

1. BEZEICHNUNG DER ARZNEIMITTEL

Sonata 5 mg Hartkapseln
Sonata 10 mg Hartkapseln

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Eine Kapsel enthält 5 mg bzw. 10 mg Zaleplon.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

Sonata 5 mg Hartkapseln: Lactose-Monohydrat 54 mg

Sonata 10 mg Hartkapseln: Lactose-Monohydrat 49 mg

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile: siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Hartkapseln

Sonata 5 mg Hartkapseln:

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

Sonata 10 mg Hartkapseln:

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

4. KLINISCHE ANGABEN**4.1 Anwendungsgebiete**

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

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Die empfohlene Dosis für Erwachsene beträgt 10 mg.

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

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

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

Ältere Patienten

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

Kinder und Jugendliche

Sonata ist für Kinder und Jugendliche unter 18 Jahren kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Leberinsuffizienz

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

Niereninsuffizienz

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

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Schwere Leberinsuffizienz

Schwere Niereninsuffizienz

Schlaf-Apnoe-Syndrom

Myasthenia gravis

Schwere Ateminsuffizienz

Kinder und Jugendliche (unter 18 Jahre)

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

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

Unter der Anwendung von Sedativa/Hypnotika, darunter auch Zaleplon, wurde über schwere anaphylaktische/anaphylaktoide Reaktionen berichtet. Nach Einnahme der ersten Dosis oder auch weiterer Dosen von Sedativa/Hypnotika, darunter auch Zaleplon, liegen Meldungen über das Auftreten von Angioödem mit Beteiligung von Zunge, Glottis oder Kehlkopf vor. Bei manchen

Patienten kam es unter der Einnahme von Sedativa/Hypnotika auch zu weiteren Symptomen wie Atemnot, Anschwellen des Rachens oder auch Übelkeit und Erbrechen. Manche Patienten mussten notfallmäßig medizinisch behandelt werden. Ein Angioödem mit Beteiligung von Zunge, Glottis oder Kehlkopf kann zur Verlegung der Atemwege führen und tödlich verlaufen. Bei Patienten, bei denen es unter der Behandlung mit Zaleplon zu einem Angioödem kommt, ist eine erneute Exposition gegenüber dem Arzneistoff zu unterlassen.

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

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

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

Gewöhnung

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

Abhängigkeit

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

Rebound-Schlaflosigkeit und Angstzustände

Ein vorübergehendes Syndrom, bei dem die Symptome, die zur Behandlung mit einem Benzodiazepin oder einem Benzodiazepin-ähnlichen Wirkstoff führten, in verstärkter Form wiederkehren, kann bei Beendigung der Behandlung auftreten. Es kann von an-

deren Reaktionen begleitet sein, einschließlich Stimmungsschwankungen, Angst oder Schlafstörungen und Unruhe.

Dauer der Behandlung

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

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

Einschränkung des Erinnerungsvermögens und der psychomotorischen Fähigkeiten

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

Psychiatrische und „paradoxe“ Reaktionen

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

Besondere Patientengruppen

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

Leberfunktionseinschränkung

Benzodiazepine und Benzodiazepin-ähnliche Wirkstoffe sind nicht für die Behandlung von Patienten mit schwerer Leberinsuffizienz bestimmt, da sie eine Enzephalopathie auslösen können (siehe 4.2). Bei Patienten mit leichter bis mittelgradiger Leberfunktionseinschränkung ist die Bioverfügbarkeit von Zaleplon wegen der redu-

zierten Clearance erhöht, weshalb bei diesen Patienten eine Anpassung der Dosierung erforderlich ist.

Niereninsuffizienz

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

Respiratorische Insuffizienz

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

Psychosen

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

Depression

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

Sonata enthält Laktose. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten Sonata nicht einnehmen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

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

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

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

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

Diphenhydramin zeigte eine schwache Hemmung der Aldehydoxidase in der Rattenleber. Ob die Substanz in der menschlichen Leber einen hemmenden Effekt hat, ist nicht bekannt. Eine pharmakokinetische Interaktion bei gleichzeitiger Verabreichung einer Einzeldosis von 10 mg Zaleplon beziehungsweise 50 mg Diphenhydramin wurde nicht festgestellt. Da beide Substanzen jedoch ZNS-wirksam sind, ist ein additiver pharmakodynamischer Effekt möglich.

