

ANEXO I
RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. DENOMINAÇÃO DO MEDICAMENTO

Zerene 5 mg cápsulas

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada cápsula contém 5 mg de zaleplon.

Excipiente: Lactose mono-hidratada 54mg

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Cápsula

Cápsulas brancas opacas e castanhas claras opacas, duras, com uma lista dourada, “W” e a dosagem “5 mg”.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Zerene é indicado no tratamento de doentes com insónia que têm dificuldade em adormecer. É indicado apenas quando a perturbação é grave, incapacitante ou submete o indivíduo a um sofrimento extremo.

4.2 Posologia e modo de administração

Nos adultos, a dose recomendada é de 10mg.

O tratamento deve ser tão curto quanto possível com uma duração máxima de duas semanas.

Zerene pode ser tomado imediatamente antes de deitar ou após o doente se ter deitado, se sentir dificuldade em adormecer. Como a administração após a ingestão de alimentos atrasa o tempo necessário para atingir a concentração plasmática máxima em aproximadamente 2 horas, não devem ser ingeridos alimentos juntamente ou pouco tempo antes da administração de Zerene.

A dose total diária de Zerene não deve exceder 10mg em nenhum doente. Os doentes devem ser avisados para não tomar uma segunda dose durante a mesma noite.

Idosos

Doentes idosos podem ser sensíveis aos efeitos dos hipnóticos; por isso a dose recomendada de Zerene é 5 mg.

Doentes pediátricos

Zerene está contra-indicado em crianças (ver secção 4.3).

Compromisso hepático: Como a depuração está reduzida, doentes com compromisso ligeiro a moderado da função hepática devem ser tratados com Zerene 5 mg. Compromisso hepático grave ver secção 4.3.

Compromisso renal: Não é necessário um ajuste posológico em doentes com insuficiência renal ligeira a moderada porque a farmacocinética do Zerene não é alterada nestes doentes. Para compromisso renal grave está contra-indicado, ver secção 4.3.

4.3 Contra-indicações

Hipersensibilidade à substância activa ou a qualquer um dos excipientes.

Compromisso hepático grave

Compromisso renal grave

Síndrome de apnéia do sono

Miastenia gravis

Insuficiência respiratória grave

Crianças (menos de 18 anos de idade)

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Foram notificados comportamentos complexos como “condução de um veículo durante o sono” (isto é, conduzir num estado não completamente acordado após ingestão de um sedativo hipnótico, com amnésia do acontecimento) em doentes a tomar sedativos hipnóticos. Estes acontecimentos podem ocorrer em pessoas nunca submetidas a tratamento com um sedativo hipnótico assim como em pessoas tratadas previamente com sedativo hipnótico. Embora comportamentos como conduzir um veículo durante o sono possam ocorrer com um sedativo hipnótico isolado em doses terapêuticas, a utilização de álcool e de outros depressores do sistema nervoso central (SNC) com sedativos hipnóticos, assim como exceder a dose máxima, parecem aumentar o risco deste tipo de comportamentos. Devido ao risco para o doente e para a comunidade, recomenda-se a interrupção de zaleplon em doentes que comuniquem um episódio de “condução de um veículo durante o sono”. Foram notificados outros comportamentos complexos (p. ex., preparar e ingerir alimentos, fazer chamadas telefónicas ou ter relações sexuais) em doentes que não estão completamente acordados após tomarem um sedativo hipnótico. Como no caso da condução de um veículo durante o sono, os doentes geralmente não se lembram destes acontecimentos.

Foram notificadas reacções anafilácticas/anafilatóides graves associadas à utilização de sedativos hipnóticos, incluindo o zaleplon. Casos de angioedema que envolveram a língua, glote ou laringe foram notificados em doentes após a toma de uma primeira dose ou de doses subsequentes de sedativos hipnóticos, incluindo o zaleplon. Alguns doentes medicados com sedativos hipnóticos apresentaram sintomas adicionais tais como dispneia, obstrução da garganta, ou náuseas e vómitos. Alguns doentes necessitaram de terapêutica médica num serviço de urgência. Se o angioedema envolver a língua, glote ou laringe pode ocorrer obstrução das vias aéreas que pode ser fatal. Os doentes que desenvolveram angioedema após tratamento com zaleplon não devem ser novamente tratados com a substância activa.

A insónia pode representar uma alteração física ou psiquiátrica subjacente. A insónia que persiste ou se agrava após um curto período de tratamento com Zaleplon pode indicar uma necessidade de reavaliar o doente.

Devido à semi-vida plasmática curta do zaleplon, deve considerar-se uma terapêutica alternativa no caso de o despertar ocorrer muito cedo. Os doentes devem ser avisados para não tomarem uma segunda dose durante a mesma noite.

É previsível que a co-administração do Zerene com medicamentos que influenciam o CYP3A4 provoque alterações nas concentrações plasmáticas do zaleplon (ver secção 4.5).

Tolerância

Pode ocorrer alguma perda de eficácia dos efeitos hipnóticos das benzodiazepinas de acção curta e das substâncias com acção semelhante às benzodiazepinas após uso repetido durante algumas semanas.

Dependência

O uso de benzodiazepinas e substâncias com acção semelhante às benzodiazepinas pode conduzir a dependência física e psíquica. O risco de dependência aumenta com a dose e duração do tratamento e é maior nos doentes com história de abuso do álcool e medicamentos. Se se desenvolver dependência física, a interrupção abrupta do tratamento será acompanhada por sintomas de privação. Estes podem consistir em cefaleias, dores musculares, ansiedade extrema, tensão, inquietação, confusão e irritabilidade. Nos casos graves podem ocorrer os seguintes sintomas: irrealismo, despersonalização, hiperacusia, entorpecimento e parestesias das extremidades, hipersensibilidade à luz, ao ruído e ao contacto físico, alucinações e convulsões epilépticas. Após comercialização foram notificados casos de dependência com zaleplon, maioritariamente em associação com outros agentes psicotrópicos.

Insónia exacerbada e ansiedade

Após a interrupção do tratamento pode ocorrer um síndrome transitório no qual os sintomas que levaram ao tratamento com uma benzodiazepina ou substância com acção semelhante às benzodiazepinas recorrem de uma forma exacerbada. Este pode ser acompanhado por outras reacções, incluindo alterações do humor, ansiedade, ou perturbações do sono e inquietação.

Duração do tratamento

A duração do tratamento deve ser tão curta quanto possível (ver secção 4.2) e não deverá exceder as duas semanas. O prolongamento para além deste período não deverá efectuar-se sem uma reavaliação clínica do doente.

Quando o tratamento é iniciado pode ser útil informar o doente que o mesmo terá uma duração limitada. É importante que os doentes sejam informados da possibilidade do fenómeno de exacerbção, minimizando assim a ansiedade caso tais sintomas se desenvolvam quando o medicamento é interrompido.

Alterações da memória e psicomotoras

As benzodiazepinas e substâncias com acção semelhante às benzodiazepinas podem induzir amnésia anterógrada e alterações psicomotoras. Isto ocorre na maioria das vezes até várias horas após a ingestão do medicamento. Para reduzir esse risco, os doentes não devem desempenhar actividades que exijam uma coordenação psicomotora até 4 horas ou mais após a toma do Zerenne (ver secção 4.7).

Reacções psiquiátricas “paradoxais”

Durante o uso de benzodiazepinas ou substâncias com acção semelhante às benzodiazepinas podem ocorrer reacções como inquietação, agitação, irritabilidade, diminuição da inibição, agressividade, pensamento anormal, ilusão, fúrias, pesadelos, despersonalização, alucinações, psicoses, comportamento inapropriado, extroversão que parece fora do carácter e outros efeitos comportamentais. Podem ser induzidas pela substância activa, espontâneas na origem, ou resultado de alterações físicas ou psiquiátricas subjacentes. Estas reacções são mais prováveis de ocorrer em idosos. Se tal ocorrer, o uso deste medicamento deve ser interrompido. Qualquer novo sinal ou sintoma de alterações do comportamento requer uma avaliação cuidada e imediata.

Grupo de doentes específicos

Abuso do álcool e medicamentos

As benzodiazepinas e substâncias com acção semelhante às benzodiazepinas devem ser usadas com extrema precaução em doentes com história de abuso do álcool ou de medicamentos.

Compromisso hepático

As benzodiazepinas e substâncias com acção semelhante às benzodiazepinas não estão indicadas no tratamento de doentes com insuficiência hepática grave, uma vez que podem precipitar uma

encefalopatia (ver secção 4.2). Em doentes com insuficiência hepática ligeira a moderada, a biodisponibilidade do zaleplon é aumentada devido a uma redução na depuração e portanto nestes doentes, a dose deverá ser ajustada.

Compromisso renal

Zerene não está indicado no tratamento de doentes com compromisso renal grave uma vez que não foi adequadamente estudado nestes doentes. Em doentes com compromisso renal ligeiro a moderado o perfil farmacocinético do zaleplon não é significativamente diferente do dos indivíduos saudáveis. Portanto não é necessário um ajuste da dose nestes doentes.

Insuficiência respiratória

Devem ser tomadas precauções quando se prescrevem medicamentos sedativos a doentes com insuficiência respiratória crónica.

Psicose

As benzodiazepinas e substâncias com acção semelhante às benzodiazepinas não são recomendadas para o tratamento primário da doença psicótica.

Depressão

As benzodiazepinas e substâncias com acção semelhante às benzodiazepinas não devem ser usadas isoladamente no tratamento da depressão ou ansiedade associada à depressão (pode precipitar o suicídio em tais doentes). Além disso, devido ao risco aumentado de sobredosagem intencional em doentes com depressão em geral, a quantidade de um medicamento, incluindo o zaleplon, prescrito a estes doentes deve ser mantida no mínimo necessário.

Zerene contém lactose. Doentes com problemas hereditários raros de intolerância à galactose, deficiência em lactase Lapp ou malabsorção da glucose-galactose, não devem tomar este medicamento.

4.5 Interações medicamentosas e outras

Não se recomenda a toma concomitante com álcool. O efeito sedativo pode ser potenciado quando o medicamento é administrado em associação com álcool. Tal afecta a capacidade de conduzir ou utilizar máquinas (ver secção 4.7).

Deve ter-se em atenção a associação com outros fármacos que actuam no SNC. Pode ocorrer uma potenciação da sedação central em casos de uso concomitante com antipsicóticos (neurolépticos), hipnóticos, ansiolíticos/sedativos, antidepressivos, analgésicos narcóticos, antiepilépticos, anestésicos e anti-histamínicos sedativos.

