos pueden asociarse con un comportamiento inapropiado (ver, sección 4.4).

Depresión

Durante el uso de benzodiazepinas o fármacos tipo benzodiazepinas, puede desenmascarse una depresión preexistente.

Reacciones psiquiátricas y “paradójicas”

Cuando se usan benzodiazepinas o fármacos tipo benzodiazepinas, se sabe que se producen reacciones tales como intranquilidad, agitación, irritabilidad, disminución de la inhibición, agresividad, pensamientos inusuales, delirios, furor, pesadillas, despersonalización, alucinaciones, psicosis, conducta inapropiada, extroversión fuera de lo normal y otras reacciones adversas sobre el comportamiento. La aparición de estas reacciones es más probable en personas de edad avanzada.

Dependencia

El uso (incluso a dosis terapéuticas) puede producir la aparición de una dependencia física: la interrupción de la terapia puede producir síndrome de abstinencia o fenómeno de rebote (ver sección 4.4). Puede producirse dependencia psíquica. Se ha informado de abuso de benzodiazepinas y principios activos tipo benzodiazepinas.

4.9. Sobredosificación

Existe una experiencia clínica limitada sobre los efectos de una sobredosificación aguda de Zerene y no se han determinado los niveles de sobredosificación en humanos.

Como ocurre con otras benzodiazepinas o fármacos tipo benzodiazepinas, la sobredosis no debe presentar una amenaza para la vida a menos que se combine con otros depresivos del SNC (incluyendo alcohol).

En el tratamiento de la sobredosis con cualquier medicamento, se debe tener presente que pueden haberse ingerido múltiples agentes.

Después de la sobredosis con una benzodiazepina o con fármacos tipo benzodiazepinas orales, debe inducirse el vómito si el paciente está consciente (antes de una hora) o realizarse un lavado gástrico protegiendo las vías respiratorias si el paciente está inconsciente. Si no se observa mejoría tras el vaciado de estómago, debe administrarse carbón activado para reducir la absorción. Debe prestarse una atención especial a las funciones respiratorias o cardiovasculares en una unidad de cuidados intensivos.

La sobredosis con benzodiazepinas o con fármacos tipo benzodiazepinas normalmente se manifiesta por diferentes grados de depresión del Sistema Nervioso Central que van de la somnolencia al coma. En los casos leves, los síntomas incluyen somnolencia, confusión mental y letargia, en casos más graves, los síntomas pueden incluir ataxia, hipotonía, hipotensión, depresión respiratoria, rara vez coma y muy rara vez la muerte.

Como consecuencia de sobredosis de zaleplon se ha informado de cromaturia (coloración verde azulada de la orina).

El flumazenil puede ser útil como antídoto. Ciertos estudios realizados con animales sugieren que el flumazenil es un antagonista de zaleplon y debe considerarse en el tratamiento de la sobredosis con Zerene. Sin embargo, no existe experiencia clínica con el uso de flumazenil como antídoto para una sobredosis con Zerene.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo Farmacoperapéutico: Fármacos relacionados con las benzodiazepinas, Código ATC N05CF03

Zaleplon es una pirazolopirimidina hipnótica estructuralmente diferente a las benzodiazepinas y a otros hipnóticos. Zaleplon se une selectivamente al receptor benzodiazepínico tipo 1.

El perfil farmacocinético del zaleplon muestra una rápida absorción y eliminación (ver sección 5.2). Combinando sus características de unión selectiva a un subtipo de receptores, con su alta selectividad y su baja afinidad por el receptor benzodiazepínico tipo 1, estas propiedades son responsables del conjunto de las características de Zerené.

La eficacia de Zerené ha sido demostrada tanto en estudios en laboratorio del sueño utilizando medidores de sueño objetivos como la polisomnografía (PSG) como en estudios de pacientes externos utilizando encuestas realizadas a los pacientes para evaluar el sueño. En estos estudios, los pacientes fueron diagnosticados con insomnio primario (psicofisiológico).

Zerené 10 mg disminuyó el período de conciliación del sueño, en estudios de hasta 4 semanas, en pacientes ambulatorios de edad no avanzada. En pacientes de edad avanzada, el período de conciliación se disminuyó significativamente con Zerené 5 mg y se disminuyó consistentemente con Zerené 10 mg en comparación con el placebo en los estudios de 2 semanas. Este período de conciliación del sueño disminuido fue significativamente diferente del observado con el placebo. Los resultados de los estudios de 2 y 4 semanas demostraron que no se desarrolló tolerancia farmacológica con cualquier dosis de Zerené.

En los estudios de Zerené en los que se utilizaron medidas objetivas como la PSG, Zerené 10 mg fue superior al placebo disminuyendo la duración del período de conciliación del sueño e incrementando la duración del sueño durante la primera mitad de la noche. Zerené ha demostrado conservar las fases de sueño en estudios controlados que determinaron el porcentaje de tiempo de sueño empleado en cada fase.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Zaleplon se absorbe rápida y casi completamente después de la administración oral y las concentraciones pico se alcanzan en aproximadamente 1 hora. Al menos, se absorbe el 71% de la dosis administrada oralmente. Zaleplon también experimenta un metabolismo presistémico que da como resultado una biodisponibilidad absoluta del 30% aproximadamente.

Distribución

Zaleplon es un medicamento lipofílico con un volumen de distribución, después de la administración intravenosa, de aproximadamente $1,4 \pm 0,3$ l/kg. La unión a proteínas plasmáticas *in vitro* es de aproximadamente un 60%, lo que sugiere un riesgo pequeño de interacción con principio activo debido a la unión de proteínas.

Metabolismo

Zaleplon se metaboliza inicialmente mediante la aldehído oxidasa a la forma 5-oxo-zaleplon. Además, zaleplon es metabolizado por CYP3A4 a la forma desetilzaleplon, que posteriormente se metaboliza por la aldehído oxidasa a la forma 5-oxo-desetilzaleplon. Los metabolitos oxidativos se metabolizan posteriormente por conjugación mediante glucuronidación. Todos los metabolitos de zaleplon son inactivos tanto en modelos de comportamiento animal como en ensayos de actividad *in vitro*.

Las concentraciones plasmáticas de zaleplon aumentaron linealmente con la dosis, y zaleplon no mostró ningún signo de acumulación después de la administración de hasta 30 mg/día. La semivida de eliminación de zaleplon es de aproximadamente 1 hora.

Excreción

Zaleplon se excreta en forma de metabolitos inactivos, principalmente en orina (71%) y en heces (17%). El cincuenta y siete por ciento (57%) de la dosis se recupera en orina en forma de 5-oxo-zaleplon y su metabolito glucurónido, y un 9% adicional se recupera en forma de 5-oxo-

desetilzaleplon y su metabolito glucurónido. El resto de la recuperación urinaria es de metabolitos secundarios. La mayor parte de la recuperación fecal es de 5-oxo-zaleplon.

Insuficiencia hepática

Zaleplon se metaboliza en primer lugar en el hígado y experimenta un metabolismo presistémico significativo. En consecuencia, el aclaramiento oral de zaleplon se redujo un 70% y un 87% en pacientes cirróticos compensados y descompensados, respectivamente, dando lugar a marcados incrementos en la media de C_{max} y AUC (hasta de 4 y 7 veces en los pacientes compensados y descompensados, respectivamente) en relación con los sujetos sanos. La dosis de zaleplon debe ser reducida en pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada y no se recomienda el uso de zaleplon en pacientes con insuficiencia hepática grave.

Insuficiencia renal

Se ha estudiado la farmacocinética de dosis única en pacientes con insuficiencia renal leve (aclaramiento de creatinina de 40 a 89 ml/min) y moderada (de 20 a 39 ml/min) y en pacientes sometidos a diálisis. En pacientes con insuficiencia moderada y aquellos sometidos a diálisis, hubo una reducción de aproximadamente un 23% en la concentración pico de plasma en comparación con voluntarios sanos. El alcance de la exposición a zaleplon fue similar entre todos los grupos. Por lo tanto, no se requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal leve a moderada. Zaleplon no se ha estudiado adecuadamente en pacientes con insuficiencia renal grave.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

La administración de dosis orales repetidas de zaleplon en ratas y perros mostraron un aumento en los pesos hepático y adrenal; sin embargo, estos aumentos se produjeron a dosis varias veces mayores de la dosis máxima terapéutica, fueron reversibles, no se asociaron con cambios degenerativos microscópicos en el hígado o las glándulas adrenales y fueron consistentes con los efectos en animales de otros compuestos que se ligan a receptores benzodiazepínicos.

En un estudio de 3 meses, en perros prepuberales, hubo una reducción significativa en el peso de la próstata y de los testículos a dosis varias veces superiores a las dosis terapéuticas máxima.

La administración oral de zaleplon en ratas durante 104 semanas consecutivas, a dosis de hasta 20 mg/kg/día, no produjo tumorigenicidad relacionada con el compuesto. La administración oral de zaleplon en ratones durante 65 y 104 semanas consecutivas, a altas dosis (≥ 100 mg/kg/día) arrojó un aumento estadísticamente significativo de tumores hepáticos benignos, pero no malignos. El aumento de la incidencia de tumores hepáticos benignos en ratones fue, probablemente, un episodio de adaptación.

La media de los resultados de los estudios preclínicos no sugieren ningún peligro de seguridad significativo con el uso de Zerene a las dosis recomendadas en humanos.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Contenido de la cápsula

Celulosa microcristalina
almidón pregelatinizado
dióxido de silicio
lauril sulfato de sodio
estearato de magnesio
lactosa monohidrato
indigotina (E132)
dióxido de titanio (E171).

Cubierta de la cápsula

Gelatina

dióxido de titanio (E171)

óxido de hierro rojo (E172)

óxido de hierro amarillo (E172)

óxido de hierro negro (E172)

lauril sulfato de sodio

dióxido de silicio.

Las tintas de impresión de la cubierta contienen (tinta dorada S-13050):

goma laca

lecitina

simeticona

óxido de hierro amarillo (E172).

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Período de validez

3 años.

6.4. Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperatura superior a 30°C.

6.5. Naturaleza y contenido del recipiente

Blisters de PVC / PVDC aluminio de 7, 10, 14 cápsulas en blisters unidos perforados.. Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envase.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Sin requerimientos especiales

Zerene ha sido diseñado para que si el contenido de la cápsula se disuelve en un líquido, el líquido cambiará de color y se pondrá turbio.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Meda AB

Pipers väg 2

170 09 Solna

Suecia

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/99/099/001-003

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

Fecha de la primera autorización: 12 Marzo 1999

Fecha de la última renovación: 12 Marzo 2009

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Información detallada sobre este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) <http://www.ema.europa.eu/>.

Medicamento con autorización anulada

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Zerene 10 mg cápsulas duras

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada cápsula contiene 10 mg de zaleplon.

Excipiente: lactosa monohidrato 49 mg

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Cápsulas duras.

Las cápsulas tienen una cubierta dura opaca de color blanco con una banda rosa, una "W" y la concentración "10 mg".

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Zerene está indicado para el tratamiento de pacientes con insomnio que tienen dificultades para quedarse dormidos. Está indicado solamente cuando el trastorno es severo, incapacitando o causando una angustia extrema al individuo.

4.2 Posología y forma de administración

La dosis recomendada para adultos es de 10 mg.

El tratamiento debe ser tan corto como sea posible con una duración máxima de dos semanas.

Zerene puede tomarse inmediatamente antes de acostarse o después de que el paciente se haya acostado y experimente dificultades para quedarse dormido. Como la administración después de las comidas retrasa aproximadamente 2 horas la concentración plasmática máxima, Zerene no se debe tomar con alimentos ni inmediatamente después de una comida.

La dosis diaria total de Zerene no debe exceder de 10 mg en ningún paciente. Debe advertirse a los pacientes que no tomen una segunda dosis en una misma noche.

Personas de edad avanzada

Las personas de edad avanzada pueden ser sensibles a los efectos de los hipnóticos; por lo tanto, la dosis recomendada de Zerene es de 5 mg.

Pacientes pediátricos

Zerene está contraindicado en niños (ver sección 4.3)

Insuficiencia hepática:

Los pacientes con lesiones hepáticas de leves a moderadas deben tratarse con Zerene 5 mg, dado que el aclaramiento está reducido. Para insuficiencia hepática grave, ver sección 4.3.

Insuficiencia renal:

No es necesario un ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal media a moderada, porque la farmacocinética de Zerene no se altera en tales pacientes. Está contraindicado en pacientes con insuficiencia renal grave (ver sección 4.3.).

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

Insuficiencia hepática grave

Insuficiencia renal grave

Síndrome de apnea del sueño

Miastenia gravis

Insuficiencia respiratoria severa

Niños (menores de 18 años)

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Se han notificado casos de comportamientos complejos tales como “conducir dormido” (es decir, conducir sin estar totalmente despierto tras la ingesta de un hipnótico sedante, con amnesia del suceso) en pacientes que toman hipnóticos sedantes. Estos sucesos pueden producirse tanto en personas que nunca han tomado hipnóticos sedantes, como en personas que han tomado previamente hipnóticos sedantes. Aunque comportamientos tales como conducir dormido pueden aparecer tomando solamente un hipnótico sedante a las dosis terapéuticas, el consumo de alcohol y otros depresores del sistema nervioso central (SNC) junto con hipnóticos sedantes parece que aumenta el riesgo de aparición de dichos comportamientos, al igual que superar la dosis máxima recomendada. Debido al riesgo para el paciente y la comunidad, se recomienda la interrupción del tratamiento con zaleplon en aquellos pacientes que comuniquen haber sufrido un episodio de “conducir dormido”. Se ha notificado la aparición de otros comportamientos complejos (por ej. preparar y tomar comidas, realizar llamadas telefónicas o tener relaciones sexuales) en pacientes que no están totalmente despiertos tras tomar un hipnótico sedante. Al igual que ocurre en el caso de “conducir dormido”, los pacientes normalmente no recuerdan lo sucedido.

Se han notificado casos de reacciones anafilácticas/anafilactoides graves con el uso de hipnóticos sedantes, incluido zaleplon. Se han notificado casos de angioedema con afectación de la lengua, glottis o laringe tras la ingesta de la primera o siguientes dosis de hipnóticos sedantes, incluido zaleplon. Algunos pacientes que toman hipnóticos sedantes han presentado síntomas añadidos tales como disnea, obstrucción de la garganta o náuseas y vómitos. Algunos pacientes han necesitado tratamiento médico en el servicio de urgencias. Cuando el angioedema afecta a la lengua, glotis o laringe, puede producirse una obstrucción de las vías respiratorias con desenlace mortal. Los pacientes en los que aparezca angioedema tras el tratamiento con zaleplon no deben volver a usar el principio activo.

El insomnio puede representar un trastorno psíquico o psiquiátrico subyacente. El insomnio que persiste o empeora después de un corto periodo de tratamiento con zaleplon puede indicar la necesidad de re-evaluar al paciente.

Debido a la corta semivida plasmática de zaleplon, si se experimenta un despertar temprano, debe considerarse una terapia alternativa. Debe advertirse a los pacientes de que no tomen una segunda dosis en una misma noche.

La administración conjunta de Zerene con medicamentos de conocida influencia sobre el CYP3A4 puede producir cambios en las concentraciones plasmáticas de zaleplon. (ver sección 4.5).

Tolerancia

Después del uso repetido durante algunas semanas, puede producirse alguna pérdida de eficacia de los efectos hipnóticos de las benzodiazepinas y fármacos tipo benzodiazepinas de acción corta.

Dependencia

El uso de benzodiazepinas y fármacos tipo benzodiazepinas puede producir dependencia física y psíquica. El riesgo de dependencia aumenta con la dosis y la duración del tratamiento y es mayor en pacientes con historia de abuso de alcohol y medicamentos. Si se desarrolla dependencia física, la interrupción brusca del tratamiento irá acompañada de síndrome de abstinencia. Éste puede caracterizarse por cefaleas, dolor muscular, ansiedad extrema, tensión, intranquilidad, confusión e irritabilidad. En casos graves, pueden aparecer los siguientes síntomas: pérdida de la realidad, despersonalización, hiperacusia, entumecimiento y hormigueo de las extremidades, hipersensibilidad a la luz, al ruido y al contacto físico, alucinaciones o crisis epilépticas. Han habido informes postcomercialización de la dependencia asociada a zaleplon, predominantemente en combinación con otros agentes psicotrópicos.

Insomnio de rebote y ansiedad

Tras la retirada del tratamiento, con una benzodiazepina o con un fármaco tipo benzodiazepina, puede producirse un síndrome transitorio por el que reaparecen, de una forma exacerbada, los síntomas que condujeron al tratamiento. Esto puede ir acompañado por otras reacciones que incluyen cambios del estado de ánimo, ansiedad, trastornos del sueño o intranquilidad.

Duración del tratamiento

La duración del tratamiento debe ser la más corta posible (ver sección 4.2) y no debe exceder de 2 semanas. La prolongación de este periodo no debe realizarse sin la re-evaluación clínica del paciente.

Cuando se inicie el tratamiento, puede ser útil informar al paciente de que será de una duración limitada. Es importante que los pacientes sean conscientes de la posibilidad del fenómeno de rebote, con lo que se reducirá la ansiedad al saber que tales síntomas podrían aparecer al interrumpir el tratamiento.

Deterioro psicomotor y de memoria

Las benzodiazepinas y los fármacos tipo benzodiazepinas pueden inducir amnesia anterógrada y deterioro psicomotor. La mayoría de las veces, éstos se producen hasta varias horas después de ingerir el producto. Para reducir el riesgo, los pacientes no deben llevar a cabo actividades que requieran coordinación psicomotora hasta 4 horas o más después de tomar Zerenne (ver sección 4.7.).

Reacciones psiquiátricas y “paralógicas”

Cuando se usan benzodiazepinas o fármacos tipo benzodiazepinas, se sabe que aparecen reacciones tales como intranquilidad, agitación, irritabilidad, disminución de la inhibición, agresividad, pensamientos inusuales, delirio, furor, pesadillas, despersonalización, alucinaciones, psicosis, conducta inapropiada, extroversión fuera de lo habitual y otros efectos sobre el comportamiento. Puede que sean inducidas por el principio activo, que sean de origen espontáneo o que sean el resultado de un trastorno psíquico o psiquiátrico subyacente. Estas reacciones son más probables en ancianos. Si esto ocurriera, debe interrumpirse el uso de este producto. Cualquier nuevo síntoma o signo de conducta requiere una evaluación inmediata y cuidadosa.

Grupos de pacientes específicos

Abuso de alcohol y medicamentos

Las benzodiazepinas y los fármacos tipo benzodiazepinas deben usarse con una precaución extrema en pacientes con historia de abuso de alcohol o medicamentos.

Insuficiencia hepática

Las benzodiazepinas y los fármacos tipo benzodiazepinas no están indicadas para el tratamiento de pacientes con insuficiencia hepática grave, ya que pueden desencadenar una encefalopatía (ver sección 4.2). En pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada la biodisponibilidad de zaleplon está aumentada por la reducción del aclaramiento y, por ello, la dosis en estos pacientes debe ser modificada.

Insuficiencia renal

Zerene no está indicado para el tratamiento de pacientes con insuficiencia renal grave ya que no ha sido adecuadamente estudiado en este grupo de pacientes. En pacientes con insuficiencia renal media a moderada el perfil farmacocinético de zaleplon no es significativamente diferente del de los sujetos sanos. Por lo tanto, en estos pacientes no es necesario realizar un ajuste de dosis.

Insuficiencia respiratoria

Debe tenerse precaución cuando se prescriben medicamentos sedantes a pacientes con insuficiencia respiratoria crónica.

Psicosis

Las benzodiazepinas y los fármacos tipo benzodiazepinas no se recomiendan como tratamiento de primera elección de enfermedades psicóticas.

Depresión

Las benzodiazepinas y los fármacos tipo benzodiazepinas no deben usarse en monoterapia para tratar una depresión o un estado de ansiedad asociado con una depresión (en estos pacientes puede provocarse suicidio). También, como consecuencia del riesgo incrementado de sobredosisificación intencionada en pacientes con depresión en general, la cantidad de medicamentos, incluyendo zaleplon, prescrita para estos pacientes debería ser mantenida en el mínimo necesario.

Zerene contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, de insuficiencia de lactasa Lapp ó problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se recomienda la ingesta conjunta con alcohol. El efecto sedante puede potenciarse cuando el producto se usa en combinación con alcohol. Esto afecta a la capacidad de conducir o usar máquinas (ver sección 4.7).

Debe tenerse en cuenta la combinación con otros compuestos que actúan sobre el SNC. En casos de utilización concomitante con antipsicóticos (neurolepticos), hipnóticos, ansiolíticos/sedantes, antidepresivos, analgésicos narcóticos, medicamentos anti-epilépticos, anestésicos y antihistamínicos sedantes, puede producirse un aumento de la sedación central.

La coadministración de una única dosis de zaleplon 10 mg y venlafaxina (de liberación retardada), 75 mg o 150 mg diariamente, no produjo ninguna interacción en la memoria (inmediata y retrógrada) o en la función psicomotora (ensayo de sustitución de simbología numérica). Adicionalmente, no hubo interacciones farmacocinéticas entre zaleplon y venlafaxina (de liberación retardada).

En el caso de los analgésicos narcóticos, puede producirse un aumento de la euforia unido a un aumento de la dependencia fisiológica.

La cimetidina, un inhibidor moderado no específico de varios enzimas hepáticos, incluyendo la aldehído oxidasa y la CYP3A4, produjo un 85% de incremento en las concentraciones plasmáticas de zaleplon debido a la inhibición de ambas enzimas, el primario (aldehído oxidasa) y el secundario (CYP3A4), responsables del metabolismo de zaleplon. Por tanto, se aconseja precaución en la administración conjunta de cimetidina y Zerene.

La administración conjunta de Zerene con una dosis única de 800 mg de eritromicina, un potente inhibidor selectivo del CYP3A4, produjo un incremento de un 34% en las concentraciones plasmáticas de zaleplon. No se considera necesario un ajuste rutinario de la dosis de Zerene; no obstante, debería advertirse a los pacientes de que los efectos sedantes podrían verse incrementados.

Por el contrario, la rifampicina, potente inductor de varios enzimas hepáticos, incluyendo el CYP3A4, redujo 4 veces la concentración plasmática de zaleplon. La administración conjunta de Zerene con

inductores del CYP3A4 tales como, rifampicina, carbamacepina y fenobarbital, puede reducir la eficacia de zaleplon.

Zerene no afecta los perfiles farmacocinéticos y farmacodinámicos de la digoxina ni de la warfarina, dos compuestos con un índice terapéutico estrecho. Además, el ibuprofeno, como ejemplo de compuestos que alteran la excreción renal, no mostró ninguna interacción con Zerene.

4.6 Embarazo y lactancia

Aunque los estudios en animales no han demostrado efectos teratogénicos o embriotóxicos, los datos clínicos son insuficientes para evaluar la seguridad de Zerene durante el embarazo y periodo de lactancia. No se recomienda el empleo de Zerene durante el embarazo. Si el medicamento se prescribe a una mujer en edad fértil, se le debe advertir que debe consultar a su médico para interrumpir el tratamiento con el medicamento si pretende quedarse embarazada o si sospecha que pudiera estarlo.

Si por razones médicas convincentes, el medicamento se administra a dosis elevadas durante la última fase del embarazo o durante el parto, debido a la acción farmacológica del compuesto, pueden esperarse efectos sobre el neonato tales como hipotermia, hipotonía y depresión respiratoria moderada.

Los niños nacidos de madres que tomaban benzodiazepinas y fármacos tipo benzodiazepinas de forma crónica durante las últimas fases del embarazo pueden tener dependencia física y pueden tener algún riesgo de desarrollar síndrome de abstinencia en el periodo postnatal.

Como zaleplon se excreta en la leche materna, no debe administrarse Zerene a madres en periodo de lactancia.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Zerene sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es importante. La sedación, la amnesia, una menor concentración y una alteración de la función muscular pueden afectar negativamente a la capacidad de conducir o de usar máquinas. Si no se duerme lo suficiente, puede aumentar la probabilidad de una menor capacidad de atención (ver sección 4.5). Se recomienda precaución en pacientes que realicen actividades de habilidad.

4.8. Reacciones adversas

Las reacciones adversas más frecuentemente notificadas son amnesia, parestesia, somnolencia y dismenorrea.

Las frecuencias se definen como:

Muy frecuentes ($\geq 1/10$)

frecuentes ($\geq 1/100$ a $<1/10$)

Poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $<1/100$)

Raras ($\geq 1/10.000$ a $<1/1.000$)

Muy raras ($<1/10.000$)

no conocidas (no pueden ser estimadas a partir de los datos disponibles).

Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencias.

Órgano/Sistema
(Frecuencia)

Reacciones adversas

Trastornos del sistema nervioso

Frecuentes:

amnesia, parestesia, somnolencia

Poco frecuentes:

ataxia/incoordinación, mareo, disminución de la concentración, parosmia, trastornos del lenguaje (disartria, habla pastosa), hipoestesia

Ver también más abajo, el epígrafe Amnesia

Trastornos oculares

Poco frecuentes:

visión alterada, diplopía

Trastornos del oído y del laberinto

Poco frecuentes:

hiperacusia

Trastornos gastrointestinales

Poco frecuentes:

Náuseas

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Poco frecuentes:

Frecuencia no conocida

Reacción de fotosensibilidad
angioedema

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

Poco frecuentes:

anorexia

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración.

Poco frecuentes:

astenia, malestar

Trastornos del sistema inmunitario

Muy raras:

Reacciones anafilácticas/anafilactoides

Trastornos hepatobiliares

Frecuencia no conocida:

Hepatotoxicidad (la mayoría descrita como niveles altos de transaminasas)

Trastornos del aparato reproductor y de la mama

Frecuentes:

dismenorrea

Trastornos psiquiátricos

Poco frecuentes

despersonalización, alucinaciones, depresión, confusión, apatía
sonambulismo

Frecuencia no conocida

Ver también los epígrafes incluidos a continuación sobre Depresión y Reacciones psiquiátricas y “paradójicas”.

Amnesia

Puede producirse amnesia anterógrada cuando se usan dosis terapéuticas recomendadas, aumentando el riesgo con dosis más altas. Los efectos amnésicos pueden asociarse con un comportamiento inapropiado (ver sección 4.4).

Depresión

Durante el uso de benzodiazepinas o fármacos tipo benzodiazepinas, puede desenmascarse una depresión preexistente.

Reacciones psiquiátricas y “paradójicas”

Cuando se usan benzodiazepinas o fármacos tipo benzodiazepinas, se sabe que se producen reacciones tales como intranquilidad, agitación, irritabilidad, disminución de la inhibición, agresividad, pensamientos inusuales, delirios, furor, pesadillas, despersonalización, alucinaciones, psicosis, conducta inapropiada, extroversión fuera de lo normal y otras reacciones adversas sobre el comportamiento. La aparición de estas reacciones es más probable en personas de edad avanzada.

Dependencia

El uso (incluso a dosis terapéuticas) puede producir la aparición de una dependencia física: la interrupción de la terapia puede producir síndrome de abstinencia o fenómeno de rebote (ver sección 4.4). Puede producirse dependencia psíquica. Se ha informado de abuso de benzodiazepinas y principios activos tipo benzodiazepinas.

4.9. Sobredosificación

Existe una experiencia clínica limitada sobre los efectos de una sobredosificación aguda de Zeren y no se han determinado los niveles de sobredosificación en humanos.

Como ocurre con otras benzodiazepinas o fármacos tipo benzodiazepinas, la sobredosis no debe presentar una amenaza para la vida a menos que se combine con otros depresivos del SNC (incluyendo alcohol).

En el tratamiento de la sobredosis con cualquier medicamento, se debe tener presente que pueden haberse ingerido múltiples agentes.

Después de la sobredosis con una benzodiazepina o con fármacos tipo benzodiazepinas orales, debe inducirse el vómito si el paciente está consciente (antes de una hora) o realizarse un lavado gástrico protegiendo las vías respiratorias si el paciente está inconsciente. Si no se observa mejoría tras el vaciado de estómago, debe administrarse carbón activado para reducir la absorción. Debe prestarse una atención especial a las funciones respiratorias o cardiovasculares en una unidad de cuidados intensivos.

La sobredosis con benzodiazepinas o con fármacos tipo benzodiazepinas normalmente se manifiesta por diferentes grados de depresión del Sistema Nervioso Central que van de la somnolencia al coma. En los casos leves, los síntomas incluyen somnolencia, confusión mental y letargia, en casos más graves, los síntomas pueden incluir ataxia, hipotonía, hipotensión, depresión respiratoria, rara vez coma y muy rara vez la muerte.

Como consecuencia de sobredosis de zaleplon se ha informado de cromaturia (coloración verde azulada de la orina).

El flumazenil puede ser útil como antídoto. Ciertos estudios realizados con animales sugieren que el flumazenil es un antagonista de zaleplon y debe considerarse en el tratamiento de la sobredosis con Zeren. Sin embargo, no existe experiencia clínica con el uso de flumazenil como antídoto para una sobredosis con Zeren.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo Farmacoterapéutico: fármacos relacionados con las benzodiazepinas, Código ATC N05CF03

Zaleplon es una pirazolopirimidina hipnótica estructuralmente diferente a las benzodiazepinas y otros hipnóticos. Zaleplon se une selectivamente al receptor benzodiazepínico tipo 1.

El perfil farmacocinético del zaleplon muestra una rápida absorción y eliminación (ver sección 5.2). Combinando sus características de unión selectiva a un subtipo de receptores, con su alta selectividad y su baja afinidad por el receptor benzodiazepínico tipo 1, estas propiedades son responsables del conjunto de las características de Zerené.

La eficacia de Zerené ha sido demostrada tanto en estudios en laboratorio del sueño utilizando medidores de sueño objetivos como la polisomnografía (PSG) como en estudios de pacientes externos utilizando encuestas realizadas a los pacientes para evaluar el sueño. En estos estudios, los pacientes fueron diagnosticados con insomnio primario (psicofisiológico).

Zerené 10 mg disminuyó el período de conciliación del sueño, en estudios de hasta 4 semanas, en pacientes ambulatorios de edad no avanzada. En pacientes de edad avanzada, el período de conciliación se disminuyó significativamente con Zerené 5 mg y se disminuyó consistentemente con Zerené 10 mg en comparación con el placebo en los estudios de 2 semanas. Este período de conciliación del sueño disminuido fue significativamente diferente del observado con el placebo. Los resultados de los estudios de 2 y 4 semanas demostraron que no se desarrolló tolerancia farmacológica con cualquier dosis de Zerené.

En los estudios de Zerené en los que se utilizaron medidas objetivas como la PSG, Zerené 10 mg fue superior al placebo disminuyendo la duración del período de conciliación del sueño e incrementando la duración del sueño durante la primera mitad de la noche. Zerené ha demostrado conservar las fases de sueño en estudios controlados que determinaron el porcentaje de tiempo de sueño empleado en cada fase del sueño.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Zaleplon se absorbe rápida y casi completamente después de la administración oral y las concentraciones pico se alcanzan en aproximadamente 1 hora. Al menos, se absorbe el 71% de la dosis administrada oralmente. Zaleplon también experimenta un metabolismo presistémico que da como resultado una biodisponibilidad absoluta del 50% aproximadamente.

Distribución

Zaleplon es lipofílico con un volumen de distribución, después de la administración intravenosa, de aproximadamente $1,4 \pm 0,3$ l/kg. La unión a proteínas plasmáticas *in vitro* es de aproximadamente un 60%, lo que sugiere un riesgo pequeño de interacción con principio activo debido a la unión de proteínas.

Metabolismo

Zaleplon se metaboliza inicialmente mediante la aldehído oxidasa a la forma 5-oxo-zaleplon. Además, zaleplon es metabolizado por CYP3A4 a la forma desetilzaleplon, que posteriormente se metaboliza por la aldehído oxidasa a la forma 5-oxo-desetilzaleplon. Los metabolitos oxidativos se metabolizan posteriormente por conjugación mediante glucuronidación. Todos los metabolitos de zaleplon son inactivos tanto en modelos de comportamiento animal como en ensayos de actividad *in vitro*.

Las concentraciones plasmáticas de zaleplon aumentaron linealmente con la dosis, y zaleplon no mostró ningún signo de acumulación después de la administración de hasta 30 mg/día. La semivida de eliminación de zaleplon es de aproximadamente 1 hora.

Excreción

Zaleplon se excreta en forma de metabolitos inactivos, principalmente en orina (71%) y en heces (17%). El cincuenta y siete por ciento (57%) de la dosis se recupera en orina en forma de 5-oxo-zaleplon y su metabolito glucurónido, y un 9% adicional se recupera en forma de 5-oxo-desetilzaleplon y su metabolito glucurónido. El resto de la recuperación urinaria es de metabolitos secundarios. La mayor parte de la recuperación fecal es de 5-oxo-zaleplon.

Insuficiencia hepática

Zaleplon se metaboliza en primer lugar en el hígado y experimenta un metabolismo presistémico significativo. En consecuencia, el aclaramiento oral de zaleplon se redujo un 70% y un 87% en pacientes cirróticos compensados y descompensados, respectivamente, dando lugar a marcados incrementos en la media de C_{max} y AUC (hasta de 4 y 7 veces en los pacientes compensados y descompensados, respectivamente) en relación con los sujetos sanos. La dosis de zaleplon debe ser reducida en pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada y no se recomienda el uso de zaleplon en pacientes con insuficiencia hepática grave.

Insuficiencia renal

Se ha estudiado la farmacocinética de dosis única en pacientes con insuficiencia renal leve (aclaramiento de creatinina de 40 a 89 ml/min) y moderada (de 20 a 39 ml/min) y en pacientes sometidos a diálisis. En pacientes con insuficiencia moderada y aquellos sometidos a diálisis, hubo una reducción de aproximadamente un 23% en la concentración pico de plasma en comparación con voluntarios sanos. El alcance de la exposición a zaleplon fue similar entre todos los grupos. Por lo tanto, no se requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal leve a moderada. Zaleplon no se ha estudiado adecuadamente en pacientes con insuficiencia renal grave.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

La administración de dosis orales repetidas de zaleplon en ratas y perros mostraron un aumento en los pesos hepático y adrenal; sin embargo, estos aumentos se produjeron a dosis varias veces mayores de la dosis máxima terapéutica, fueron reversibles, no se asociaron con cambios degenerativos microscópicos en el hígado o las glándulas adrenales y fueron consistentes con los efectos en animales de otros compuestos que se ligan a receptores benzodiazepínicos.

En un estudio de 3 meses, en perros prepuberales, hubo una reducción significativa en el peso de la próstata y de los testículos a dosis varias veces superiores a la dosis terapéutica máxima.

La administración oral de zaleplon en ratas durante 104 semanas consecutivas, a dosis de hasta 20 mg/kg/día, no produjo tumorigenicidad relacionada con el compuesto. La administración oral de zaleplon en ratones durante 65 ó 104 semanas consecutivas, a altas dosis (≥ 100 mg/kg/día) arrojó un aumento estadísticamente significativo de tumores hepáticos benignos, pero no malignos. El aumento de la incidencia de tumores hepáticos benignos en ratones fue probablemente un episodio de adaptación.

En general, los resultados de los estudios preclínicos no sugieren ningún peligro de seguridad significativo con el uso de Zereen a las dosis recomendadas en humanos.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Contenido de la cápsula
Celulosa microcristalina
almidón pregelatinizado
dióxido de silicio
lauril sulfato de sodio
estearato de magnesio
lactosa monohidrato
indigotina (E132)
dióxido de titanio (E171).

Cubierta de la cápsula
Gelatina
dióxido de titanio (E171)
lauril sulfato de sodio
dióxido de silicio.

Las tintas de impresión de la cubierta contienen (tinta rosa SW-1105):
goma laca
dióxido de titanio (E171)
hidróxido de amonio
óxido de hierro rojo (E172)
óxido de hierro amarillo (E172).

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Período de validez

3 años.

6.4. Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperatura superior a 30 °C.

6.5. Naturaleza y contenido del recipiente

Blisters de PVC / PVDC aluminio de 7, 10, 14 cápsulas en blisters unidos perforados. Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envase.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Sin requerimientos especiales.

Zerene ha sido diseñado para que si el contenido de la cápsula se disuelve en un líquido, el líquido cambiará de color y se pondrá turbio.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Meda AB
Pipers väg 2A
170 09 Solna
Suecia

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/99/099/004-006

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

Fecha de la primera autorización: 12 Marzo 1999

Fecha de la última renovación: 12 Marzo 2009

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Información detallada sobre este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) <http://www.ema.europa.eu/>.

Medicamento con autorización anulada

ANEXO II

**A. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE FABRICACIÓN RESPONSABLE DE LA
LIBERACIÓN DE LOS LOTES**

B. CONDICIONES DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

A. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE FABRICACIÓN RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

Nombre y dirección del fabricante responsable de la liberación de los lotes

MEDA Manufacturing GmbH
Neurather Ring 1
51063 Colonia
Alemania

B. CONDICIONES DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

• CONDICIONES O RESTRICCIONES DE DISPENSACIÓN Y USO IMPUESTAS AL TITULAR DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Medicamento sujeto a prescripción médica.

• CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO

No procede

Medicamento con autorización anulada

ANEXO III
ETIQUETADO Y PROSPECTO

A. ETIQUETADO

Medicamento con autorización anulada

**INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR, TEXTO PARA
ZERENE 5 MG - FORMATOS DE 7, 10 Y 14 CÁPSULAS**

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Zerene 5 mg cápsulas duras
zaleplon

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada cápsula de Zerene contiene 5 mg de Zaleplon

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Además contiene: lactosa monohidrato
Para mayor información consultar el prospecto

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

7 cápsulas duras
10 cápsulas duras
14 cápsulas duras

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar
Vía oral.

**6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE
FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Mantener fuera del alcance y la vista de los niños

7. OTRAS ADVERTENCIAS ESPECIALES, SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD.

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

No conservar a temperatura superior a 30 °C

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Meda AB
Pipers väg 2A
170 09 Solna
Suecia

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

13. NÚMERO DE LOTE

Lot.:

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

MEDICAMENTO SUJETO A PRESCRIPCIÓN MÉDICA

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN RAILLE

Zerene 5 mg

INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLISTERS O TIRAS BLISTERS PARA 5 MG CÁPSULAS

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Zerene 5 mg cápsulas duras
zaleplon

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Meda AB

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD.

4. NÚMERO DE LOTE

Lot.

5. OTROS

Medicamento con autorización anulada

**INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR, TEXTO PARA
ZERENE 10 MG – FORMATOS DE 7, 10 Y 14 CÁPSULAS**

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Zerene 10 mg cápsulas duras
zaleplon

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada cápsula de Zerene contiene 10 mg de zaleplon

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Además contiene: lactosa monohidrato
Para mayor información consultar el prospecto

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

7 Cápsulas duras
10 Cápsulas duras
14 Cápsulas duras

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar
Vía oral.

**6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE
FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Mantener fuera del alcance y la vista de los niños

7. OTRAS ADVERTENCIAS ESPECIALES, SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD.

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

No conservar a temperatura superior a 30 °C

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Meda AB
Pipers väg 2A
170 09 Solna
Suecia

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

13. NÚMERO DE LOTE

Lot.

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

MEDICAMENTO SUJETO A PRESCRIPCIÓN MÉDICA

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN ERAILLE

Zerene 10 mg

INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN LOS BLISTERS O TIRAS BLISTERS DE 10 MG CÁPSULAS
--

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Zerene 10 mg cápsulas duras
zaleplon

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Meda AB

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD.

4. NÚMERO DE LOTE

Lot.

5. OTROS

Medicamento con autorización anulada

Medicamento con autorización anulada

B. PROSPECTO

PROSPECTO: INFORMACIÓN PARA EL USUARIO

Zerene 5 mg cápsulas duras
zaleplon

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar el medicamento.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado a usted y no debe dárselo a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas, ya que puede perjudicarles.
- Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico o farmacéutico.

Contenido del prospecto:

1. Qué es Zerene y para qué se utiliza
2. Antes de tomar Zerene
3. Cómo tomar Zerene
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Zerene
6. Información adicional

1. QUÉ ES ZERENE Y PARA QUÉ SE UTILIZA

Zerene pertenece a una clase de sustancias denominadas medicamentos relacionados con las benzodiazepinas, que incluyen preparaciones con acciones hipnóticas.

Zerene le ayudará a dormir. Generalmente los problemas de sueño no duran mucho, y la mayoría de las personas solamente necesitan un periodo corto de tratamiento. La duración del tratamiento normalmente varía desde unos pocos días a dos semanas. Si todavía tiene problemas para conciliar el sueño después de haber terminado sus cápsulas, acuda de nuevo a su médico.

2. ANTES DE TOMAR ZERENE

No tome Zerene si usted tiene

- hipersensibilidad (alergia) a zaleplon o a cualquiera de los demás componentes de Zerene
- síndrome de apnea del sueño (parada respiratoria por cortos períodos de tiempo mientras duerme)
- problemas graves de riñón o hígado.
- miastenia gravis (músculos muy débiles o cansados)
- respiración dificultosa o molestias en el pecho

Si tiene cualquier duda sobre si usted está en cualquiera de estas circunstancias, consulte a su médico. Los niños menores de 18 años no deben tomar Zerene.

Tenga especial cuidado con Zerene

- No beba nunca alcohol mientras esté siendo tratado con Zerene. El alcohol puede incrementar los efectos adversos de cualquier medicamento que usted esté tomando para ayudarle a dormir.
- Utilícelo con gran precaución si alguna vez usted ha sufrido adicción a los medicamentos o al alcohol.
- Si está tomando algún medicamento que pertenece al grupo de los inductores del sueño, incluyendo Zerene, existe la posibilidad de que llegue a ser dependiente de este tipo de

medicamentos. Una vez que se ha desarrollado dependencia física, la finalización repentina del tratamiento puede ir acompañada de síntomas de abstinencia. Estos síntomas pueden incluir dolor de cabeza, dolor muscular, ansiedad extrema, tensión, inquietud, confusión e irritabilidad.

- No tome Zerene o cualquier otro medicamento para dormir, durante más tiempo del que le haya indicado su médico.
- No tome una segunda dosis de Zerene en la misma noche.
- Si su insomnio persiste o empeora después de un tratamiento corto con Zerene, consulte con su médico.
- Cuando toma medicamentos para conciliar el sueño existe la posibilidad de que pueda experimentar cierto tipo de pérdida temporal de memoria (amnesia) y pérdida de coordinación. Esto podría evitarse si permanece inactivo durante al menos 4 horas después de tomar Zerene.
- Existe la posibilidad de que experimente sonambulismo (andar dormido), lo que incluye comer o conducir sin estar totalmente despierto y sin que después recuerde lo sucedido. Si experimenta alguno de estos efectos, póngase en contacto con su médico inmediatamente.
- Después de usar cualquier medicamento que pertenezca al grupo de inductores del sueño, incluido Zerene, se han observado reacciones como inquietud, agitación, irritabilidad, agresividad, pensamientos inusuales, delirios, furor, pesadillas, despersonalización, alucinaciones, psicosis, conducta inapropiada, extroversión fuera de lo normal y otras alteraciones del comportamiento. Estas reacciones pueden ser producidas por el principio activo, de origen espontáneo, o como resultado de un trastorno físico o psiquiátrico subyacente. Es más probable que estas reacciones ocurran en personas de edad avanzada. Si experimenta alguno de estos efectos, póngase en contacto con su médico inmediatamente.
- Se han comunicado casos raros de reacciones alérgicas graves. Una reacción alérgica puede incluir erupción, picor, dificultad respiratoria o hinchazón de cara, labios, garganta o lengua, o náuseas y vómitos. Si experimenta alguno de estos efectos, póngase en contacto con su médico inmediatamente.

Uso de otros medicamentos

Informe a su médico o farmacéutico si está utilizando o ha utilizado recientemente otros medicamentos, incluso los adquiridos sin receta. Algunos de ellos pueden causar somnolencia y no deben ser tomados mientras se esté tomando Zerene.

Cuando Zerene se toma junto con otros medicamentos que actúan sobre el cerebro, la combinación puede hacerle sentirse más somnoliento de lo debido. Tenga en cuenta que estas combinaciones pueden provocarle somnolencia al día siguiente. Estos medicamentos incluyen los utilizados para el tratamiento de enfermedades mentales (antipsicóticos, hipnóticos, ansiolíticos/sedantes, antidepresivos), medicamentos utilizados para aliviar dolores fuertes (analgésicos narcóticos), medicamentos utilizados para el tratamiento de convulsiones/ataques epilépticos (medicamentos antiepilépticos), medicamentos utilizados para perder las sensaciones/insensibilidad (anestésicos) y medicamentos utilizados para el tratamiento de alergias (antihistamínicos sedantes).

Si está tomando cimetidina (medicamento para el estómago), o eritromicina (un antibiótico), comuníquelo a su médico o farmacéutico.

Toma de Zerene con los alimentos y bebidas

No se recomienda tomar Zerene con o inmediatamente después de una comida copiosa ya que podría actuar más lentamente. Tome la(s) cápsula(s) con un pequeño vaso de agua. No beba nunca alcohol mientras esté siendo tratado con Zerene (ver "Tenga especial cuidado con Zerene").

Embarazo y lactancia

Informe a su médico si usted está o tiene intención de quedarse embarazada.

Zerene no debe ser usado en estas circunstancias, ya que no hay suficientes datos clínicos disponibles para evaluar su seguridad durante el embarazo.

Informe a su médico si usted está en período de lactancia.

Zerene no debe ser usado en estas circunstancias, ya que no hay suficientes datos clínicos disponibles para evaluar su seguridad durante la lactancia.

Conducción y uso de máquinas

Zerene puede producirle somnolencia, causarle pérdida de la concentración o la memoria, o debilidad muscular. Estas sensaciones pueden empeorar si duerme menos de 7 a 8 horas después de tomar su medicamento. Si se ve afectado, no conduzca ni maneje máquinas.

Información importante sobre alguno de los componentes de Zerene

Si su médico le ha indicado que padece una intolerancia a ciertos azúcares, consulte con él antes de tomar este medicamento.

3. CÓMO TOMAR ZERENE

Siga exactamente las instrucciones de administración de Zerene indicadas por su médico. Consulte a su médico o farmacéutico si tiene dudas.

La dosis normal para adultos es 10 mg inmediatamente antes de acostarse o después de haberse acostado y tiene dificultades para quedarse dormido. No tome una segunda dosis en una misma noche.

Las dosis son diferentes para personas de 65 años o más, y para aquellos con problemas hepáticos leves o moderados:

65 años o mayores: tome una cápsula de 5 mg.

con problemas hepáticos leves o moderados: tome una cápsula de 5 mg.

Zerene ha sido diseñado para que si el contenido de la cápsula se disuelve en un líquido, el líquido cambie de color y se ponga turbio.

Si toma más Zerene del que debiera

Acuda inmediatamente al médico y dígame cuántas cápsulas ha tomado. No acuda a buscar ayuda médica sin ir acompañado.

Si se toma una sobredosis puede sufrir un aumento de la somnolencia muy rápido, llegando probablemente al coma con dosis altas.

Si olvidó tomar Zerene

Tome la siguiente cápsula a su hora habitual y siga como antes. No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas.

Si interrumpe el tratamiento con Zerene

Al suspender el tratamiento, puede reaparecer su dificultad para dormir y puede experimentar síntomas como cambios de humor, ansiedad o cansancio. Si sufre usted estos síntomas, consulte a su médico.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este producto, pregunte a su médico o farmacéutico.

4. POSIBLES EFECTOS ADVERSOS

Al igual que todos los medicamentos, Zerene puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran. Si aprecia cualquiera de los siguientes cambios en su salud, o cualquier otro no descrito, indíquese lo a su médico lo antes posible.

Las frecuencias de los posibles efectos adversos indicados a continuación se definen utilizando la siguiente conversión:

muy frecuente (afecta a más de 1 de cada 10 pacientes)

frecuente (que afecta a entre 1 y 10 de cada 100 pacientes)

poco frecuente (que afecta a entre 1 y 10 de cada 1.000 pacientes)

rara (que afecta a entre 1 y 10 de cada 10.000 pacientes)

muy rara (que afecta a menos de 1 de cada 10.000 pacientes)

no conocidas (frecuencia que no puede ser estimada con los datos disponibles).

Efectos adversos que pueden ocurrir con frecuencia: somnolencia; dificultad para memorizar; sensaciones como de hormigueo, por ejemplo, en las extremidades (parestesia); menstruación dolorosa.

Los efectos adversos poco frecuentes incluyen: mareo; debilidad; reducción de la coordinación de movimientos; inestabilidad y/o caídas (ataxia); disminución de la concentración, apatía; inquietud; depresión; agitación; irritabilidad; confusión, pensamientos y comportamientos inusuales (extroversión fuera de lo habitual, disminución de la inhibición, agresividad, furor, delirio, despersonalización, psicosis); pesadillas; alucinaciones; visión doble u otros problemas de visión; incremento de la sensibilidad al ruido (hiperacusia); alteración del sentido del olfato (parosmia); trastornos del lenguaje, incluyendo habla pastosa; adormecimiento, por ejemplo, en las extremidades (hipoestesia); náuseas, disminución del apetito; aumento de la sensibilidad a la luz (luz solar, luz ultravioleta); malestar (indisposición).

En muy raros casos, se han observado reacciones alérgicas, alguna graves, a veces con dificultad para respirar, y que pueden requerir cuidados médicos inmediatos. Una reacción alérgica puede también incluir erupción, picor o hinchazón de cara, labios, garganta o lengua.

Se ha informado de incrementos de transaminasas (un grupo de enzimas del hígado que se encuentran de forma natural en la sangre), lo cual puede ser un signo de problemas de hígado.

Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico o farmacéutico.

5. CONSERVACIÓN DE ZERENE

Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños.

No utilice Zerene después de la fecha de caducidad que aparece en el envase después de CAD. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

No conservar a temperatura superior a 30°C.

Si usted tiene cualquier duda, consulte a su médico o farmacéutico.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que no necesita. De esta forma ayudará a proteger el medio ambiente.

6. INFORMACIÓN ADICIONAL

Composición de Zerene

El principio activo de cada cápsula dura de Zerene es zaleplon 5 mg.

Los demás componentes son celulosa microcristalina, almidón pregelatinizado, dióxido de silicio, lauril sulfato de sodio, estearato de magnesio, lactosa monohidrato, indigotina (E132), dióxido de titanio (E171).

Ingredientes de la cubierta de la cápsula: gelatina, dióxido de titanio (E171), óxido de hierro rojo (E172), óxido de hierro amarillo (E172), óxido de hierro negro (E172), lauril sulfato de sodio y dióxido de silicio. La tinta de impresión de la cubierta contiene (tinta dorada S-13050): goma laca, lecitina, simeticona, óxido de hierro amarillo (E172).

Aspecto del producto y contenido del envase

Zerene 5 mg cápsulas duras, que contiene un polvo de color azul oscuro intenso, consta de una cápsula con una mitad de color marrón claro con una "W" impresa en dorado, y la otra mitad de color blanco con "5 mg" impreso en dorado. Están envasadas en blísters y cada envase contiene 7, 10 ó 14 cápsulas duras. Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envase.

Titular de la autorización de comercialización y responsable de la fabricación

Titular de la autorización de comercialización:
Meda AB
Pipers väg 2A
S-170 09 Solna
Suecia

Responsable de la fabricación:
MEDA Manufacturing GmbH
Neurather Ring 1
51063 Colonia
Alemania

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización

België/Belgique/Belgien
MEDA Pharma S.A./N.V.
Chaussée de la Hulpe 166/
Terhulpsesteenweg 166
B-1170 Brussels
Tél/Tel: +32 2 5 04 93 11

Luxembourg/Luxemburg
MEDA Pharma S.A./N.V.
Chaussée de la Hulpe 166/
Terhulpsesteenweg 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 21 320 338

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 AE
Ευρυτανίας 3
GR-15231 Χαλάνδρι-Αττική
Τηλ: +30 210 6 77 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

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

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

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

Norge
Meda A/S
Askerveien 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 Pawła II/15
PL-00-828 Warszawa
Tel: +48 22 697 71 00

Portugal
MEDA Pharma Produtos Farmacêuticos SA
Rua do Centro Cultural 13
F 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

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

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

Suomi/Finland
Meda Oy
Vaisalantie 4
FIN-02130 Espoo
Puh/Tel: +358 20 720 9550

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

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

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

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

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

Este prospecto ha sido aprobado en

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) <http://www.ema.europa.eu/>.

PROSPECTO: INFORMACIÓN PARA EL USUARIO

Zerene 10 mg cápsulas duras
zaleplon

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar el medicamento.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado a usted y no debe dárselo a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas, ya que puede perjudicarles.
- Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico o farmacéutico.

Contenido del prospecto:

1. Qué es Zerene y para qué se utiliza
2. Antes de tomar Zerene
3. Cómo tomar Zerene
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Zerene
6. Información adicional

1. QUÉ ES ZERENE Y PARA QUÉ SE UTILIZA

Zerene pertenece a una clase de sustancias denominadas medicamentos relacionados con benzodiazepinas, que incluyen preparaciones con acciones hipnóticas.

Zerene le ayudará a dormir. Generalmente los problemas de sueño no duran mucho, y la mayoría de las personas solamente necesitan un periodo corto de tratamiento. La duración del tratamiento normalmente varía desde unos pocos días a dos semanas. Si todavía tiene problemas para conciliar el sueño después de haber terminado sus cápsulas, acuda de nuevo a su médico.

2. ANTES DE TOMAR ZERENE

No tome Zerene si usted tiene:

- hipersensibilidad (alergia) a zaleplon o a cualquiera de los demás componentes de Zerene
- síndrome de apnea del sueño (parada respiratoria por cortos períodos de tiempo mientras duerme).
- problemas graves de riñón o hígado.
- miastenia gravis (músculos muy débiles o cansados)
- respiración dificultosa o molestias en el pecho

Si tiene cualquier duda sobre si usted está en cualquiera de estas circunstancias, consulte a su médico. Los niños menores de 18 años no deben tomar Zerene.

Tenga especial cuidado con Zerene

- No beba nunca alcohol mientras esté siendo tratado con Zerene. El alcohol puede incrementar los efectos adversos de cualquier medicamento que usted esté tomando para ayudarle a dormir.
- Utilícelo con gran precaución si alguna vez usted ha sufrido adicción a los medicamentos o al alcohol.
- Si está tomando algún medicamento que pertenece al grupo de los inductores del sueño, incluyendo Zerene, existe la posibilidad de que llegue a ser dependiente de este tipo de medicamentos. Una vez que se ha desarrollado dependencia física, la finalización repentina del

tratamiento puede ir acompañada de síntomas de abstinencia. Estos síntomas pueden incluir dolor de cabeza, dolor muscular, ansiedad extrema, tensión, inquietud, confusión e irritabilidad.

- No tome Zerene o cualquier otro medicamento para dormir, durante más tiempo del que le haya indicado su médico.
- No tome una segunda dosis de Zerene en la misma noche.
- Si su insomnio persiste o empeora después de un tratamiento corto con Zerene, consulte con su médico.
- Cuando toma medicamentos para conciliar el sueño existe la posibilidad de que pueda experimentar cierto tipo de pérdida temporal de memoria (amnesia) y pérdida de coordinación. Esto podría evitarse si permanece inactivo durante al menos 4 horas después de tomar Zerene.
- Existe la posibilidad de que experimente sonambulismo (andar dormido), lo que incluye comer o conducir sin estar totalmente despierto y sin que después recuerde lo sucedido. Si experimenta alguno de estos efectos, póngase en contacto con su médico inmediatamente.
- Después de usar cualquier medicamento que pertenezca al grupo de inductores del sueño, incluido Zerene, se han observado reacciones como inquietud, agitación, irritabilidad, agresividad, pensamientos inusuales, delirios, furor, pesadillas, despersonalización, alucinaciones, psicosis, conducta inapropiada, extroversión fuera de lo normal y otras alteraciones del comportamiento. Estas reacciones pueden ser producidas por el principio activo, de origen espontáneo, o como resultado de un trastorno físico o psiquiátrico subyacente. Es más probable que estas reacciones ocurran en personas de edad avanzada. Si experimenta alguno de estos efectos, póngase en contacto con su médico inmediatamente.
- Se han comunicado casos raros de reacciones alérgicas graves. Una reacción alérgica puede incluir erupción, picor, dificultad respiratoria o hinchazón de cara, labios, garganta o lengua, o náuseas y vómitos. Si experimenta alguno de estos efectos, póngase en contacto con su médico inmediatamente.

Uso de otros medicamentos

Informe a su médico o farmacéutico si está utilizando o ha utilizado recientemente otro medicamento, incluso los adquiridos sin receta. Algunos de ellos pueden causar somnolencia y no deben ser tomados mientras se esté tomando Zerene.

Cuando Zerene se toma junto con otros medicamentos que actúan sobre el cerebro, la combinación puede hacerle sentirse más somnoliento de lo debido. Tenga en cuenta que estas combinaciones pueden provocarle somnolencia el día siguiente. Estos medicamentos incluyen los utilizados para el tratamiento de enfermedades mentales (antipsicóticos, hipnóticos, ansiolíticos/sedantes, antidepresivos), medicamentos utilizados para aliviar dolores fuertes (analgésicos narcóticos), medicamentos utilizados para el tratamiento de convulsiones/ataques epilépticos (medicamentos antiepilépticos), medicamentos utilizados para perderlas sensaciones/insensibilidad (anestésicos) y medicamentos utilizados para el tratamiento de alergias (antihistamínicos sedantes).

Si está tomando cimetidina (medicamento para el estómago), o eritromicina (un antibiótico), comuníquelo a su médico o farmacéutico.

Toma de Zerene con los alimentos y bebidas

No se recomienda tomar Zerene con o inmediatamente después de una comida copiosa ya que podría actuar más lentamente. Tome la(s) cápsula(s) con un pequeño vaso de agua. No beba nunca alcohol mientras esté siendo tratado con Zerene (ver "Tenga especial cuidado con Zerene").

Embarazo y lactancia

Informe a su médico si usted está o tiene intención de quedarse embarazada.

Zerene no debe ser usado en estas circunstancias, ya que no hay suficientes datos clínicos disponibles para evaluar su seguridad durante el embarazo.

Informe a su médico si usted está en período de lactancia.

Zerene no debe ser usado en estas circunstancias, ya que no hay suficientes datos clínicos disponibles para evaluar su seguridad durante la lactancia.

Conducción y uso de máquinas

Zerene puede producirle somnolencia, causarle pérdida de la concentración o la memoria, o debilidad muscular. Estas sensaciones pueden empeorar si duerme menos de 7 a 8 horas después de tomar su medicamento. Si se ve afectado, no conduzca ni maneje máquinas.

Información importante sobre alguno de los componentes de Zerene

Si su médico le ha indicado que padece una intolerancia a ciertos azúcares, consulte con él antes de tomar este medicamento.

3. CÓMO TOMAR ZERENE

Siga exactamente las instrucciones de administración de Zerene indicadas por su médico. Consulte a su médico o farmacéutico si tiene dudas.

La dosis normal para adultos es 10 mg inmediatamente antes de acostarse o después de haberse acostado y tiene dificultades para quedarse dormido. No tome una segunda dosis en una misma noche.

Las dosis son diferentes para personas de 65 años o más y para aquellos con problemas hepáticos leves o moderados:

65 años o mayores: tome una cápsula de 5 mg.

con problemas hepáticos leves o moderados: tome una cápsula de 5 mg.

Zerene ha sido diseñado para que si el contenido de la cápsula se disuelve en un líquido, el líquido cambie de color y se ponga turbio.

Si toma más Zerene del que debiera

Acuda inmediatamente al médico y lígale cuántas cápsulas ha tomado. No acuda a buscar ayuda médica sin ir acompañado.

Si se toma una sobredosis puede sufrir un aumento de la somnolencia muy rápido, llegando probablemente al coma con dosis altas.

Si olvidó tomar Zerene

Tome la siguiente cápsula a su hora habitual y siga como antes. No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas.

Si interrumpe el tratamiento con Zerene

Al suspender el tratamiento, puede reaparecer su dificultad para dormir y puede experimentar síntomas como cambios de humor, ansiedad o cansancio. Si sufre usted estos síntomas, consulte a su médico.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este producto, pregunte a su médico o farmacéutico.

4. POSIBLES EFECTOS ADVERSOS

Al igual que todos los medicamentos, Zerene puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran. Si aprecia cualquiera de los siguientes cambios en su salud, o cualquier otro no descrito, indíquese a su médico lo antes posible.

Las frecuencias de los posibles efectos adversos indicados a continuación se definen utilizando la siguiente conversión:

muy frecuente (afecta a más de 1 de cada 10 pacientes)

frecuente (que afecta a entre 1 y 10 de cada 100 pacientes)

poco frecuente (que afecta a entre 1 y 10 de cada 1.000 pacientes)

rara (que afecta a entre 1 y 10 de cada 10.000 pacientes)

muy rara (que afecta a menos de 1 de cada 10.000 pacientes)

no conocidas (frecuencia que no puede ser estimada con los datos disponibles).

Efectos adversos que pueden ocurrir con frecuencia: somnolencia; dificultad para memorizar; sensaciones como de hormigueo, por ejemplo, en las extremidades (parestesia); menstruación dolorosa.

Los efectos adversos poco frecuentes incluyen: mareo; debilidad; reducción de la coordinación de movimientos; inestabilidad y/o caídas (ataxia); disminución de la concentración; apatía; inquietud; depresión; agitación; irritabilidad; confusión, pensamientos y comportamientos inusuales (extroversión fuera de lo habitual, disminución de la inhibición, agresividad, furor, delirio, despersonalización, psicosis); pesadillas; alucinaciones; visión doble u otros problemas de visión; incremento de la sensibilidad al ruido (hiperacusia); alteración del sentido del olfato (parosmia); trastornos del lenguaje, incluyendo habla pastosa; adormecimiento, por ejemplo, en las extremidades (hipoestesia); náuseas, disminución del apetito; aumento de la sensibilidad a la luz (luz solar, luz ultravioleta); malestar (indisposición).

En muy raros casos, se han observado reacciones alérgicas, algunas graves, a veces con dificultad para respirar, y que pueden requerir cuidados médicos. Una reacción alérgica puede también incluir erupción, picor o hinchazón de cara, labios, garganta o lengua.

Se ha informado de incrementos de transaminasas (un grupo de enzimas del hígado que se encuentran de forma natural en la sangre), lo cual puede ser un signo de problemas de hígado.

Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico o farmacéutico.

5. CONSERVACIÓN DE ZERENE

Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños.

No utilice Zerene después de la fecha de caducidad que aparece en el envase después de CAD. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

No conservar a temperatura superior a 30°C.

Si usted tiene cualquier duda, consulte a su médico o farmacéutico.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que no necesita. De esta forma ayudará a proteger el medio ambiente.

6. INFORMACIÓN ADICIONAL

Composición de Zerene

El principio activo de cada cápsula dura de Zerene es zaleplon 10 mg.

Los demás componentes son celulosa microcristalina, almidón pregelatinizado, dióxido de silicio, lauril sulfato de sodio, estearato de magnesio, lactosa monohidrato, indigotina (E132), dióxido de titanio (E171).

Ingredientes de la cubierta de la cápsula: gelatina, dióxido de titanio (E171), lauril sulfato de sodio y dióxido de silicio. La tinta de impresión de la cubierta contiene (tinta rosa SW-1105): goma laca, dióxido de titanio (E171), hidróxido de amonio, óxido de hierro rojo (E172), óxido de hierro amarillo (E172).

Aspecto del producto y contenido del envase

Zerene 10 mg cápsulas duras, que contiene un polvo de color azul oscuro intenso, consta de una cápsula blanca impresa en rosa con una "W" en una mitad y con "10 mg" en la otra mitad. Están envasadas en blísters y cada envase contiene 7, 10 ó 14 cápsulas duras. Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envase.

Titular de la autorización de comercialización y responsable de la fabricación

Titular de la autorización de comercialización:

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

Responsable de la fabricación:

MEDA Manufacturing GmbH
Neurather Ring 1
51063 Colonia
Alemania

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización

België/Belgique/Belgien
MEDA Pharma S.A./N.V.
Chaussée de la Hulpe 166/
Terhulpsesteenweg 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/
Terhulpsesteenweg 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 21 320 338

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

Nederland
MEDA Pharma B.V.
Krijgsman 20
NL-1186 DM 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

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

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

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

Norge
Meda A/S
Askerveien 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

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

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

Suomi/Finland
Meda Oy
Vaisalantie 4
FIN-02130 Espoo
Puh/Tel: +358 20 720 9550

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

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

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

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

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

Este prospecto ha sido aprobado en

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) <http://www.ema.europa.eu/>.