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

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

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

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

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

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

Wenn das Arzneimittel aus zwingenden medizinischen Gründen während des letzten Abschnitts der Schwangerschaft oder während der Wehen in hohen Dosen angewendet wird, können Auswirkungen auf das

Neugeborene, wie Abnahme der Körpertemperatur, Abnahme des Tonus der Skelettmuskulatur und mäßige Atemdämpfung, aufgrund der pharmakologischen Wirkung des Arzneimittels erwartet werden.

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

Da Zaleplon in die Muttermilch übergeht, sollte Sonata nicht von stillenden Müttern angewendet werden.

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

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

4.8 Nebenwirkungen

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

Die Häufigkeit wird definiert als:

Sehr häufig ($\geq 1/10$)

Häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$)

Gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$)

Selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)

Sehr selten ($< 1/10.000$)

Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Siehe Tabelle

Amnesie

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

Depression

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

Psychiatrische und „paradoxe“ Reaktionen

Unter der Anwendung von Benzodiazepinen oder Benzodiazepin-ähnlichen Wirkstoffen ist das Auftreten von Reaktionen wie Unruhe, Aufregtheit, Reizbarkeit, Enthemmung, Aggressivität, abnormes Denken, Wahnvorstellungen, Wutausbrüchen, Alpträumen, Depersonalisation, Halluzinationen, Psycho-

Organ/System (Häufigkeit)	Nebenwirkung
Erkrankungen des Nervensystems	
Häufig:	Amnesie, Parästhesie, Benommenheit
Gelegentlich:	Ataxie/Koordinationsstörung, Schwindelgefühl, herabgesetzte Konzentrationsfähigkeit, Geruchstäuschung, Sprechstörung (Dysarthrie, verwaschene Sprache), Sensibilitätsstörung
Siehe auch unter Amnesie.	
Augenerkrankungen	
Gelegentlich:	Verändertes Sehvermögen, Doppelbilder
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	
Gelegentlich:	Geräuschempfindlichkeit
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	
Gelegentlich:	Übelkeit
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	
Gelegentlich:	Lichtempfindlichkeit
Häufigkeit unbestimmt:	Angioödem
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	
Gelegentlich:	Appetitlosigkeit
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	
Gelegentlich:	Schwäche, Unwohlsein
Erkrankungen des Immunsystems	
Sehr selten:	Anaphylaktische/anaphylaktoide Reaktionen
Leber- und Gallenerkrankungen	
Häufigkeit unbestimmt:	Hepatotoxizität (meist beschrieben als erhöhte Transaminase-Werte)
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	
Häufig:	Dysmenorrhoe
Psychiatrische Erkrankungen	
Gelegentlich:	Depersonalisation, Halluzinationen, Depression, Verwirrtheit, Apathie
Häufigkeit unbestimmt:	Schlafwandeln
Siehe auch unter Depression und Psychiatrische und „paradoxe“ Reaktionen.	

sen, unangemessenem Verhalten, wesensfremde Extrovertiertheit und anderen unerwünschten Verhaltensauffälligkeiten bekannt. Derartige Reaktionen treten vorzugsweise bei älteren Personen auf.

Abhängigkeit

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

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

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

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

Symptome einer Überdosierung

Überdosierung von Benzodiazepinen oder Benzodiazepin-ähnlichen Wirkstoffen manifestiert sich gewöhnlich durch zentralnervöse Dämpfung unterschiedlichen Grades von Benommenheit bis hin zum Koma. In leichten Fällen umfassen die Symptome Benommenheit, Verwirrtheit und Lethargie, in schwereren Fällen können die Symptome Ataxie, Verringerung des Muskeltonus, Blutdruckabfall, Atemdepression, selten Koma und sehr selten Tod einschließen. Es wurde über Chromaturie (blau-grüne Urinverfärbung) bei Zaleplon-Überdosis berichtet.