A co-administração de uma dose única de zaleplon 10 mg e venlafaxina (libertação prolongada) 75 mg ou 150 mg por dia não produziu qualquer interacção na memória (imediata ou retardada) ou no desempenho psicomotor (teste de substituição de símbolos digitais). Além disso, não ocorreu interacção farmacocinética entre o zaleplon e a venlafaxina (libertação prolongada).

No caso dos analgésicos narcóticos, pode ocorrer potenciação da euforia que conduz a um aumento da dependência fisiológica.

A cimetidina, um inibidor moderado inespecífico de diversas enzimas hepáticas, incluindo a aldeído-oxidase e o CYP3A4, provocou um aumento de 85% nas concentrações plasmáticas do zaleplon porque inibiu ambas as enzimas, primária (aldeído-oxidase) e secundária (CYP3A4), responsáveis pelo metabolismo do zaleplon. Por isso, recomenda-se precaução quando se coadministra a cimetidina e o Zerene.

A co-administração de Zerene com uma dose única de 800 mg de eritromicina, um inibidor potente e selectivo da CYP3A4, provocou um aumento de 34% nas concentrações plasmáticas do zaleplon. Não se considera necessário efectuar, por rotina, ajustes posológicos do Zerene, mas os doentes devem ser alertados que os efeitos sedativos podem ser potenciados.

Pelo contrário, a rifampicina, um forte indutor de diversas enzimas hepáticas incluindo a CYP3A4, provocou uma redução de quatro vezes na concentração plasmática do zaleplon. A co-administração de Zerene com indutores da CYP3A4 tais como a rifampicina, a carbamazepina e o fenobarbital, pode causar uma redução da eficácia do zaleplon.

O Zerene não afecta os perfis farmacocinético e farmacodinâmico da digoxina e varfarina, duas substâncias com uma estreita margem de segurança. Por outro lado, o ibuprofeno, um exemplo de uma substância que altera a excreção renal, não demonstrou interacção com o Zerene.

4.6 Gravidez e aleitamento

Embora os estudos em animais não tenham demonstrado efeitos teratogénicos ou embriotóxicos, os dados clínicos disponíveis sobre o Zerene são insuficientes para avaliar a sua segurança durante a gravidez e aleitamento. O uso de Zerene não é recomendado durante a gravidez. Se o medicamento é prescrito a uma mulher com potencialidade para engravidar, ela deve ser aconselhada a contactar o seu médico a fim de se proceder à interrupção do medicamento no caso de desejo de engravidar ou de suspeita de gravidez.

Se por razões médicas imprescindíveis, o medicamento for administrado durante a última fase da gravidez ou durante o trabalho de parto em doses elevadas, podem esperar-se efeitos nos recém-nascidos, tais como hipotermia, hipotonia e depressão respiratória moderada, devido à acção farmacológica da substância.

Os lactentes nascidos de mães que tomaram benzodiazepinas e substâncias com acção semelhante às benzodiazepinas cronicamente durante as últimas fases da gravidez podem ter desenvolvido dependência física e podem estar em risco de apresentar sintomas de privação durante o período pós-natal.

O Zerene não deve ser administrado a mulheres que amamentam, porque o zaleplon é excretado no leite materno.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Zerene tem uma influência importante na capacidade de conduzir e utilizar máquinas. A capacidade de condução ou a utilização de máquinas pode ser afectada adversamente devido a sedação, amnésia, dificuldade de concentração e alteração da função muscular. Se ocorrer uma duração insuficiente do período do sono, a probabilidade de diminuição do estado de alerta pode aumentar (ver secção 4.5). Recomenda-se precaução em indivíduos que desempenham tarefas diferenciadas.

4.8 Efeitos indesejáveis

As reacções adversas mais frequentemente notificadas são amnésia, parestesia, sonolência e dismenorreia.

As frequências são definidas como:

Muito frequente ($\geq 1/10$)

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

Pouco frequente ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$)

Raro ($\geq 1/10000$ a $< 1/1000$)

Muito raro (< 1/10000)

Desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis)

Os efeitos indesejáveis são apresentados por ordem decrescente de gravidade. Dentro de cada classe de frequência.

Orgão/Sistema
(Frequência)

Reacções Adversas

Doenças do Sistema Nervoso

Frequentes:

Pouco frequentes (>1/1.000, <1/100):

Amnésia, parastesia, sonolência

Ataxia/ coordenação anormal, tonturas, distúrbios na atenção, parosmia, alterações na fala (disartria, fala arrastada), hipoaestesia.

Ver também abaixo em amnésia

Afecções oculares

Pouco frequentes

Alteração visual, diplopia

Afecções do ouvido e do labirinto

Pouco frequentes:

hiperacúsia

Doenças gastrointestinais

Pouco frequentes :

náuseas

Doenças do metabolismo e da má nutrição

Pouco frequentes:

anorexia

Perturbações gerais e alterações no local de administração

Pouco frequentes:

Astenia, mau estar

Doenças do sistema imunitário

Muito raro

Reacções anafiláticas/anafilactóides

Afecções hepatobiliares

Frequência desconhecida

Hepatotoxicidade (maioritariamente descritas como aumento das transaminases)

Doenças dos órgãos genitais e da mama

Frequentes:

Dismenorreia

Perturbações do foro psiquiátrico

Pouco frequentes:

Despersonalização, alucinações, depressão, estado confusional, apatia, sonambulismo.

Frequência desconhecida

Ver também abaixo Depressão e Reacções

psiquiátricas e “paradoxais”

Amnésia

A amnésia anterógrada pode ocorrer nas doses terapêuticas recomendadas, aumentando o risco nas doses mais elevadas. Efeitos amnésicos podem estar associados a comportamentos inapropriados (ver secção 4.4).

Depressão

Durante o uso de benzodiazepinas ou substâncias com acção semelhante às benzodiazepinas pode revelar-se uma depressão pré-existente.

Reacções psiquiátricas e “paradoxais”

Durante o uso de benzodiazepinas ou substâncias com acção semelhante às benzodiazepinas podem ocorrer reacções como inquietação, agitação, irritabilidade, diminuição da inibição, agressividade, raciocínio anormal, delírios, fúrias, pesadelos, despersonalização, alucinações, psicoses, alterações do comportamento, extroversão que parece fora do carácter e outras reacções adversas comportamentais. Estas reacções são mais prováveis de ocorrer em idosos.

Dependência

O uso (inclusive em doses terapêuticas) pode conduzir ao desenvolvimento de dependência física: a interrupção da terapêutica pode resultar em sintomas de privação e em fenómenos de exacerbação (ver secção 4.4). Pode ocorrer dependência psíquica. Têm sido notificados casos de abuso de benzodiazepinas e de substâncias activas com acção semelhante às benzodiazepinas.

4.9 Sobredosagem

A experiência clínica sobre os efeitos de uma sobredosagem aguda com o Zerene é limitada e não foram determinados os níveis de sobredosagem no homem.

Tal como com outras benzodiazepinas ou substâncias com acção semelhante às benzodiazepinas, a sobredosagem não deve apresentar um risco mortal a não ser que seja associado com outros depressores do SNC (incluindo o álcool).

No tratamento da sobredosagem com qualquer medicamento, deve considerar-se sempre a possibilidade de terem sido ingeridos múltiplos agentes.

Após a sobredosagem com benzodiazepinas ou substâncias com acção semelhante às benzodiazepinas orais, deve fazer-se indução do vômito (na hora seguinte à ingestão) se o doente estiver consciente, ou lavagem gástrica com protecção das vias aéreas se o doente estiver inconsciente. Se não existir qualquer vantagem no esvaziamento gástrico, deve administrar-se carvão activado para reduzir a absorção. Deve prestar-se atenção especial às funções respiratória e cardiovascular nos cuidados intensivos.

A sobredosagem com benzodiazepinas ou substâncias com acção semelhante às benzodiazepinas manifesta-se geralmente por graus de depressão do SNC, desde a sonolência até ao coma. Nos casos ligeiros, os sintomas incluem sonolência, confusão mental e letargia; em casos mais graves, os sintomas podem incluir ataxia, hipotonia, hipotensão, depressão respiratória, raramente coma e muito raramente morte.

Foi notificada cromatúria, alterações de coloração da urina (urina azul-esverdeada) com sobredosagem de zaleplon.

O flumazenil pode ser útil como antídoto. Estudos em animais sugerem que o flumazenil é um antagonista do zaleplon e deve ser considerado no tratamento da sobredosagem com o Zerene.

Contudo, não existe experiência clínica do uso de flumazenil como antídoto de uma sobredosagem com o Zerene.

Medicamento já não autorizado

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Fármacos Relacionados com as Benzodiazepinas, Código ATC N05CF03

Zaleplon é uma pirazolopirimidina hipnótica, estruturalmente diferente das benzodiazepinas e outros hipnóticos. O Zaleplon liga-se selectivamente ao receptor do tipo I das benzodiazepinas.

O perfil farmacocinético do zaleplon apresenta absorção e eliminação rápidas (ver secção 5.2). Estas propriedades, em associação com as suas características de ligação ao receptor selectiva para o subtipo, com elevada selectividade e baixa afinidade para o receptor do tipo I das benzodiazepinas, são responsáveis pelas características gerais do Zerene.

A eficácia do Zerene foi demonstrada em estudos efectuados em laboratório de sono, utilizando medidas polissonográficas (PSG) objectivas do sono, e em estudos efectuados em doentes no ambatório, utilizando questionários para doentes para avaliação do sono. Nestes estudos os doentes foram diagnosticados com insónia (psicofisiológica) primária.

Nos estudos efectuados em doentes no ambatório, a latência do sono diminuiu até 4 semanas em doentes não idosos com Zerene 10 mg. Em doentes idosos, a latência do sono diminuiu muitas vezes significativamente com Zerene 5 mg e diminuiu de modo constante com Zerene 10 mg, comparado com o placebo, em estudos de 2 semanas. Esta diminuição da latência do sono foi significativamente diferente da observada com o placebo. Os resultados de estudos de 2 e 4 semanas, demonstraram que não se desenvolveu tolerância farmacológica com qualquer dose de Zerene.

Nos estudos com Zerene utilizando medidas PSG objectivas, o Zerene 10 mg foi superior ao placebo na diminuição da latência do sono e aumento da duração do sono, durante a primeira metade da noite. Em estudos controlados que mediram a percentagem do tempo gasto em cada estadio do sono, o Zerene demonstrou preservar os estadios do sono.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção

O zaleplon é rápida e quase completamente absorvido após administração oral, e as concentrações máximas são atingidas ao fim de aproximadamente 1 hora. Pelo menos 71% da dose administrada oralmente é absorvida. O zaleplon sofre também metabolismo pré-sistémico, de que resulta uma biodisponibilidade absoluta de aproximadamente 30%.

Distribuição

O zaleplon é lipófilo com um volume de distribuição de cerca de $1,4 \pm 0,3$ l/kg após administração intravenosa. A ligação às proteínas plasmáticas *in vitro* é de aproximadamente 60%, sugerindo um pequeno risco de interacções da substância activa devido à ligação às proteínas.

Metabolismo

O zaleplon é metabolizado inicialmente pela aldeído-oxidase, formando-se o 5-oxo-zaleplon. Adicionalmente, o zaleplon é metabolizado pelo CYP3A4, formando-se o desetilzaleplon, que é depois metabolizado pela aldeído-oxidase formando-se o 5-oxo-desetilzaleplon. Os metabolitos oxidativos são depois metabolizados por conjugação, via glucuronidação. Todos os metabolitos do zaleplon são inactivos, quer em modelos animais do comportamento, quer em ensaios de actividade *in vitro*.

As concentrações plasmáticas aumentaram linearmente com a dose e o zaleplon não apresentou sinais de acumulação, após administração até 30 mg/dia. A semi-vida de eliminação do zaleplon é de aproximadamente 1 hora.

Excreção

Zaleplon é excretado na forma de metabolitos inactivos, principalmente na urina (71%) e fezes (17%). Cinquenta e sete por cento (57%) da dose é recuperada na urina na forma de 5-oxo-zaleplon e seu metabolito glucurónico, e outros 9% são recuperados como 5-oxo-desetilzaleplon e seu metabolito glucurónico. A restante recuperação urinária consiste de metabolitos menores. A recuperação fecal consiste maioritariamente em 5-oxo-zaleplon.

Compromisso hepático

O zaleplon é metabolizado principalmente pelo fígado e sofre metabolismo pré-sistémico significativo. Consequentemente, a depuração oral do zaleplon diminui 70% e 87% em doentes cirróticos compensados e descompensados, respectivamente, levando a aumentos acentuados das médias da C_{max} e da AUC (até 4 vezes e 7 vezes, nos doentes compensados e descompensados, respectivamente) relativamente aos indivíduos saudáveis. A dose de zaleplon deve ser reduzida em doentes com compromisso hepático ligeiro a moderado e não se recomenda a sua utilização em doentes com compromisso hepático grave.

Compromisso renal

A farmacocinética de dose única de zaleplon foi estudada em doentes com compromisso renal ligeiro (depuração da creatinina de 40 a 89 ml/min) e moderado (20 a 39 ml/min), e em doentes em diálise. Nos doentes com compromisso moderado e em diálise houve uma redução de aproximadamente 23% na concentração plasmática máxima comparativamente a voluntários saudáveis. A exposição ao zaleplon foi idêntica entre todos os grupos. Assim, não é necessário ajuste posológico em doentes com compromisso renal ligeiro a moderado. O zaleplon não foi adequadamente estudado em doentes com compromisso renal grave.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

A administração oral e repetida do zaleplon a ratos e cães evidenciou um aumento do peso do fígado e da glândula supra-renal; contudo, estes aumentos ocorreram com múltiplos elevados da dose terapêutica máxima, foram reversíveis, não foram associadas a alterações degenerativas microscópicas no fígado e na glândula supra-renal, e foram consistentes com os efeitos que outros compostos que se ligam aos receptores das benzodiazepinas, provocam nos animais. Num estudo de três meses em cães pré-púberes, houve uma diminuição significativa no peso da próstata e dos testículos com múltiplos elevados da dose terapêutica máxima. A administração oral do zaleplon a ratos durante 104 semanas consecutivas com doses até 20 mg/kg/dia não provocou carcinogénese relacionada com a substância. A administração oral do zaleplon a ratinhos durante 65 ou 104 semanas consecutivas com doses elevadas (>100 mg/kg/dia) causou um aumento estatisticamente significativo de tumores hepáticos benignos mas não de malignos. O aumento da incidência de tumores hepáticos benignos no ratinho foi, provavelmente, um efeito de adaptação.

Na globalidade, os resultados de estudos pré-clínicos não sugerem qualquer risco significativo de segurança devido ao uso do Zereane nas doses recomendadas no homem.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1. Lista dos excipientes

Conteúdo da cápsula
Celulose microcristalina,
amido pré-gelificado

silica coloidal hidratada,
laurilsulfato de sódio,
estearato de magnésio,
lactose mono-hidratada,
carmim indigo (E132),
dióxido de titânio (E171).

Invólucro da cápsula:
gelatina,
dióxido de titânio (E171),
óxido de ferro vermelho (E172),
óxido de ferro amarelo (E172),
óxido de ferro negro (E172),
laurilsulfato de sódio,
silica coloidal hidratada.

As tintas para impressão na cápsula (tinta dourada S-13050) contêm:
goma laca,
lecitina,
simeticone,
óxido de ferro amarelo (E172).

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

3 anos.

6.4 Precauções especiais de conservação

Não conservar acima de 30°C.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Blister de PVC/PVDC alumínio, em embalagens de 7, 10 e 14 cápsulas. É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Não existem requisitos especiais.

Zerene foi concebido de modo que, ao dissolver-se o conteúdo da cápsula num líquido, o líquido muda de cor e torna-se turvo.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

8 NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/99/099/001-003

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 12 Março 1999

Data da última renovação: 12 Março 2009

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Informação pormenorizada sobre este medicamento está disponível no site da Agência Europeia do Medicamento (EMA) <http://www.emea.europa.eu/>.

Medicamento já não autorizado

1. DENOMINAÇÃO DO MEDICAMENTO

Zerene 10 mg cápsulas

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada cápsula contém 10 mg de zaleplon.

Excipiente: Lactose mono-hidratada 49mg

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Cápsula .

Cápsulas brancas opacas, duras, com uma lista cor-de-rosa, “W” e a dosagem “10 mg”.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Zerene é indicado no tratamento de doentes com insónia que têm dificuldade em adormecer. É indicado apenas quando a perturbação é grave, incapacitante ou submete o indivíduo a um sofrimento extremo.

4.2 Posologia e modo de administração

Nos adultos, a dose recomendada é de 10mg.

O tratamento deve ser tão curto quanto possível com uma duração máxima de duas semanas.

Zerene pode ser tomado imediatamente antes de deitar ou após o doente se ter deitado, se sentir dificuldade em adormecer. Como a administração após ingestão de alimentos atrasa o tempo necessário para atingir a concentração plasmática máxima em aproximadamente 2 horas, não devem ser ingeridos alimentos imediatamente ou pouco tempo antes da administração de Zerene.

A dose total diária de Zerene não deve exceder 10mg em nenhum doente. Os doentes devem ser avisados para não tomar uma segunda dose durante a mesma noite.

Idosos

Doentes idosos podem ser sensíveis aos efeitos dos hipnóticos; por isso a dose recomendada de Zerene é 5 mg.

Doentes pediátricos

Zerene está contra-indicado em crianças (ver secção 4.3).

Compromisso hepático:

Como a depuração está reduzida, doentes com compromisso ligeiro a moderado da função hepática devem ser tratados com Zerene 5 mg. Compromisso hepático grave ver secção 4.3.

Compromisso renal:

Não é necessário um ajuste posológico em doentes com insuficiência renal ligeira a moderada porque a farmacocinética do Zerene não é alterada nestes doentes. Para compromisso renal grave está contra-indicado, ver secção 4.3.

4.3 Contra-indicações

Hipersensibilidade à substância activa ou a qualquer dos excipientes.

Compromisso hepático grave

Síndrome de apnéia do sono

Miastenia gravis

Insuficiência respiratória grave

Crianças (menos de 18 anos de idade)

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Foram notificados comportamentos complexos como “condução de um veículo durante o sono” (isto é, conduzir num estado não completamente acordado após ingestão de um sedativo hipnótico, com amnésia do acontecimento) em doentes a tomar sedativos hipnóticos. Estes acontecimentos podem ocorrer em pessoas nunca submetidas a tratamento com um sedativo hipnótico assim como em pessoas tratadas previamente com sedativo hipnótico. Embora comportamentos como conduzir veículos durante o sono possam ocorrer com um sedativo hipnótico isolado em doses terapêuticas, a utilização de álcool e de outros depressores do sistema nervoso central (SNC) com sedativos hipnóticos, assim como exceder a dose máxima recomendada, parecem aumentar o risco destes tipo de comportamentos. Devido ao risco para o doente e para a comunidade, recomenda-se a interrupção de zaleplon em doentes que comuniquem um episódio de “condução de um veículo durante o sono”. Foram notificados outros comportamentos complexos (p. ex., preparar e ingerir alimentos, fazer chamadas telefónicas ou ter relações sexuais) em doentes que não estão completamente acordados após tomarem um sedativo hipnótico. Como no caso da condução de um veículo durante o sono, os doentes geralmente não se lembram destes acontecimentos.

Foram notificadas reacções anafilácticas/anafilactóides graves associadas à utilização de sedativos hipnóticos, incluindo o zaleplon. Casos de angioedema que envolveram a língua, glote ou laringe foram notificados em doentes após a toma de uma primeira dose ou de doses subsequentes de sedativos hipnóticos, incluindo o zaleplon. Alguns doentes medicados com sedativos hipnóticos apresentaram sintomas adicionais tais como dispneia, obstrução da garganta, ou náuseas e vómitos. Alguns doentes necessitaram de terapêutica médica num serviço de urgência. Se o angioedema envolver a língua, glote ou laringe pode ocorrer obstrução das vias aéreas que pode ser fatal. Os doentes que desenvolveram angioedema após tratamento com zaleplon não devem ser novamente tratados com a substância activa.

A insónia pode representar uma alteração física ou psiquiátrica subjacente. A insónia que persiste ou se agrava após um curto período de tratamento com Zaleplon pode indicar uma necessidade de reavaliar o doente.

Devido à semi-vida plasmática curta do zaleplon, deve considerar-se uma terapêutica alternativa no caso de o despertar ocorrer muito cedo. Os doentes devem ser avisados para não tomarem uma segunda dose durante a mesma noite.

É previsível que a coadministração do Zerene com medicamentos que influenciam o CYP3A4 provoque alterações nas concentrações plasmáticas do zaleplon (ver secção 4.5).

Tolerância

Pode ocorrer alguma perda de eficácia dos efeitos hipnóticos das benzodiazepinas de acção curta e das substâncias com acção semelhante às benzodiazepinas após uso repetido durante algumas semanas.

Dependência

O uso de benzodiazepinas e substâncias com acção semelhante às benzodiazepinas pode conduzir a dependência física e psíquica. O risco de dependência aumenta com a dose e duração do tratamento e é maior nos doentes com história de abuso do álcool e medicamentos. Se se desenvolver dependência física, a interrupção abrupta do tratamento será acompanhada por sintomas de privação. Estes podem consistir em cefaleias, dores musculares, ansiedade extrema, tensão, inquietação, confusão e irritabilidade. Nos casos graves podem ocorrer os seguintes sintomas: irrealismo, despersonalização, hiperacúsia, enturpecimento e parestesias das extremidades, hipersensibilidade à luz, ao ruído e ao contacto físico, alucinações e convulsões epiléticas. Após comercialização foram notificados casos de dependência com zaleplon, maioritariamente em associação com outros agentes psicotrópicos.

Insónia exacerbada e ansiedade

Após a interrupção do tratamento pode ocorrer um síndrome transitório no qual os sintomas que levaram ao tratamento com uma benzodiazepina ou substância com acção semelhante às benzodiazepinas recorrem de uma forma exacerbada. Este pode ser acompanhado por outras reacções, incluindo alterações do humor, ansiedade, ou perturbações do sono e inquietação.

Duração do tratamento

A duração do tratamento deve ser tão curta quanto possível (ver secção 4.2) e não deverá exceder as duas semanas. O prolongamento para além deste período não deverá efectuar-se sem uma reavaliação clínica do doente.

Quando o tratamento é iniciado pode ser útil informar o doente que o mesmo terá uma duração limitada. É importante que os doentes sejam informados da possibilidade do fenómeno de exacerbação, minimizando assim a ansiedade caso tais sintomas se desenvolvam quando o medicamento é interrompido.

Alterações da memória e psicomotoras

As benzodiazepinas e substâncias com acção semelhante às benzodiazepinas podem induzir amnésia anterógrada e alterações psicomotoras. Isto ocorre na maioria das vezes até várias horas após a ingestão do medicamento. Para reduzir esse risco, os doentes não devem desempenhar actividades que exijam uma coordenação psicomotora até 4 horas ou mais após a toma do Zerenex (ver secção 4.7).

Reacções psiquiátricas e “paradoxais”

Durante o uso de benzodiazepinas ou substâncias com acção semelhante às benzodiazepinas podem ocorrer reacções como inquietação, agitação, irritabilidade, diminuição da inibição, agressividade, pensamento anormal, ilusão, fúrias, pesadelos, despersonalização, alucinações, psicoses, comportamento inapropriado, extroversão que parece fora do carácter e outros efeitos comportamentais. Podem ser induzidas pela substância activa, espontâneas na origem, ou resultado de alterações físicas ou psiquiátricas subjacentes. Estas reacções são mais prováveis de ocorrer em idosos. Se tal ocorrer, o uso deste medicamento deve ser interrompido. Qualquer novo sinal ou sintoma de alterações do comportamento requer uma avaliação cuidada e imediata.

Grupo de doentes específicos

Abuso do álcool e medicamentos

As benzodiazepinas e substâncias com acção semelhante às benzodiazepinas devem ser usadas com extrema precaução em doentes com história de abuso do álcool ou de medicamentos.

Compromisso hepático

As benzodiazepinas e substâncias com acção semelhante às benzodiazepinas não estão indicadas no tratamento de doentes com insuficiência hepática grave, uma vez que podem precipitar uma encefalopatia (ver secção 4.2). Em doentes com insuficiência hepática ligeira a moderada, a

biodisponibilidade do zaleplon é aumentada devido a uma redução na depuração e portanto nestes doentes, a dose deverá ser ajustada.

Compromisso renal

Zerene não está indicado no tratamento de doentes com compromisso renal grave, uma vez que não foi adequadamente estudado nestes doentes. Em doentes com compromisso renal ligeiro a moderado o perfil farmacocinético do zaleplon não é significativamente diferente do dos indivíduos saudáveis. Portanto não é necessário um ajuste da dose nestes doentes.

Insuficiência respiratória

Devem ser tomadas precauções quando se prescrevem medicamentos sedativos a doentes com insuficiência respiratória crónica.

Psicose

As benzodiazepinas e substâncias com acção semelhante às benzodiazepinas não são recomendadas para o tratamento primário da doença psicótica.

Depressão

As benzodiazepinas e substâncias com acção semelhante às benzodiazepinas não devem ser usadas isoladamente no tratamento da depressão ou ansiedade associada à depressão (pode precipitar o suicídio em tais doentes). Além disso, devido ao risco aumentado de suicídio intencional em doentes com depressão em geral, a quantidade de um medicamento, incluindo o zaleplon, prescrito a estes doentes deve ser mantida no mínimo necessário.

Zerene contém lactose. Doentes com problemas hereditários raros de intolerância à galactose, deficiência em lactase Lapp ou malabsorção da glucose-galactose, não devem tomar este medicamento.

4.5 Interações medicamentosas e outras

Não se recomenda a toma concomitante com álcool. O efeito sedativo pode ser potenciado quando o medicamento é administrado em associação com álcool. Tal afecta a capacidade de conduzir ou utilizar máquinas (ver secção 4.7).

Deve ter-se em atenção a associação com outros fármacos que actuam no SNC. Pode ocorrer uma potenciação da sedação central em casos de uso concomitante com antipsicóticos (neurolépticos), hipnóticos, ansiolíticos/sedativos, antidepressivos, analgésicos narcóticos, antiepilépticos, anestésicos e anti-histamínicos sedativos.

A co-administração de uma dose única de zaleplon 10 mg e venlafaxina (libertação prolongada) 75 mg ou 150 mg por dia não produziu qualquer interacção na memória (imediata ou retardada) ou no desempenho psicomotor (teste de substituição de símbolos digitais). Além disso, não ocorreu interacção farmacocinética entre o zaleplon e a venlafaxina (libertação prolongada).

No caso dos analgésicos narcóticos, pode ocorrer potenciação da euforia que conduz a um aumento da dependência fisiológica.

A cimetidina, um inibidor moderado inespecífico de diversas enzimas hepáticas, incluindo a aldeído-oxidase e o CYP3A4, provocou um aumento de 85% nas concentrações plasmáticas do zaleplon porque inibiu ambas as enzimas, primária (aldeído-oxidase) e secundária (CYP3A4), responsáveis pelo metabolismo do zaleplon. Por isso, recomenda-se precaução quando se coadministra a cimetidina e o Zerene.

A co-administração de Zerene com uma dose única de 800 mg de eritromicina, um inibidor potente e selectivo da CYP3A4, provocou um aumento de 34% nas concentrações plasmáticas do zaleplon. Não

se considera necessário efectuar, por rotina, ajustes posológicos do Zerene, mas os doentes devem ser alertados que os efeitos sedativos podem ser potenciados.

Pelo contrário, a rifampicina, um forte indutor de diversas enzimas hepáticas incluindo a CYP3A4, provocou uma redução de quatro vezes na concentração plasmática do zaleplon. A co-administração de Zerene com indutores da CYP3A4 tais como a rifampicina, a carbamazepina e o fenobarbital, pode causar uma redução da eficácia do zaleplon.

O Zerene não afecta os perfis farmacocinético e farmacodinâmico da digoxina e varfarina, duas substâncias com uma estreita margem de segurança. Por outro lado, o ibuprofeno, um exemplo de uma substância que altera a excreção renal, não demonstrou interacção com o Zerene.

4.6 Gravidez e aleitamento

Embora os estudos em animais não tenham demonstrado efeitos teratogénicos ou embriotóxicos, os dados clínicos disponíveis sobre o Zerene são insuficientes para avaliar a sua segurança durante a gravidez e aleitamento. O uso de Zerene não é recomendado durante a gravidez. Se o medicamento é prescrito a uma mulher com potencialidade para engravidar, ela deve ser aconselhada a contactar o seu médico a fim de se proceder à interrupção do medicamento no caso de desejo de engravidar ou de suspeita de gravidez.

Se por razões médicas imprescindíveis, o medicamento for administrado durante a última fase da gravidez ou durante o trabalho de parto em doses elevadas, podem esperar-se efeitos nos recém-nascidos, tais como hipotermia, hipotonia e depressão respiratória moderada, devido à acção farmacológica da substância.

Os lactentes nascidos de mães que tomaram benzodiazepinas e substâncias com acção semelhante às benzodiazepinas cronicamente durante as últimas fases da gravidez podem ter desenvolvido dependência física e podem estar em risco de apresentar sintomas de privação durante o período pós-natal.

O Zerene não deve ser administrado a mulheres que amamentam, porque o zaleplon é excretado no leite materno.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Zerene tem uma influência importante na capacidade de conduzir e utilizar máquinas.

A capacidade de condução ou a utilização de máquinas pode ser afectada adversamente devido a sedação, amnésia, dificuldade de concentração e alteração da função muscular. Se ocorrer uma duração insuficiente do período do sono, a probabilidade de diminuição do estado de alerta pode aumentar (ver secção 4.5). Recomenda-se precaução em indivíduos que desempenham tarefas diferenciadas.

4.8 Efeitos indesejáveis

As reacções adversas mais frequentemente notificadas são amnésia, parestesia, sonolência e dismenorreia.

As frequências são definidas como:

Muito frequente ($\geq 1/10$)

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

Pouco frequente ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$)

Raro ($\geq 1/10000$ a $< 1/1000$)

Muito raro ($< 1/10000$)

Desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis)

Os efeitos indesejáveis são apresentados por ordem decrescente de gravidade.

Órgão/Sistema
(Frequência)

Reacções Adversas

Doenças do Sistema Nervoso

Frequentes :

Pouco frequentes :

Amnésia, parastesia, sonolência

Ataxia/ coordenação anormal, tonturas, distúrbios na atenção, parosmia, alterações na fala (disartria, fala arrastada), hipoastesia.

Ver também amnésia

Afecções oculares

Pouco frequentes:

Afecções do ouvido e do labirinto

Pouco frequentes:

Alteração visual, diplopia

hiperacusis

Doenças gastrointestinais

Pouco frequentes :

náuseas

Doenças do metabolismo e da má nutrição

Pouco frequentes:

Perturbações gerais e alterações no local de administração

Pouco frequentes:

Doenças do sistema imunológico

Muito raro

Afecções hepatobiliares

Frequência desconhecida

anorexia

Astenia, mau estar

Reacções anafiláticas/anafilactóides

Hepatotoxicidade (maioritariamente descritas como aumento das transaminases)

Doenças dos órgãos genitais e da mama

Frequentes:

dismenorreia

Perturbações do foro psiquiátrico

Pouco frequentes:

Despersonalização, alucinações, depressão, estado confusional, apatia, sonambulismo.

Frequência desconhecida

Ver também abaixo Depressão e Reacções psiquiátricas e “paradoxais”

Amnésia

A amnésia anterógrada pode ocorrer nas doses terapêuticas recomendadas, aumentando o risco nas doses mais elevadas. Efeitos amnésicos podem estar associados a comportamentos inapropriados (ver secção 4.4).

Depressão

Durante o uso de benzodiazepinas ou substâncias com acção semelhante às benzodiazepinas pode revelar-se uma depressão pré-existente.

Medicamento já não autorizado

Reacções psiquiátricas e “paradoxais”

Durante o uso de benzodiazepinas ou substâncias com acção semelhante às benzodiazepinas podem ocorrer reacções como inquietação, agitação, irritabilidade, diminuição da inibição, agressividade, raciocínio anormal, delírios, fúrias, pesadelos, despersonalização, alucinações, psicoses, alterações do comportamento, extroversão que parece fora do carácter e outras reacções adversas comportamentais. Estas reacções são mais prováveis de ocorrer em idosos.

Dependência

O uso (inclusive em doses terapêuticas) pode conduzir ao desenvolvimento de dependência física: a interrupção da terapêutica pode resultar em sintomas de privação e em fenómenos de exacerbação (ver secção 4.4). Pode ocorrer dependência psíquica. Têm sido notificados casos de abuso de benzodiazepinas e de substâncias activas com acção semelhante às benzodiazepinas.

4.9 Sobredosagem

A experiência clínica sobre os efeitos de uma sobredosagem aguda com o Zerene é limitada e não foram determinados os níveis de sobredosagem no homem.

Tal como com outras benzodiazepinas ou substâncias com acção semelhante às benzodiazepinas, a sobredosagem não deve apresentar um risco mortal a não ser que seja associado com outros depressores do SNC (incluindo o álcool).

No tratamento da sobredosagem com qualquer medicamento, deve considerar-se sempre a possibilidade de terem sido ingeridos múltiplos agentes.

Após a sobredosagem com benzodiazepinas ou substâncias com acção semelhante às benzodiazepinas orais, deve fazer-se indução do vômito (na hora seguinte à ingestão) se o doente estiver consciente, ou lavagem gástrica com protecção das vias aéreas se o doente estiver inconsciente. Se não existir qualquer vantagem no esvaziamento gástrico, deve administrar-se carvão activado para reduzir a absorção. Deve prestar-se atenção especial às funções respiratória e cardiovascular nos cuidados intensivos.

A sobredosagem com benzodiazepinas ou substâncias com acção semelhante às benzodiazepinas manifesta-se geralmente por graus de depressão do SNC, desde a sonolência até ao coma. Nos casos ligeiros, os sintomas incluem sonolência, confusão mental e letargia; em casos mais graves, os sintomas podem incluir ataxia, hipotonia, hipotensão, depressão respiratória, raramente coma e muito raramente morte.

Foi notificada cronitúria alterações de coloração da urina (urina azul-esverdeada) com sobredosagem de zaleplon.

O flumazenil pode ser útil como antídoto. Estudos em animais sugerem que o flumazenil é um antagonista do zaleplon e deve ser considerado no tratamento da sobredosagem com o Zerene. Contudo, não existe experiência clínica do uso de flumazenil como antídoto de uma sobredosagem com o Zerene.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Fármacos Relacionados com as Benzodiazepinas, Código ATC N05CF03

O Zaleplon é uma pirazolopirimidina hipnótica, estruturalmente diferente das benzodiazepinas e outros hipnóticos. O Zaleplon liga-se selectivamente ao receptor do tipo I das benzodiazepinas.

O perfil farmacocinético do zaleplon apresenta absorção e eliminação rápidas (ver secção 5.2). Estas propriedades, em associação com as suas características de ligação ao receptor selectiva para o subtipo, com elevada selectividade e baixa afinidade para o receptor do tipo I das benzodiazepinas, são responsáveis pelas características gerais do Zereene.

A eficácia do Zereene foi demonstrada em estudos efectuados em laboratório de sono, utilizando medidas polissonográficas (PSG) objectivas do sono, e em estudos efectuados em doentes no ambulatório, utilizando questionários para doentes para avaliação do sono. Nestes estudos os doentes foram diagnosticados com insónia (psicofisiológica) primária.

Nos estudos efectuados em doentes no ambulatório, a latência do sono diminuiu até 4 semanas em doentes não idosos com Zereene 10 mg. Em doentes idosos, a latência do sono diminuiu muitas vezes significativamente com Zereene 5 mg e diminuiu de modo constante com Zereene 10 mg, comparado com o placebo, em estudos de 2 semanas. Esta diminuição da latência do sono foi significativamente diferente da observada com o placebo. Os resultados de estudos de 2 e 4 semanas demonstraram que não se desenvolveu tolerância farmacológica com qualquer dose de Zereene.

Nos estudos com Zereene utilizando medidas PSG objectivas, o Zereene 10 mg foi superior ao placebo na diminuição da latência do sono e aumento da duração do sono, durante a primeira metade da noite. Em estudos controlados que mediram a percentagem do tempo gasto em cada estadio do sono, o Zereene demonstrou preservar os estadios do sono.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção

O zaleplon é rápida e quase completamente absorvida após administração oral, e as concentrações máximas são atingidas ao fim de aproximadamente 1 hora. Pelo menos 71% da dose administrada oralmente é absorvida. O zaleplon sofre também metabolismo pré-sistémico, de que resulta uma biodisponibilidade absoluta de aproximadamente 30%.

Distribuição

O zaleplon é lipófilo com um volume de distribuição de cerca de $1,4 \pm 0,3$ l/kg após administração intravenosa. A ligação às proteínas plasmáticas *in vitro* é de aproximadamente 60%, sugerindo um pequeno risco de interacção da substância activa devido à ligação às proteínas.

Metabolismo

O zaleplon é metabolizado inicialmente pela aldeído-oxidase, formando-se o 5-oxo-zaleplon. Adicionalmente, o zaleplon é metabolizado pelo CYP3A4, formando-se o desetilzaleplon, que é depois metabolizado pela aldeído-oxidase formando-se o 5-oxo-desetilzaleplon. Os metabolitos oxidativos são depois metabolizados por conjugação, via glucuronidação. Todos os metabolitos do zaleplon são inactivos, quer em modelos animais do comportamento, quer em ensaios de actividade *in vitro*.

As concentrações plasmáticas de zaleplon aumentaram linearmente com a dose e o zaleplon não apresentou sinais de acumulação, após administração até 30 mg/dia. A semi-vida de eliminação do zaleplon é de aproximadamente 1 hora.

Excreção

Zaleplon é excretado na forma de metabolitos inactivos, principalmente na urina (71%) e fezes (17%). Cinquenta e sete por cento (57%) da dose é recuperada na urina na forma de 5-oxo-zaleplon e seu metabolito glucurónico, e outros 9% são recuperados como 5-oxo-desetilzaleplon e seu metabolito

glucurónico. A restante recuperação urinária consiste de metabolitos menores. A recuperação fecal consiste maioritariamente em 5-oxo-zaleplon.

Compromisso hepático

O zaleplon é metabolizado principalmente pelo fígado e sofre metabolismo pré-sistêmico significativo. Consequentemente, a depuração oral do zaleplon diminui 70% e 87% em doentes cirróticos compensados e descompensados, respectivamente, levando a aumentos acentuados das médias da C_{max} e da AUC (até 4 vezes e 7 vezes, nos doentes compensados e descompensados, respectivamente) relativamente aos indivíduos saudáveis. A dose de zaleplon deve ser reduzida em doentes com compromisso hepático ligeiro a moderado e não se recomenda a sua utilização em doentes com compromisso hepático grave.

Compromisso renal

A farmacocinética de dose única de zaleplon foi estudada em doentes com compromisso renal ligeiro (depuração da creatinina de 40 a 89 ml/min) e moderado (20 a 39 ml/min), e em doentes em diálise. Nos doentes com compromisso moderado e em diálise houve uma redução de aproximadamente 23% na concentração plasmática máxima comparativamente a voluntários saudáveis. A exposição ao zaleplon foi idêntica entre todos os grupos. Assim, não é necessário ajuste posológico em doentes com compromisso renal ligeiro a moderado. O zaleplon não foi adequadamente estudado em doentes com compromisso renal grave.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

A administração oral e repetida do zaleplon a ratos e cães evidenciou um aumento do peso do fígado e da glândula supra-renal; contudo, estes aumentos ocorreram com múltiplos elevados da dose terapêutica máxima, foram reversíveis, não foram associados a alterações degenerativas microscópicas no fígado e na glândula supra-renal, e foram consistentes com os efeitos que outros compostos que se ligam aos receptores das benzodiazepinas, provocam nos animais. Num estudo de três meses em cães pré-púberes, houve uma diminuição significativa no peso da próstata e dos testículos com múltiplos elevados da dose terapêutica máxima. A administração oral do zaleplon a ratos durante 104 semanas consecutivas com doses até 20 mg/kg/dia não provocou carcinogénese relacionada com a substância. A administração oral do zaleplon a ratinhos durante 65 ou 104 semanas consecutivas com doses elevadas (≥ 100 mg/kg/dia) causou um aumento estatisticamente significativo de tumores hepáticos benignos mas não de malignos. O aumento da incidência de tumores hepáticos benignos no ratinho foi, provavelmente, um efeito de adaptação.