Therapie der Überdosierung

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

Bei der Behandlung einer Sonata-Überdosierung steht die symptomatische Therapie im Vordergrund. In der Regel genügt es, darauf zu achten, dass die Atemwege freigängig sind, und die Atem- und Kreislauf-funktion zu kontrollieren. In leichten Fällen sollten die Patienten unter Überwachung der Atem- und Kreislauffunktion schlafen. Das Auslösen von Erbrechen wird nicht empfohlen. In schweren Fällen kann die Gabe von Aktivkohle oder eine Magenspülung von Nutzen sein, wenn die Maßnahmen kurz nach der Einnahme durchgeführt werden. Weiterhin können die Stabilisierung der Kreislauffunktion und eine intensivierte Überwachung notwendig sein. Der Nutzen einer forcierten Dialyse oder Hämodialyse bei der Behandlung einer Überdosierung ist nicht bekannt.

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

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe:
Benzodiazepin-ähnliche Arzneimittel,
ATC-Code: N05CF03

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

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

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

In den Studien mit ambulanten Patienten (nicht über 65 Jahre) war die Schlaf-Latenz mit Sonata 10 mg bis zu 4 Wochen lang reduziert. In 2-wöchigen Studien bei älteren Patienten war die Schlaf-Latenz im Vergleich zu Placebo mit Sonata 5 mg häufig signifikant verkürzt und mit Sonata 10 mg konsistent verkürzt. Diese verkürzte Schlaf-Latenz unterschied sich signifikant von der

Latenz, die nach Gabe von Placebo beobachtet wurde. Die Ergebnisse aus den 2- bzw. 4-wöchigen Studien zeigten, dass sich bei keiner der Sonata-Dosierungen eine pharmakologische Toleranz entwickelt.

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

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

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

Verteilung

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

Metabolisierung

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

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

Ausscheidung

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

Einschränkung der Leberfunktion

Zaleplon wird vorwiegend in der Leber metabolisiert und unterliegt einem beträchtlichen präsystemischen Metabolismus. Folglich war die orale Clearance von Zaleplon bei Patienten mit kompensierter und solchen

mit dekompensierter Leberzirrhose um 70 % bzw. 87 % reduziert, was gegenüber gesunden Personen zu ausgeprägten Anstiegen des mittleren C_{max} und der AUC führte (bis zum 4-fachen bei kompensierten und bis zum 7-fachen bei dekompensierten Patienten). Die Zaleplondosis sollte bei Patienten mit leichter bis mittelgradiger Leberfunktionseinschränkung gesenkt werden. Die Anwendung von Zaleplon bei Patienten mit schwerer Leberfunktionseinschränkung wird nicht empfohlen.

Einschränkung der Nierenfunktion

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

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Chronische Toxizität

Ähnlich wie bei anderen Substanzen, die an Benzodiazepin-Rezeptoren binden, wurden reversibel erhöhte Leber- und Nebennierengewichte in Ratten und Hunden nur bei wiederholten oralen Gaben von Dosen, die die maximale menschliche therapeutische Dosierung um ein Vielfaches übersteigen, beobachtet. Bei diesen Dosierungen wurde in einer dreimonatigen Studie an noch nicht geschlechtsreifen Hunden auch eine signifikante Verringerung des Prostata- und Hodengewichtes beobachtet.

Reproduktions-toxizität

In einer Fertilitäts- und Reproduktionsstudie an Ratten wurden bei männlichen und weiblichen Tieren eine erhöhte Mortalität und verringerte Fertilität bei einer oralen Zaleplon-Dosis von 100 mg/kg/Tag festgestellt, die der 49-fachen maximal empfohlenen humanen Dosis (MRHD) von 20 mg (basierend auf mg/m²) entspricht. Nachfolgende Studien zeigten, dass die beeinträchtigte Fertilität durch einen Effekt auf die weiblichen Tiere verursacht wurde.