Na globalidade, os resultados de estudos pré-clínicos não sugerem qualquer risco significativo de segurança devido ao uso do Zereane nas doses recomendadas no homem.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1. Lista dos excipientes

Conteúdo da cápsula
Celulose microcristalina,
amido pré-gelificado,
sílica coloidal hidratada,
laurilsulfato de sódio,
estearato de magnésio,
lactose mono-hidratada,
carmim indigo (E132),
dióxido de titânio (E171).

Invólucro da cápsula:
gelatina,

dióxido de titânio (E171),
laurilsulfato de sódio,
sílica coloidal hidratada.

As tintas para impressão na cápsula (tinta cor-de-rosa SW-1105) contêm:

goma laca,
dióxido de titânio (E171),
hidróxido de amônio,
óxido de ferro vermelho (E172),
óxido de ferro amarelo (E172).

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

3 anos.

6.4 Precauções especiais de conservação

Não conservar acima de 30°C.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Blister de PVC/PVDC alumínio, em embalagens de 7, 10 e 14 cápsulas. É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação e armazenamento

Não existem requisitos especiais.

Zerene foi concebido de modo que, ao dissolver-se o conteúdo da cápsula num líquido, o líquido muda de cor e torna-se turvo.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

8 NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/99/099/004-006

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 12 Março 1999

Data da última renovação: 12 Março 2009

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Informação pormenorizada sobre este medicamento está disponível no site da Agência Europeia do Medicamento (EMA) <http://www.ema.europa.eu/>.

Medicamento já não autorizado

ANEXO II

- A. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE FABRICO
RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO
NO MERCADO**

Medicamento já não autorizado

A. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE FABRICO RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote

MEDA Manufacturing GmbH
Neurather Ring 1
51063 Colónia
Alemanha

B. CONDIÇÕES DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

- **CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO A SEREM CUMPRIDAS PELO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Medicamento sujeito a receita médica .

CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFECAZ DO MEDICAMENTO

Não aplicável.

ANEXO III
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

Medicamento já não autorizado

A. ROTULAGEM

Medicamento já não autorizado

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO
TEXTO A INCLUIR NA EMBALAGEM EXTERIOR DE ZERENE 5 mg – EMBALAGENS DE 7, 10 E 14 CÁPSULAS

1. DENOMINAÇÃO DO MEDICAMENTO

ZERENE 5 mg cápsulas
zaleplon

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA (S) ACTIVA(S)

Cada cápsula contém 5 mg de zaleplon

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém também: lactose mono-hidratada
Ver o folheto para informação adicional

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

7 cápsulas duras
10 cápsulas duras
14 cápsulas duras

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via oral.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE E DA VISTA DAS CRIANÇAS

Manter fora do alcance e da vista das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

VAL.:

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Não conservar acima de 30°C.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

13. NÚMERO DO LOTE

Lote N°:

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica.

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Zerene 5 mg

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO
TEXTO A INCLUIR NA EMBALAGEM EXTERIOR DE ZERENE 10 mg – EMBALAGENS DE 7, 10 E 14 CÁPSULAS

1. DENOMINAÇÃO DO MEDICAMENTO

Zerene 10 mg cápsulas
Zaleplon

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ACTIVA(S)

Cada cápsula contém 10 mg de zaleplon

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém também: lactose mono-hidratada
Ver o folheto para informação adicional

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

7 cápsulas
10 cápsulas
14 cápsulas

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via oral.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE E DA VISTA DAS CRIANÇAS

Manter fora do alcance e da vista das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

VAL.:

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Não conservar acima de 30°C.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

13. NÚMERO DO LOTE

Lote N°:

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica.

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Zerene 10 mg

INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NOS BLISTERS OU FITAS CONTENTORAS DAS CÁPSULAS 5 mg

1. NOME DO MEDICAMENTO

Zerene 5 mg cápsulas
(zaleplon)

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Meda AB

3. PRAZO DE VALIDADE

VAL.:

4. NÚMERO DO LOTE

Lote N°:

5. OUTRAS

Medicamento já não autorizado

INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NOS BLISTERS OU FITAS CONTENTORAS DAS CÁPSULAS DE 10 mg

1. NOME DO MEDICAMENTO

Zerene 10 mg cápsulas
zaleplon

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Meda AB

3. PRAZO DE VALIDADE

VAL.:

4. NÚMERO DO LOTE

Lote N°:

5. OUTRAS

Medicamento já não autorizado

B. FOLHETO INFORMATIVO

Medicamento já não autorizado

FOLHETO INFORMATIVO: INFORMAÇÃO PARA O UTILIZADOR

Zerene 5 mg cápsulas
zaleplon

Leia atentamente este folheto antes de tomar este medicamento.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o reler
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado para si. Não deve dá-lo a outros; o medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sintomas.
- Se algum dos efeitos secundários se agravar ou se detectar quaisquer efeitos secundários não mencionados neste folheto, informe o seu médico ou farmacêutico.

Neste folheto:

1. O que é Zerene e para que é utilizado
2. Antes de tomar Zerene
3. Como tomar Zerene
4. Efeitos secundários possíveis
5. Como conservar Zerene
6. Outras informações

1. O QUE É ZERENE E PARA QUE É UTILIZADO

Zerene pertence a uma classe de substâncias denominada, medicamentos relacionados com benzodiazepinas, que consistem em preparações com acção hipnótica.

O Zerene irá ajudá-lo a dormir. Os problemas com o sono normalmente não se prolongam por muito tempo, e na maior parte dos casos é necessário apenas um tratamento curto. A duração do tratamento deverá ser, normalmente, de alguns dias a duas semanas. Se continuar a ter problemas com o sono após terminar as cápsulas, contacte novamente o seu médico.

2. ANTES DE TOMAR ZERENE

Não tome Zerene se tem

- hipersensibilidade (uma alergia) ao zaleplon ou a qualquer outro componente do Zerene
- Síndrome de apnéia do sono (parar de respirar, por curtos períodos, durante o sono)
- problemas renais ou hepáticos graves
- miastenia gravis (músculos muito fracos ou cansados)
- dificuldade respiratória grave ou problemas no peito

Caso tenha dúvidas sobre se tem alguma destas situações, pergunte ao seu médico.

Crianças com menos de 18 anos de idade não devem tomar Zerene.

Tome especial cuidado com Zerene

- Nunca tome bebidas alcoólicas durante o tratamento com Zerene. O álcool pode aumentar os efeitos indesejáveis de qualquer medicamento destinado a ajudá-lo a dormir.
- Usar com extrema precaução se alguma vez teve dependência de medicamentos ou álcool.
- Se está a tomar medicamentos que pertencem ao grupo dos indutores do sono, incluindo Zerene, existe a possibilidade de se tornar dependente destes medicamentos. Uma vez que se desenvolva dependência física, a interrupção abrupta do tratamento pode ser acompanhada de

sintomas de abstinência. Estes podem incluir dores de cabeça, dor muscular, extrema ansiedade, tensão, agitação, confusão e irritabilidade.

- Não use o Zerene ou qualquer outro medicamento para dormir durante mais tempo do que o indicado pelo seu médico.
- Não utilize uma segunda dose de Zerene na mesma noite.
- Se a insónia persistir ou se agravar após um curto período de tratamento com Zerene, consulte o seu médico.
- Existe a possibilidade de sentir uma certa perda de memória (amnésia) e falta de coordenação temporárias durante a toma de medicamentos para dormir. Esta situação poderá ser evitada se permanecer inactivo(a) durante pelo menos 4 horas após tomar Zerene.
- Existe a possibilidade de ter episódios de sonambulismo (andar durante o sono), incluindo comer ou conduzir enquanto não está completamente acordado, sem se lembrar do acontecimento. Se tiver estas reacções, contacte imediatamente o seu médico.
- Foram comunicadas reacções como inquietação, agitação, irritabilidade, agressividade, pensamento anormais, ilusão, raiva, pesadelos, despersonalização, alucinações, psicose, comportamento inapropriado, extroversão que parece falta de carácter e outros efeitos comportamentais, após a utilização de qualquer medicamento pertencente ao grupo dos indutores do sono, incluindo Zerene. Estas reacções podem ser induzidas pela substância activa, espontâneas de origem, ou resultado duma alteração psiquiátrica ou física existente. Se sentir estas reacções, contacte imediatamente o seu médico.
- Foram notificados casos raros de reacções alérgicas graves. Uma reacção alérgica pode incluir erupção cutânea, comichão, dificuldade em respirar ou inchaço da face, lábios, garganta ou língua, ou náuseas e vómitos. Se tiver qualquer uma destas reacções, contacte imediatamente o seu médico.

Ao tomar Zerene com outros medicamentos

Não tome quaisquer outros medicamentos sem primeiro perguntar ao seu médico ou farmacêutico, incluindo os medicamentos que não necessitam de receita médica. Alguns podem causar sonolência e não devem ser tomados durante o tratamento com Zerene.

Quando o Zerene é tomado com outros medicamentos que actuam no cérebro, a associação pode provocar-lhe maior sonolência do que deveria. Deve ter em atenção que estas associações podem causar-lhe sonolência no dia seguinte. Estes medicamentos incluem: substâncias utilizadas no tratamento de doenças mentais (antipsicóticos, hipnóticos, ansiolíticos/sedativos, antidepressivos), medicamentos utilizados no alívio da dor intensa (analgésicos narcóticos), medicamentos utilizados no tratamento de ataques epilépticos/convulsões (antiepilépticos), medicamentos utilizados para a perda de sensações / insensibilidade (anestésicos) e medicamentos utilizados no tratamento de alergias (anti-histamínicos sedativos).

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar cimetidina (um medicamento para o estômago) ou eritromicina (um antibiótico).

Ao tomar Zerene com alimentos e bebidas

Não se recomenda que tome Zerene conjuntamente ou logo após ter ingerido uma refeição abundante, porque o seu efeito pode ser retardado. Engula a cápsula com um pequeno copo de água. Nunca tome bebidas alcoólicas durante o tratamento com Zerene (ver “Tome especial cuidado com Zerene”).

Gravidez e aleitamento

Se estiver grávida ou pretender engravidar, informe o seu médico.

O Zerene não deverá ser utilizado nestes períodos, uma vez que os dados clínicos disponíveis são insuficientes para avaliar a sua segurança durante a gravidez.

Se estiver a amamentar, informe o seu médico.

O Zerene não deverá ser utilizado neste período, uma vez que os dados clínicos disponíveis são insuficientes para avaliar a sua segurança durante o aleitamento.

Condução de veículos e utilização de máquinas

O Zerene pode provocar-lhe sonolência, perda de concentração ou memória ou fraqueza muscular. Esta sensação pode mesmo ser agravada se dormir menos de 7 a 8 horas após tomar a medicação. Se for afectado não conduza nem utilize máquinas.

Informações importantes sobre alguns componentes de Zerene

Se o seu médico o informou que tem intolerância a alguns açúcares, contacte-o antes de tomar este medicamento.

3. COMO TOMAR ZERENE

Tome Zerene exactamente como o seu médico lhe indicou. Se não tem a certeza deve verificar com o seu médico.

A dose usual para adultos é de 10mg imediatamente antes de deitar ou após se ter deitado e ter dificuldade em adormecer. Não deve tomar uma segunda dose na mesma noite.

- Existem diferentes dosagens, para pessoas com 65 anos ou mais velhas, ou que sofram de problemas hepáticos ligeiros a moderados:
65 anos ou mais: tome uma cápsula de 5 mg
Problemas hepáticos ligeiros a moderados: tome uma cápsula de 5 mg

Zerene foi concebido de modo que, ao dissolver-se o conteúdo da cápsula num líquido, o líquido muda de cor e torna-se turvo.

Se tomar mais Zerene do que deveria

Contacte imediatamente um médico e diga-lhe quantas cápsulas tomou. Não vá sozinho para pedir ajuda médica

Se for ingerida uma sobredosagem pode sentir-se muito sonolento muito rapidamente. Altas doses conduzem provavelmente a coma.

Caso se tenha esquecido de tomar Zerene

Tome a cápsula seguinte como se não se tivesse esquecido. Não tome uma dose a mais para compensar a dose que se esqueceu de tomar.

Se parar de tomar Zerene

Parando o tratamento, pode reaparecer a sua insónia original e pode sentir sintomas tais como alterações de humor, ansiedade e inquietação. Se sentir estes sintomas, peça conselho ao seu médico.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou farmacêutico.

4. EFEITOS SECUNDÁRIOS POSSÍVEIS

Tal como todos os medicamentos, Zerene pode causar efeitos secundários, no entanto estes não se manifestam em todas as pessoas. Se notar algum dos seguintes efeitos adversos ou qualquer outra alteração, informe rapidamente o seu médico.

As frequências de possíveis efeitos secundários abaixo indicadas são definidas utilizando a seguinte conversão:

Muito frequente (afecta mais de 1 utilizador em 10)

Frequente (afecta 1 a 10 utilizadores em 100)

Pouco frequente (afecta 1 a 10 utilizadores em 1000)

Raro (afecta 1 a 10 utilizadores em 10000)

Muito raro (afecta menos de 1 utilizador em 10000)

Desconhecidas (não pode ser estimado a partir dos dados disponíveis)

Efeitos secundários que podem ocorrer frequentemente: sonolência; dificuldade de memória; sensação de formigamento, p.ex. nas extremidades (parestesia); menstruação dolorosa.

Os efeitos secundários pouco frequentes, incluem: vertigens; fraqueza; coordenação dos movimentos reduzidos; instabilidade e/ou quedas (ataxia); diminuição da concentração, apatia; agitação nocturna; depressão; agitação; irritabilidade; confusão, raciocínio e comportamento anormais (extroversão que parece fora do carácter, inibição diminuída, agressividade, ilusões, despersonalização, psicoses); pesadelos; alucinações; dupla visão ou outro problema de visão; aumento da sensibilidade ao ruído (hiperacúsia); alterações do cheiro (parosmia); alterações da fala, incluindo uma fala arrastada; entorpecimento p.ex. das extremidades (hipoestesia); náuseas; diminuição do apetite; aumento da sensibilidade à luz (luz do sol, luz UV); sentir-se vagamente doente (mal-estar).

Em casos muito raros, foram notificadas reacções alérgicas, algumas graves, por vezes com dificuldade em respirar que podem requerer cuidados médicos imediatos. Uma reacção alérgica também pode incluir erupção cutânea, inchaço ou inchaço da face, lábios, garganta ou língua.

Foram notificados aumentos das transaminases (um grupo de enzimas do fígado que existem naturalmente no sangue), que poderão ser um sinal de problemas no fígado.

Se algum dos efeitos secundários se agravar ou se detectar quaisquer efeitos secundários não mencionados neste folheto, informe o seu médico ou farmacêutico.

5. COMO CONSERVAR ZERENE

Manter fora do alcance e da vista das crianças.

Não utilize Zerene após o prazo de validade impresso na embalagem após VAL.. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Não conservar acima de 30 °C.

Se tiver dúvidas, consulte o seu médico ou farmacêutico.

Os medicamentos não devem ser eliminados na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como eliminar os medicamentos de que já não necessita. Estas medidas irão ajudar a proteger o ambiente.

6. OUTRAS INFORMAÇÕES

Qual a composição de Zerene

A substância activa de cada cápsula de Zerene é o zaleplon 5 mg.

Os outros componentes são: celulose microcristalina, amido pré-gelatinizado, sílica coloidal hidratada, laurilsulfato de sódio, estearato de magnésio, lactose mono-hidratada, carmim de indigo (E132) e dióxido de titânio (E171).

Ingredientes da cápsula: gelatina, dióxido de titânio (E171), óxido de ferro vermelho (E172), óxido de ferro amarelo (E172), óxido de ferro negro (E172), laurilsulfato de sódio e sílica coloidal hidratada. As tintas para impressão na cápsula (tinta dourada S-13050) contêm: goma laca, lecitina, simeticone e óxido de ferro amarelo (E172).

Qual o aspecto de Zerene e conteúdo da embalagem

Zerene 5 mg cápsulas, que contêm um pó azul escuro de cor intensa, apresentam uma parte da cápsula de cor castanha clara, com a impressão “W” a dourado, e outra parte de cor branca, com a impressão “5 mg” a dourado. As cápsulas são acondicionadas em blisters. Cada embalagem contém 7, 10 ou 14 cápsulas duras. É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

Titular da autorização de introdução no mercado e fabricante

Titular da autorização de introdução no mercado:

Fabricante:

Meda AB
Pipers väg 2
S-170 09 Solna
Suécia

MEDA Manufacturing GmbH
Neurather Ring 1
51063 Colónia
Alemanha

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do titular da Autorização de Introdução no Mercado.

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

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 0

Česká republika
MEDA Pharma s.r.o.
Záhřebská 577 / 33
CZ 120 00 Praha 2
Tel: +420 222 514 950

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
IRL - 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 (0)20 751 65 00

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

Österreich
MEDA Pharma GmbH
Liesinger Flur-Gasse 2c
A-1230 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
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
Liesinger Flur-Gasse 2c
A-1230 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
Lemminkäisenkatu 32/
Lemminkäinengatan 32
FIN-20520 Turku/ Åbo
Puh/Tel: +358 2 2849900

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
Tālr: +371 7 805 140

United Kingdom
Meda Pharmaceuticals Ltd.
Skyway House
Parsonage Road
Takeley
Bishop's Stortford
CM22 6PU - UK
Tel: +44 845 460 0900

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

Este folheto foi aprovado pela última vez em

Informação pormenorizada sobre este medicamento está disponível na Internet no *site* da Agência Europeia do Medicamento (EMA) <http://www.ema.europa.eu/>.

FOLHETO INFORMATIVO: INFORMAÇÃO PARA O UTILIZADOR

Zerene 10 mg cápsulas
zaleplon

Leia atentamente este folheto antes de tomar este medicamento.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o reler
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado para si. Não deve dá-lo a outros; o medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sintomas.
- Se algum dos efeitos secundários se agravar ou se detectar quaisquer efeitos secundários não mencionados neste folheto, informe o seu médico ou farmacêutico.

Neste folheto:

1. O que é Zerene e para que é utilizado
2. Antes de tomar Zerene
3. Como tomar Zerene
4. Efeitos secundários possíveis
5. Como conservar Zerene
6. Outras informações

1. O QUE É ZERENE E PARA QUE É UTILIZADO

Zerene pertence a uma classe de substâncias denominada, medicamentos relacionados com benzodiazepinas, que consistem em preparações com acção hipnótica.

O Zerene irá ajudá-lo a dormir. Os problemas com o sono normalmente não se prolongam por muito tempo, e na maior parte dos casos é necessário apenas um tratamento curto. A duração do tratamento deverá ser, normalmente, de alguns dias a duas semanas. Se continuar a ter problemas com o sono após terminar as cápsulas, contacte novamente o seu médico.

2. ANTES DE TOMAR ZERENE

Não tome Zerene se tem

- hipersensibilidade (uma alergia) ao zaleplon ou a qualquer outro componente do Zerene
- síndrome de apnéia do sono (parar de respirar, por curtos períodos, durante o sono)
- problemas renais ou hepáticos graves
- miastenia gravis (músculos muito fracos ou cansados)
- dificuldade respiratória grave ou problemas no peito

Caso tenha dúvidas sobre se tem alguma destas situações, pergunte ao seu médico.
Crianças com menos de 18 anos de idade não devem tomar Zerene.

Tome especial cuidado com Zerene

- Nunca tome bebidas alcoólicas durante o tratamento com Zerene. O álcool pode aumentar os efeitos indesejáveis de qualquer medicamento destinado a ajudá-lo a dormir.
- Usar com extrema precaução se alguma vez teve dependência de medicamentos ou álcool.
- Se está a tomar medicamentos que pertencem ao grupo dos indutores do sono, incluindo Zerene, existe a possibilidade de se tornar dependente destes medicamentos. Uma vez que se desenvolva dependência física, a interrupção abrupta do tratamento pode ser acompanhada de

sintomas de abstinência. Estes podem incluir dores de cabeça, dor muscular, extrema ansiedade, tensão, agitação, confusão e irritabilidade.

- Não use o Zerene ou qualquer outro medicamento para dormir durante mais tempo do que o indicado pelo seu médico.
- Não utilize uma segunda dose de Zerene na mesma noite.
- Se a insónia persistir ou se agravar após um curto período de tratamento com Zerene, consulte o seu médico.
- Existe a possibilidade de sentir uma certa perda de memória (amnésia) e falta de coordenação temporárias durante a toma de medicamentos para dormir. Esta situação poderá ser evitada se permanecer inactivo(a) durante pelo menos 4 horas após tomar Zerene.
- Existe a possibilidade de ter episódios de sonambulismo (andar durante o sono), incluindo comer ou conduzir enquanto não está completamente acordado, sem se lembrar do acontecimento. Se tiver estas reacções, contacte imediatamente o seu médico.
- Foram comunicadas reacções como inquietação, agitação, irritabilidade, agressividade, pensamento anormais, ilusão, raiva, pesadelos, despersonalização, alucinações, psicose, comportamento inapropriado, extroversão que parece falta de carácter e outros efeitos comportamentais, após a utilização de qualquer medicamento pertencente ao grupo dos indutores do sono, incluindo Zerene. Estas reacções podem ser induzidas pela substância activa, espontâneas de origem, ou resultado duma alteração psiquiátrica ou física existente. Se sentir estas reacções, contacte imediatamente o seu médico.
- Foram notificados casos raros de reacções alérgicas graves. Uma reacção alérgica pode incluir erupção cutânea, comichão, dificuldade em respirar ou inchaço da face, lábios, garganta ou língua, ou náuseas e vómitos. Se tiver qualquer uma destas reacções, contacte imediatamente o seu médico.

Ao tomar Zerene com outros medicamentos

Não tome quaisquer outros medicamentos sem primeiro perguntar ao seu médico ou farmacêutico, incluindo os medicamentos que não necessitam de receita médica. Alguns podem causar sonolência e não devem ser tomados durante o tratamento com Zerene.

Quando o Zerene é tomado com outros medicamentos que actuam no cérebro, a associação pode provocar-lhe maior sonolência do que deveria. Deve ter em atenção que estas associações podem causar-lhe sonolência no dia seguinte. Estes medicamentos incluem: substâncias utilizadas no tratamento de doenças mentais (antipsicóticos, hipnóticos, ansiolíticos/sedativos, antidepressivos), medicamentos utilizados no alívio da dor intensa (analgésicos narcóticos), medicamentos utilizados no tratamento de ataques epiléticos/convulsões (antiepilépticos), medicamentos utilizados para a perda de sensações / insensibilidade (anestésicos) e medicamentos utilizados no tratamento de alergias (anti-histamínicos sedativos).

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar cimetidina (um medicamento para o estômago) ou eritromicina (um antibiótico).

Ao tomar Zerene com alimentos e bebidas

Não se recomenda que tome Zerene conjuntamente ou logo após ter ingerido uma refeição abundante, porque o seu efeito pode ser retardado. Engula a cápsula com um pequeno copo de água. Nunca tome bebidas alcoólicas durante o tratamento com Zerene (ver “Tome especial cuidado com Zerene”).

Gravidez e aleitamento

Se estiver grávida ou pretender engravidar, informe o seu médico.

O Zerene não deverá ser utilizado nestes períodos, uma vez que os dados clínicos disponíveis são insuficientes para avaliar a sua segurança durante a gravidez.

Se estiver a amamentar, informe o seu médico.

O Zerene não deverá ser utilizado neste período, uma vez que os dados clínicos disponíveis são insuficientes para avaliar a sua segurança durante o aleitamento.

Condução de veículos e utilização de máquinas

O Zerene pode provocar-lhe sonolência, perda de concentração ou memória ou fraqueza muscular. Esta sensação pode mesmo ser agravada se dormir menos de 7 a 8 horas após tomar a medicação. Se for afectado não conduza nem utilize máquinas.

Informações importantes sobre alguns componentes de Zerene

Se o seu médico o informou que tem intolerância a alguns açúcares, contacte-o antes de tomar este medicamento.

3. COMO TOMAR ZERENE

Tome Zerene exactamente como o seu médico lhe indicou. Se não tem a certeza deve verificar com o seu médico.

A dose usual para adultos é de 10mg imediatamente antes de deitar ou após se ter deitado e ter dificuldade em adormecer. Não deve tomar uma segunda dose na mesma noite.

- Existem diferentes dosagens, para pessoas de 65 anos ou mais velhas ou que sofram de problemas hepáticos ligeiros a moderados:
65 anos ou mais: tomar uma cápsula de 5 mg
Problemas hepáticos ligeiros a moderados: tomar uma cápsula de 5 mg.

Zerene foi concebido de modo que, ao dissolver-se o conteúdo da cápsula num líquido, o líquido muda de cor e torna-se turvo.

Se tomar mais Zerene do que deveria

Contacte imediatamente um médico e diga-lhe quantas cápsulas tomou. Não vá sozinho para pedir ajuda médica

Se for ingerida uma sobredosagem pode sentir-se muito sonolento muito rapidamente. Altas doses conduzem provavelmente a coma.

Caso se tenha esquecido de tomar Zerene

Tome a cápsula seguinte como se não se tivesse esquecido. Não tome uma dose a mais para compensar a dose que se esqueceu de tomar.

Se parar de tomar Zerene

Parando o tratamento, pode reaparecer a sua insónia original e pode sentir sintomas tais como alterações de humor, ansiedade e inquietação. Se sentir estes sintomas, peça conselho ao seu médico.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou farmacêutico.

4. EFEITOS SECUNDÁRIOS POSSÍVEIS

Tal como todos os medicamentos, Zerene pode causar efeitos secundários, no entanto estes não se manifestam em todas as pessoas. Se notar algum dos seguintes efeitos adversos ou qualquer outra alteração, informe rapidamente o seu médico.

As frequências de possíveis efeitos secundários abaixo indicadas são definidas utilizando a seguinte conversão:

Muito frequente (afecta mais de 1 utilizador em 10)

Frequente (afecta 1 a 10 utilizadores em 100)

Pouco frequente (afecta 1 a 10 utilizadores em 1000)

Raro (afecta 1 a 10 utilizadores em 10000)

Muito raro (afecta menos de 1 utilizador em 10000)

Desconhecidas (não pode ser estimado a partir dos dados disponíveis)

Efeitos secundários que podem ocorrer frequentemente: sonolência; dificuldade de memória; sensação de formigamento, p.ex. nas extremidades (parestesia); menstruação dolorosa.

Os efeitos secundários pouco frequentes incluem: vertigens; fraqueza; coordenação dos movimentos reduzidos; instabilidade e/ou quedas (ataxia); diminuição da concentração; apatia; agitação nocturna; depressão; agitação; irritabilidade; confusão; raciocínio e comportamento anormais (extroversão que parece fora do carácter, inibição diminuída, agressividade, ilusões, despersonalização, psicoses); pesadelos; alucinações; dupla visão ou outro problema de visão; aumento da sensibilidade ao ruído (hiperacúsia); alterações do cheiro (parosmia); alterações da fala, incluindo uma fala arrastada; entorpecimento p.ex. das extremidades (hipoestesia); náuseas; diminuição do apetite; aumento da sensibilidade à luz (luz do sol, luz UV); sentir-se vagamente doente (mal-estar).

Em casos muito raros, foram notificadas reacções alérgicas, algumas graves, por vezes com dificuldade em respirar que podem requerer cuidados médicos imediatos. Uma reacção alérgica também pode incluir erupção cutânea, inchaço ou inchaço da face, lábios, garganta ou língua.

Foram notificados aumentos das transaminases (um grupo de enzimas do fígado que existem naturalmente no sangue), que poderão ser um sinal de problemas no fígado.

Se algum dos efeitos secundários se agravar ou se detectar quaisquer efeitos secundários não mencionados neste folheto, informe o seu médico ou farmacêutico.

5. COMO CONSERVAR ZERENE

Manter fora do alcance e da vista das crianças.

Não utilize Zerene após o prazo de validade impresso na embalagem após 'VAL.. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Não conservar acima de 30 °C.

Se tiver dúvidas, consulte o seu médico ou farmacêutico.

Os medicamentos não devem ser eliminados na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como eliminar os medicamentos que já não necessita. Estas medidas podem ajudar a proteger o ambiente.

Medicamento já não autorizado

6. OUTRAS INFORMAÇÕES

Qual a composição de Zerene

A substância activa de cada cápsula de Zerene é o zaleplon 10 mg.

Os outros componentes são: celulose microcristalina, amido pré-gelatinizado, sílica coloidal hidratada, laurilsulfato de sódio, estearato de magnésio, lactose mono-hidratada, carmim de indigo (E132) e dióxido de titânio (E171).

Ingredientes da cápsula: gelatina, dióxido de titânio (E171), laurilsulfato de sódio e sílica coloidal hidratada. As tintas para impressão na cápsula (tinta cor-de-rosa SW-1105) contêm: goma laca, dióxido de titânio (E171), hidróxido de amónio, óxido de ferro vermelho (E172) e óxido de ferro amarelo (E172).

Qual o aspecto de Zerene e conteúdo da embalagem

Zerene 10 mg cápsulas, que contêm um pó azul escuro de cor intensa, apresentam uma parte da cápsula de cor branca, com a impressão “W” a rosa, e outra parte de cor branca, com a impressão “10 mg” a rosa. As cápsulas são acondicionadas em blisters. Cada embalagem contém 7, 10 ou 14 cápsulas duras. É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

Titular da autorização de introdução no mercado e fabricante

Titular da autorização de introdução no mercado:

Meda AB
Pipers väg 2
170 09 Solna
Suecia

Fabricante:
MEDA Manufacturing GmbH
Neurather Ring 1
51063 Colónia
Alemanha

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do titular da Autorização de Introdução no Mercado.

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

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 0

Česká republika
MEDA Pharma s.r.o.
Záhřebská 577 / 33
CZ 120 00 Praha 2
Tel: +420 222 514 950

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
IRL - 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 (0)20 751 65 00

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

Österreich
MEDA Pharma GmbH
Liesinger Flur-Gasse 2c
A-1230 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
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
Liesinger Flur-Gasse 2c
A-1230 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
Lemminkäisenkatu 32/
Lemminkäinengatan 32
FIN-20520 Turku/ Åbo
Puh/Tel: +358 2 2849900

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
Tālrs: +371 7 805 140

United Kingdom
Meda Pharmaceuticals Ltd.
Skyway House
Parsonage Road
Takeley
Bishop's Stortford
CM22 6PU - UK
Tel: +44 845 460 0900

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

Este folheto foi aprovado pela última vez em

Informação pormenorizada sobre este medicamento está disponível na Internet no *site* da Agência Europeia do Medicamento (EMA) <http://www.ema.europa.eu/>.