In embryofötalen Entwicklungsstudien wurden bei oraler Gabe von Zaleplon in Dosen von bis zu 100 mg/kg/Tag beziehungsweise 50 mg/kg/Tag an schwangeren Ratten und Kaninchen keine teratogenen Effekte festgestellt (entsprechend der 49-(Ratte) und 48-(Kaninchen)-fachen MRHD basierend auf mg/m²). Das prä- und postnatale Wachstum bei Ratten war bei einer mütterlichen toxischen Dosis von 100 mg/kg/Tag verringert. Die höchste Dosis ohne Effekt auf das Wachstum der Rattennachkommen war 10 mg/kg (entsprechend der 5-fachen MRHD basierend auf mg/m²). Bei Kaninchen wurden keine Beeinträchtigungen der embryofötalen Entwicklung beobachtet.

In einer prä- und postnatalen Entwicklungsstudie wurde bei Nachkommen von weiblichen Ratten, die mit für das Muttertier nichttoxischen Dosen von ≥ 7 mg/kg/Tag behandelt wurden, eine erhöhte Häufigkeit von Totgeburten und postnataler Mortalität sowie ein vermindertes Wachstum und eine verzögerte Entwicklung festgestellt. Die höchste Dosis ohne Effekt auf die postnatale Entwicklung war 1 mg/kg/Tag (entsprechend der halben MRHD basierend auf mg/m²). In einer anschließenden Studie, bei der die Nachkommen von einem anderen Muttertier gesäugt wurden, zeigte sich, dass die nachteiligen Wirkungen auf die Lebensfähigkeit und das Wachstum der Nachkommen durch die Zaleplon-Exposition im Uterus und durch die Aufnahme mit der Muttermilch hervorgerufen wurden.

Kanzerogenität

Die orale Applikation von Zaleplon an Ratten (bis 20 mg/kg/Tag) über einen Zeitraum von 104 Wochen induzierte keine substanzabhängigen Tumore. Bei Mäusen führte die orale Verabreichung von Zaleplon in hohen Dosierungen (≥ 100 mg/kg/Tag) über einen Zeitraum von 65 bzw. 104 Wochen zu einer statistisch signifikanten Zunahme benignen, aber nicht malignen Lebertumore. Die erhöhte Inzidenz benignen Lebertumore bei Mäusen ist wahrscheinlich ein adaptiver Effekt.

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

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Bestandteile des Kapselinhalts:
Mikrokristalline Cellulose,
Maisquellstärke,
Siliciumdioxid,
Natriumdodecylsulfat,
Magnesiumstearat,
Lactose-Monohydrat,
Indigokarmin (E 132),
Titandioxid (E 171).

Sonata 5 mg Hartkapseln:
Bestandteile der Kapselhülle:
Gelatine,
Titandioxid (E 171),
Eisen (III)-oxid (E 172),
Eisenoxidhydrat (E 172),
Eisen (II, III)-oxid (E 172),
Natriumdodecylsulfat.

Die Drucktinten auf der Kapseloberfläche enthalten folgende Bestandteile (goldene Drucktinte SB-3002):
Schellack,
Ammoniumhydroxid,
Eisenoxidhydrat (E 172).

Sonata 10 mg Hartkapseln:
Bestandteile der Kapselhülle:
Gelatine,
Titandioxid (E 171),
Natriumdodecylsulfat.

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

Titandioxid (E 171),
Ammoniumhydroxid,
Eisen (III)-oxid (E 172),
Eisenoxidhydrat (E 172).

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

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

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Keine besonderen Anforderungen.

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMERN

Sonata 5 mg Hartkapseln:
EU/1/99/102/001–003

Sonata 10 mg Hartkapseln:
EU/1/99/102/004–006

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/ VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

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

10. STAND DER INFORMATION

Oktober 2014

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt