

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

ZERENE 5 mg tvrdé tobolky

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tobolka obsahuje zaleplonum 5 mg.

Pomocná látka: monohydrát laktosy 54 mg.

Úplný seznam všech pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Tvrdé tobolky.

Tobolka má neprůhlednou bílou tvrdou a neprůhlednou světle hnědou tvrdou část obalu se zlatým pruhem, „W“ a označením síly „5 mg“.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1. Terapeutické indikace

Přípravek ZERENE je indikován k léčbě těch pacientů s nespavostí, kteří mají problémy s usínáním. Užívá se jen tehdy, je-li porucha těžká, zneschopňující nebo způsobuje-li extrémní stres.

4.2. Dávkování a způsob podání

Doporučená dávka pro dospělé je 10 mg.

Léčba by měla být co nejkratší s maximální délkou trvání dva týdny.

Přípravek ZERENE může být užit bezprostředně před ulehnutím do postele nebo potom, co pacient ulehne do postele a má problém s usnutím. Jelikož podání po jídle zpožďuje dobu do dosažení maximální plazmatické koncentrace přibližně o 2 hodiny, přípravek Zerene by neměl být užíván při jídle nebo krátce před jídlem.

Celková denní dávka přípravku ZERENE by u žádného pacienta neměla překročit 10 mg. Pacienti by měli být poučeni, že nesmějí užít druhou dávku během jedné noci.

Starší pacienti

Starší pacienti mohou být citlivější na účinek hypnotik, proto se u nich doporučuje dávka 5 mg.

Děti

Přípravek Zerene je kontraindikován u dětí (viz bod 4.3).

Jaterní poškození

Protože clearance je redukována, pacienti s mírným až středně těžkým jaterním poškozením by měli být léčeni přípravkem Zerene 5 mg. Závažné poškození jater viz bod 4.3.

Renální poškození

U pacientů s mírnou až středně těžkou renální insuficiencí se nevyžaduje úprava dávky, protože farmakokinetika přípravku Zereene u těchto pacientů zůstává nezměněna. Závažné renální poškození je kontraindikací (viz bod 4.3.)

4.3. Kontraindikace

Přecitlivělost na léčivou látku nebo na kteroukoliv pomocnou látku

Těžké poškození jater.

Závažné renální poškození

Syndrom spánkového apnoe.

Myastenia gravis.

Těžká respirační insuficience.

Děti (do 18 let).

4.4. Zvláštní upozornění a opatření pro použití

U pacientů užívajících sedativní hypnotika bylo hlášeno komplexní chování, jako je „náměsíčná jízda“ (tj. řízení za neúplné bdělosti po požití sedativního hypnotika, s amnézií příhody). Tyto příhody se mohou vyskytovat u osob bez anamnézy užívání sedativních hypnotik stejně jako u osob zvyklých je užívat. Ačkoliv se chování jako „náměsíčná jízda“ může vyskytovat při terapeutických dávkách samotného sedativního hypnotika, zdá se, že současné požití alkoholu a ostatních látek tlumících centrální nervový systém (CNS) riziko takového chování zvyšuje, stejně jako toto riziko zvyšuje překračování doporučeného dávkování. Vzhledem k riziku pro pacienta a společnost se u pacientů, kteří prodělali epizodu „náměsíčné jízdy“, důrazně doporučuje zvážit vysazení zaleplonu. Bylo hlášeno další komplexní chování (např. příprava a konzumace jídla, telefonování, sex) u pacientů neúplně probuzených po užití sedativního hypnotika. Stejně jako u „náměsíčné jízdy“ si pacienti obvykle tyto příhody nepamatují.

V souvislosti s užíváním sedativních hypnotik včetně zaleplonu byly hlášeny těžké anafylaktické/anafylaktoidní reakce. U pacientů užívajících první nebo následující dávku sedativního hypnotika včetně zaleplonu byly hlášeny případy angioedému zahrnujícího jazyk, glottis nebo hrtan. Někteří pacienti užívající sedativní hypnotika měli další symptomy, jako je dyspnoe, svírání hrdla nebo nauzea a zvracení. U některých pacientů byla nutná léčba na oddělení urgentní medicíny. Pokud angioedém postihne jazyk, glottis nebo hrtan, může dojít k obstrukci dýchacích cest, která může být fatální. Pacientům, u kterých se po léčbě zaleplonem rozvinul angioedém, by neměla být tato léčivá látka znovu podávána.

Nespavost může být projevem skryté fyzické nebo psychické poruchy. Nespavost, která přetrvává nebo se zhorší po krátkodobé léčbě zaleplonem, by měla vést k přezkoumání stavu pacienta..

Vzhledem ke krátkému plazmatickému poločasu zaleplonu je třeba zvážit alternativní terapii v případě, že dochází k probouzení pacienta brzy ráno. Pacienti mají být řádně poučeni, že nesmějí užít dvě dávky během jedné noci.

Současné podávání přípravku ZERENE s léky, o nichž je známo, že ovlivňují CYP3A4, má za následek změny plazmatické koncentrace zaleplonu. (Viz bod 4.5).

Tolerance

Po opakovaném podávání po několik týdnů se může objevit určité snížení hypnotického účinku krátkodobě účinkujících benzodiazepinů a léků podobných benzodiazepinům.

Závislost

Užívání benzodiazepinů a léků podobných benzodiazepinům může vést k fyzické a psychické závislosti. Riziko závislosti stoupá s dávkou a trváním léčby a je vyšší u pacientů s abúzem alkoholu a s lékovou závislostí v anamnéze. Jakmile už vznikla fyzická závislost, bude náhlé ukončení léčby spojenos abstinenčnímu příznaky. Ty se mohou projevit bolestí hlavy, svalů, extrémní úzkostí, tenzí, neklidem, zmateností a podrážděností. V těžkých případech se mohou objevit následující symptomy: derealizace, depersonalizace, hyperakusie, pocit ztuhlosti a brnění končetin, hypersenzitivita na světlo, na hluk a na fyzický kontakt, halucinace nebo epileptické záchvaty. Existují postmarketingová hlášení závislosti spojené se zaleplonem, zejména v kombinaci s dalšími psychotropními látkami.

Relaps nespavosti a úzkosti (rebound fenomén)

Po vysazení léčby se může objevit transientní syndrom, při kterém se symptomy vedoucí k léčbě benzodiazepiny a nebo léky benzodiazepinům podobnými vrátí ve zvýrazněné formě. Může být provázen jinými reakcemi včetně změny nálady, úzkosti a nebo poruchou spánku a neklidem.

Délka léčby

Délka léčby musí být dle možností co nejkratší (viz bod 4.2.) a neměla by přesáhnout dobu dvou týdnů. Delší užívání přípravku by se nemělo uskutečnit bez nového klinického přezkoumání stavu pacienta.

Při zahájení léčby je užitečné informovat pacienta, že léčba bude mít omezené trvání. Je důležité, aby byli pacienti obeznámeni s možností rebound fenoménu. Minimalizuje se tím úzkost, jestliže se tyto symptomy rozvinou při vysazení přípravku.

Poruchy paměti a psychomotoriky

Benzodiazepiny a léky podobné benzodiazepinům mohou vyvolat anterográdní amnézii a zhoršení psychomotoriky. Dochází k ní nejčastěji několik hodin po užití přípravku. Ke snížení rizika se pacienti nemají pouštět do aktivit, vyžadující koordinaci psychomotoriky po dobu 4 a více hodin po užití přípravku Zerene (viz bod 4.7.)

Psychiatrické a „paradoxní“ reakce

Při užívání benzodiazepinů a léků podobných benzodiazepinům jsou známé reakce jako neklid, agitovanost, iritabilita, snížená inhibice, agresivita, poruchy myšlení, bludy, afekty vzteku, noční můry, depersonalizace, halucinace, psychózy, poruchy chování, extroverze vymykající se charakteru a jiné behaviorální reakce. Mohou být indukovány léčivou látkou, mohou být spontánní, nebo výsledkem jiného skrytého psychického nebo fyzického poškození. Tyto reakce se častěji vyskytují u starých osob. Vyskytnou-li se, je třeba užívání přípravku přerušit. Jakékoliv nové známky a symptomy chování vyžadují pečlivé a okamžité vyhodnocení.

Specifické skupiny pacientů

Alkohol a léková závislost

Benzodiazepiny a léky podobné benzodiazepinům je třeba užívat s extrémní opatrností u pacientů s alkoholovou nebo lékovou závislostí v anamnéze.

Jaterní poškození

Benzodiazepiny a léky podobné benzodiazepinům nejsou určeny k léčbě pacientů s těžkou hepatální insuficiencí, protože mohou urychlit encefalopatii (viz bod 4.2.) U pacientů s lehkou až středně těžkou hepatální insuficiencí je biologická dostupnost zaleplonu zvýšena v důsledku redukované clearance, proto je třeba u těchto pacientů dávku modifikovat.

Renální poškození

Přípravek Zerene není indikován k léčbě pacientů se závažným renálním poškozením, jelikož u těchto pacientů nebyly provedeny adekvátní studie. U pacientů s mírným až středně vážným renálním

poškozením se farmakokinetický profil přípravku Zerene signifikantně neliší od zdravých jedinců. Proto u těchto pacientů není nutná úprava dávky.

Respirační insuficience

Je nutná opatrnost při předepisování sedativ pacientům s chronickou respirační insuficiencí.

Psychóza

Benzodiazepiny a léky podobné benzodiazepinům se nedoporučují k primární léčbě psychotických onemocnění.

Deprese

Benzodiazepiny a léky podobné benzodiazepinům by neměly být používány jako monoterapie k léčbě deprese nebo úzkosti spojené s depresí (u těchto pacientů by to mohlo vést k suicidii). Množství léku, včetně zaleplonu, předepsaného takovým pacientům, má být obecně udržováno na nezbytném minimu kvůli zvýšenému riziku plánovitého předávkování u pacientů s celkovou depresí.

Přípravek Zerene obsahuje laktosu. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy intolerance galaktosy, nedostatku LAP (leucin aminopeptidázy) laktázy nebo malabsorpce glukosy a galaktosy by neměli tento lék užívat.

4.5. Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Nedoporučuje se současné užívání přípravku s alkoholem. Při kombinaci přípravku s alkoholem může dojít ke zvýraznění sedativního efektu. To pak nepříznivě ovlivňuje schopnost řídit a obsluhovat stroje (viz bod 4.7).

Je třeba zvážit kombinaci s jinými látkami ovlivňujícími CNS. V případě současného podávání antipsychotik (neuroleptik), hypnotik, anxiolytik/sedativ, antidepresiv, narkotických analgetik, antiepileptik, anestetik a sedativních antihistaminik může dojít ke zvýraznění centrálního sedativního účinku.

Současné podání jednotlivé dávky 10 mg zaleplonu a venlafaxinu (s postupným uvolňováním) v dávkách 75 mg nebo 150 mg denně nevyvolalo vznik interakcí s pamětí (okamžité a opožděné vybavování slov) ani psychomotorickými funkcemi (substituční test číslicových symbolů). Navíc nedošlo mezi zaleplonem a venlafaxinem (s postupným uvolňováním) k farmakokinetickým interakcím.

V případě narkotických analgetik se též může objevit zvýraznění euforie, což vede ke zvýšení fyziologické závislosti.

Cimetidin, středně silný nespecifický inhibitor několika různých jaterních enzymů včetně aldehyd-oxidázy a CYP3A4, vyvolal 85% vzestup plazmatických koncentrací zaleplonu, protože inhiboval primárně (aldehyd-oxidáza) i sekundárně (CYP3A4) enzymy, zodpovědné za metabolismus zaleplonu. Proto je radno dbát opatrnosti při současném podávání cimetidinu a přípravku ZERENE.

Současné podávání přípravku ZERENE s jednotlivou dávkou 800 mg erytromycinu, silného selektivního inhibitoru CYP3A4, zvýšilo plazmatické koncentrace zaleplonu o 34%. Rutinní úprava dávkování Sonaty není zapotřebí, ale pacienti mají být upozorněni, že může dojít ke zvýšení sedativního účinku.

Naopak, rifampicin, silný induktor několika hepatálních enzymů včetně CYP3A4, vyvolává čtyřnásobnou redukcí plazmatické koncentrací zaleplonu. Současné podávání zaleplonu s induktory CYP3A4, jako jsou rifampicin, karbamazepin a fenobarbital, může vést ke snížení účinnosti zaleplonu.

Zerene neovlivňuje farmakokinetické ani farmakodynamické profily digoxinu ani warfarinu, dvou látek s úzkým terapeutickým indexem. Ibuprofen, jako příklad látek, které ovlivňují renální exkreci, nevykázal žádné interakce s přípravkem ZERENE.

4.6. Těhotenství a kojení

I když studie na zvířatech neprokázaly teratogenní ani embryotoxický efekt, nejsou dostupné dostatečné údaje k vyhodnocení bezpečnosti podávání přípravku ZERENE v době těhotenství a kojení. Užívání přípravku Zerene v průběhu těhotenství se nedoporučuje. Je-li přípravek předepsán ženě ve fertilním věku, je třeba ji upozornit, aby v případě plánovaného nebo možného těhotenství kontaktovala svého lékaře stran přerušení léčby.

Jestliže je z pádných medicínských důvodů podáván přípravek v době pokročilé fáze těhotenství nebo v době porodu ve vysokých dávkách, je možno v důsledku farmakologického účinku složky očekávat účinky na novorozence jako hypotermie, hypotonie a středně těžký útlum dýchání.

Děti matek, které chronicky užívaly benzodiazepiny nebo léky benzodiazepinům podobné, v době pokročilé fáze těhotenství, mohou mít vyvinutou fyzickou závislost a určité riziko vzniku abstinenčních příznaků v postnatální periodě.

Protože se zaleplon vylučuje do mateřského mléka, neměl by se přípravek ZERENE podávat kojícím matkám.

4.7. Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravek Zerene významně ovlivňuje schopnost řídit a obsluhovat stroje.

Sedace, amnézie, zhoršená koncentrace a zhoršená svalová funkce může negativně ovlivnit schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. V případě nedostatečné délky spánku se pravděpodobnost zhoršení pozornosti může zvýšit (viz bod 4.5.) Doporučuje se opatrnost u pacientů vykonávajících práce, náročné na zručnost.

4.8. Nežádoucí účinky

Mezi nejčastěji hlášené nežádoucí účinky patří amnézie, parestézie, somnolence a dysmenorea.

Četnosti výskytu jsou definovány následovně:

Velmi časté ($\geq 1/10$)

Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$)

Méně časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$)

Vzácné ($\geq 1/10000$ až $< 1/1000$)

Velmi vzácné ($< 1/10000$)

není známo (z dostupných údajů nelze určit)

V každé skupině četností jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

Orgán/systém
(Frekvence)

Nežádoucí účinky

Poruchy nervového systému

Časté:

Méně časté:

amnézie, parastézie, somnolence

ataxie/poruchy koordinace, závrať, porucha
pozornosti, parosmie, poruchy řeči (dysartrie,
nezřetelná řeč), hypoestézie

Viz také dále v části Amnézie

Oční poruchy

Méně časté:

poruchy vizu, diplopie

Ušní poruchy

Méně časté:

hyperakúzie

Gastrointestinální poruchy

Méně časté:

nauzea

Poruchy kůže a podkoží

Méně časté:

Četnost není známa:

fotosenzitivní reakce

angioedém

Poruchy metabolismu a výživy

Méně časté:

anorexie

Celkové a jinde nezařazené poruchy a lokální reakce
po podání

Méně časté:

asténie, únava

Poruchy imunitního systému

Velmi vzácné:

anafylaktické/anafylaktoidní reakce

Poruchy jater a žlučových cest

Četnost není známa:

hepatotoxicita (většinou popisovaná jako
zvýšení transaminázy)

Poruchy reprodukčního systému a choroby prsou

Časté:

dysmenorea

Psychiatrické poruchy

Méně časté:

deperzonalisace, halucinace, deprese,
zmatenost, somnambulismus

Četnost není známa:

Viz také dále v části Deprese a Psychiatrické a „paradoxní“ reakce

Amnézie

Při užívání doporučených terapeutických dávek se může objevit anterográdní amnézie; její riziko stoupá s vyššími dávkami. Amnestické účinky mohou být spojeny s nepřiměřeným chováním (viz bod 4.4.)

Deprese

Již existující deprese může být demaskována během použití benzodiazepinů nebo léků benzodiazepinům podobných.

Psychiatrické a „paradoxní“ reakce

Je známo, že při užívání benzodiazepinů nebo léků podobných benzodiazepinům se vyskytují reakce jako neklid, agitovanost, iritabilita, snížená inhibice, agresivita, poruchy myšlení, bludy, afekty vzteku, noční můry, depersonalizace, halucinace, psychózy, poruchy chování, extroverze, která se vymyká obvyklému charakteru a jiné nežádoucí behaviorální reakce. Takové reakce se pravděpodobněji vyskytnou u starších osob.

Závislost

Užívání (i při terapeutických dávkách) může vést k rozvoji fyzické závislosti: přerušení terapie může vyústit do abstinenčních příznaků nebo rebound fenoménu (viz bod 4.4.).

Může dojít k psychické závislosti. Bylo hlášeno zneužívání benzodiazepinů a léčivých látek benzodiazepinům podobných.

4.9. Předávkování

S účinky akutního předávkování přípravkem ZERENE jsou omezené klinické zkušenosti, a hladiny předávkování u lidí nebyly stanoveny.

Jako u ostatních benzodiazepinů a látek podobných benzodiazepinům by nemělo předávkování představovat ohrožení života, pokud nejsou kombinovány s jinými léky tlumícími CNS (včetně alkoholu).

Při léčbě předávkování kterýmkoliv léčivem je třeba mít na mysli, že mohlo dojít k užití více látek.

Při předávkování perorálními benzodiazepiny nebo látkami podobnými benzodiazepinům je třeba, je-li pacient při vědomí, vyvolat zvracení (do jedné hodiny), nebo, je-li pacient v bezvědomí, provést výplach žaludku při zajištění dýchacích cest. V případě, že vyprázdnění žaludku není účelné, je třeba podat aktivní uhlí ke snížení absorpce. V případě intenzivní péče je třeba věnovat zvláštní pozornost zajištění respiračních nebo kardiovaskulárních funkcí.

Předávkování benzodiazepiny nebo látkami podobnými benzodiazepinům se obvykle manifestuje různým stupněm útlumu centrálního nervového systému od ospalosti až po kóma. V lehkých případech symptomy zahrnují ospalost, mentální zmatenost a letargii, v závažnějších případech mohou zahrnovat ataxii, hypotonii, hypotenzi, respirační útlum, vzácně kóma a velmi vzácně smrt.

Po předávkování zaleplonem byla hlášena chromaturie (modrozelené zbarvení moči).

Flumazenil může být užitečným antidotem. Ve studiích na zvířatech bylo zjištěno, že flumazenil je antagonistou zaleplonu a jeho podávání je třeba zvážit při léčbě předávkování přípravkem ZERENE. S použitím flumazenilu jako antidota při předávkování přípravkem ZERENE však nejsou žádné klinické zkušenosti.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1. Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Léky příbuzné benzodiazepinům, ATC kód N05CF03

Zaleplon je pyrazolopyrimidinové hypnotikum, které je strukturálně odlišné od benzodiazepinů a jiných hypnotik. Zaleplon se selektivně váže na benzodiazepinový receptor typu I.

Farmakokinetický profil zaleplonu vykazuje rychlou absorpci a eliminaci z organismu (viz bod 5.2.) Tyto vlastnosti v kombinaci s charakteristikami daného podtypu selektivní vazby na benzodiazepinový receptor typu I, s vysokou selektivitou a nízkou afinitou, jsou zodpovědné za celkovou charakteristiku přípravku ZERENE.

Účinnost přípravku ZERENE byla demonstrována v laboratorních studiích spánku s použitím měření spánku objektivní polysomnografií (PSG) a rovněž ve studiích u ambulantních pacientů s použitím dotazníků k vyhodnocení spánku. V těchto studiích měli pacienti diagnózu primární (psychofyziologická) insomnie.

Ve studiích s ambulantními pacienty se spánková latence snížila do 4 týdnů u dospělých (ale ne starých) se zaleplonem 10 mg. Ve 2-týdenních studiích se u starších pacientů přípravkem ZERENE 5 mg spánková latence často signifikantně snížila a s přípravkem ZERENE 10 mg byla konzistentně nižší v porovnání s placebem. Toto snížení spánkové latence bylo signifikantně odlišné od snížení pozorovaného po placebo. Výsledky 2 a 4-týdenních studií prokázaly, že se nevytvořila farmakologická tolerance při žádné dávce přípravku ZERENE.

Ve studiích s přípravkem ZERENE s použitím objektivních měření PSG byl přípravek ZERENE 10 mg účinnější než placebo při snižování spánkové latence a zvyšování trvání spánku po dobu první poloviny noci. V kontrolovaných studiích, kde se procentuálně měřila doba strávená v jednotlivých stádiích spánku, bylo pozorováno, že přípravek ZERENE zachovává fyziologické proporce stádií spánku.

5.2. Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Zaleplon se rychle a téměř úplně absorbuje po perorálním podání a maximální koncentrace dosahuje přibližně za 1 hodinu. Nejméně 71% z perorálně podané látky je absorbováno. Zaleplon také podléhá před systémovému metabolismu, což vede k absolutní biologické dostupnosti přibližně 30%.

Distribuce

Zaleplon je lipofilní látka s distribučním objemem asi $1,4 \pm 0,3$ l/kg po intravenózním podání. *In vitro* vazba na plazmatické bílkoviny dosahuje přibližně 60%, což značí malé riziko interakcí mezi léčivými látkami v důsledku vazby na bílkoviny.

Metabolismus

Zaleplon je primárně metabolizován aldehyd-oxidázou na 5-oxo-zaleplon. Navíc je zaleplon metabolizován CYP3A4 na desetylzaleplon, který je dále metabolizován aldehyd-oxidázou na 5-oxodesetylzaleplon. Oxidované metabolity jsou dále metabolizovány konjugací s kyselinou glukuronovou. Všechny metabolity zaleplonu jsou neúčinné, jak bylo zjištěno na zvířecích behaviorálních modelech i v *in vitro* testech účinnosti.

Plazmatické koncentrace zaleplonu stoupají lineárně s dávkou, a zaleplon nevykazuje známky kumulace po následném podávání až do dávky 30 mg/den. Eliminační poločas zaleplonu je přibližně 1 hodina.

Vylučování

Zaleplon se vylučuje ve formě inaktivních metabolitů, hlavně močí (71%) a stolicí (17%). 57% podané dávky je nalezeno v moči ve formě 5-oxo-zaleplonu a jeho glukuronidového metabolitu a dalších 9% jako 5-oxo-desetylzaleplon a jeho glukuronidový metabolit. Zbytek izolátu v moči představují minoritní metabolity. Většina zaleplonu vyloučená ve stolicí je ve formě 5-oxo-zaleplonu.

Jaterní poškození

Zaleplon je primárně metabolizován játry a významně podléhá předsystémové metabolizaci. V důsledku toho byla perorální clearance zaleplonu snížena o 70% u kompenzovaných cirhotických pacientů a o 87% u dekompenzovaných cirhotických pacientů, což vedlo ke značnému zvýšení středních hodnot C_{max} a AUC (až 4 x u kompenzovaných a 7 x u dekompenzovaných pacientů) v porovnání se zdravými subjekty. U pacientů s lehkým a středně těžkým jaterním poškozením by měla být dávka zaleplonu snížena, zaleplon se nedoporučuje podávat pacientům s těžkým jaterním poškozením.

Renální poškození

Farmakokinetiky jednotlivé dávky zaleplonu byly studovány na pacientech s lehkým (clearance kreatininu 40-89 ml/min) a se středně těžkým (kreatininová clearance 20-39 ml/min) renálním poškozením a na dialyzovaných pacientech. U pacientů se středně těžkým renálním poškozením a u pacientů na dialýze došlo ke snížení maximální plazmatické koncentrace o přibližně 23% ve srovnání se zdravými dobrovolníky. Rozsah expozice zaleplonu byl v obou skupinách podobný. Proto u pacientů s lehkou až středně těžkou renální poruchou není nutná úprava dávek. Zaleplon nebyl dostatečně studován u pacientů s těžkým renálním poškozením.

5.3. Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Opakované perorální podávání zaleplonu potkanům a psům vyvolalo zvýšení činnosti jater a nadledvin; toto zvýšení se však vyskytlo při podávání mnohonásobků maximální terapeutické dávky, bylo reverzibilní, nebylo spojené s degenerativními mikroskopickými změnami v játrech nebo v nadledvinách a bylo konzistentní s účinky jiných látek u zvířat, které se váží na benzodiazepinové receptory. V tříměsíční studii u prepubescentních psů byl zjištěn signifikantní pokles činnosti prostaty i varlat při podávání dávek mnohonásobně vyšších než maximální terapeutické dávky. Perorální podávání zaleplonu potkanům po dobu 104 po sobě následujících týdnů při dávkování až 20mg/kg/den nevedlo ke zjištění tumorogenity látky. Perorální podávání zaleplonu myším po dobu 65 nebo 104 po sobě následujících týdnů ve vysokých dávkách (≥ 100 mg/kg/den) vyvolalo statisticky signifikantní vzestup benigních, ne však maligních jaterních tumorů. Zvýšená incidence benigních tumorů jater u myši byla pravděpodobně projevem adaptace.

Celkově z výsledků preklinických studií nevyplývá, že by použití přípravku ZERENE v doporučených dávkách u lidí představovalo signifikantní bezpečnostní riziko.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1. Seznam pomocných látek

Jádro tobolky:
Mikrokystalická celulóza,
předbobtnalý škrob,
oxid křemičitý,
natrium-lauryl-sulfát,
magnesium-stearát,
monohydrát laktosy,
indigokarmin (E132),
oxid titaničitý (E171).

Obal tobolky:
želatina,
oxid titaničitý (E171),

červený oxid železitý (E 172),
žlutý oxid železitý (E 172),
černý oxid železitý (E 172),
natrium-lauryl-sulfát
oxid křemičitý.

Tiskařský inkoust na obalu obsahuje (zlatý inkoust S-13050):
šelak,
lecitin,
simetikon,
žlutý oxid železitý (E 172).

6.2. Inkompatibility

Neuvádí se.

6.3. Doba použitelnosti

3 roky

6.4. Zvláštní opatření pro uchovávání

Neuchovávat při teplotě nad 30°C.

6.5. Druh obalu a velikost balení

PVC/PVDC/Al blistr, velikost balení 7, 10, 14 tobolek. Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6. Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a zacházení s ním

Žádné zvláštní požadavky.

Přípravek ZERENE je připraven tak, že když se obsah tobolky rozpustí v tekutině, tekutina změní barvu a zakalí se.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

EU/1/99/099/001-003

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE /PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 12. března 1999

Datum posledního prodloužení registrace: 12. března 2009

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou zveřejněny na internetové stránce Evropské lékové agentury (EMA) <http://www.ema.europa.eu/>.

Přípavek již není registrován

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

ZERENE 10 mg tvrdé tobolky

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tobolka obsahuje zaleplonum 10 mg.

Pomocné látky: monohydrát laktosy 49 mg.

Úplný seznam všech pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Tvrdé tobolky.

Tobolka má neprůhledný tvrdý bílý obal s růžovým pruhem, „W“ a označením síly „10 mg“.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1. Terapeutické indikace

Přípravek ZERENE je indikován k léčbě těch pacientů s nespavostí, kteří mají problémy s usínáním. Užívá se jen tehdy, je-li porucha těžká, zneschopňující nebo způsobuje-li extrémní stres.

4.2. Dávkování a způsob podání

Doporučená dávka pro dospělé je 10 mg.

Léčba by měla být co nejkratší s maximální délkou trvání dva týdny.

Přípravek ZERENE může být užit bezprostředně před ulehnutím do postele nebo potom, co pacient ulehne do postele a má problém s usnutím. Jelikož podání po jídle zpožďuje dobu do dosažení maximální plazmatické koncentrace přibližně o 2 hodiny, přípravek Zerene by neměl být užíván při jídle nebo krátce před jídlem.

Celková denní dávka přípravku ZERENE by u žádného pacienta neměla překročit 10 mg. Pacienti by měli být poučeni, že nesmějí užít druhou dávku během jedné noci.

Starší pacienti

Starší pacienti mohou být citlivější na účinky hypnotik, proto se u nich doporučuje dávka 5 mg.

Děti

Přípravek Zerene je kontraindikován u dětí (viz bod 4.3).

Jaterní poškození

Protože clearance je redukována, pacienti s mírným až středně těžkým jaterním poškozením by měli být léčeni přípravkem Zerene 5 mg.

Renální poškození

U pacientů s mírnou až středně těžkou renální insuficiencí se nevyžaduje úprava dávky, protože farmakokinetika přípravku Zereene u těchto pacientů zůstává nezměněna. Závažné renální poškození je kontraindikací (viz bod 4.3.).

4.3. Kontraindikace

Přecitlivělost na léčivou látku nebo na kteroukoliv pomocnou látku

Těžké poškození jater.

Závažné renální poškození

Syndrom spánkového apnoe.

Myastenia gravis.

Těžká respirační insuficience.

Děti (do 18 let).

4.4. Zvláštní upozornění a opatření pro použití

U pacientů užívajících sedativní hypnotika bylo hlášeno komplexní chování, jako je „náměsíčná jízda“ (tj. řízení za neúplné bdělosti po požití sedativního hypnotika, s amnézií příhody). Tyto příhody se mohou vyskytovat u osob bez historie užívání sedativních hypnotik stejně jako u osob zvyklých je užívat. Ačkoliv se chování jako „náměsíčná jízda“ může vyskytovat při terapeutických dávkách samotného sedativního hypnotika, zdá se, že současné požití alkoholu a ostatních látek tlumících centrální nervový systém (CNS) riziko takového chování zvyšuje, stejně jako toto riziko zvyšuje překračování doporučeného dávkování. Vzhledem k riziku pro pacienta a společnost se u pacientů hlásících epizodu „náměsíčné jízdy“ důrazně doporučuje zvážit vysazení zaleplonu. Bylo hlášeno další komplexní chování (např. příprava a konzumace jídla, telefonování, sex) u pacientů neúplně probuzených po užití sedativního hypnotika. Stejně jako u „náměsíčné jízdy“ si pacienti obvykle tyto příhody nepamatují.

V souvislosti s užíváním sedativních hypnotik včetně zaleplonu byly hlášeny těžké anafylaktické/anafylaktoidní reakce. U pacientů užívajících první nebo následující dávku sedativního hypnotika včetně zaleplonu byly hlášeny případy angioedému zahrnujícího jazyk, glottis nebo hrtan. Někteří pacienti užívající sedativní hypnotika měli další symptomy, jako je dyspnea, svírání hrdla nebo nauzea a zvracení. U některých pacientů byla nutná léčba na oddělení urgentní medicíny. Pokud angioedém postihne jazyk, glottis nebo hrtan, může dojít k obstrukci dýchacích cest, která může být fatální. Pacientům, u kterých se po léčbě zaleplonem rozvinul angioedém, by neměla být tato léčivá látka znovu podávána.

Nespavost může být projevem skryté fyzické nebo psychické poruchy. Nespavost, která přetrvává nebo se zhorší po krátkodobé léčbě zaleplonem, by měla vést k přezkoumání stavu pacienta.

Vzhledem ke krátkému plazmatickému poločasu zaleplonu je třeba zvážit alternativní terapii v případě, že dochází k probouzení pacienta brzy ráno. Pacienti mají být řádně poučeni, že nesmějí užít dvě dávky během jedné noci.

Současné podávání přípravku ZERENE s léky, o nichž je známo, že ovlivňují CYP3A4, má za následek změny plazmatické koncentrace zaleplonu. (Viz bod 4.5.).

Tolerance

Po opakovaném podávání po několik týdnů se může objevit určité snížení hypnotického účinku krátkodobě účinkujících benzodiazepinů a léků podobných benzodiazepinům.

Závislost

Užívání benzodiazepinů a léků podobných benzodiazepinům může vést k fyzické a psychické závislosti. Riziko závislosti stoupá s dávkou a trváním léčby a je vyšší u pacientů s abúzem alkoholu a s lékovou závislostí v anamnéze. Jakmile už vznikla fyzická závislost, bude náhlé ukončení léčby spojenos abstinenčními příznaky. Ty se mohou projevit bolestí hlavy, svalů, extrémní úzkostí, tenzí, neklidem, zmateností a podrážděností. V těžkých případech se mohou objevit následující symptomy: derealizace, depersonalizace, hyperakusie, pocit ztuhlosti a brnění končetin, hypersenzitivita na světlo, na hluk a na fyzický kontakt, halucinace nebo epileptické záchvaty. Existují postmarketingová hlášení závislosti spojené se zaleplonem, zejména v kombinaci s dalšími psychotropními látkami.

Relaps nespavosti a úzkosti (rebound fenomén)

Po vysazení léčby se může objevit transientní syndrom, při kterém se symptomy vedoucí k léčbě benzodiazepiny a nebo léky benzodiazepinům podobnými vrátí ve zvýrazněné formě. Může být provázen jinými reakcemi včetně změny nálady, úzkosti a nebo poruchou spánku a neklidem.

Délka léčby

Délka léčby musí být dle možností co nejkratší (viz bod 4.2.) a neměla by přesáhnout dobu dvou týdnů. Delší užívání přípravku by se nemělo uskutečnit bez nového klinického přezkoumání stavu pacienta.

Při zahájení léčby je užitečné informovat pacienta, že léčba bude mít omezené trvání. Je důležité, aby byli pacienti obeznámeni s možností rebound fenoménu. Minimalizuje se tím úzkost, jestliže se tyto symptomy rozvinou při vysazení přípravku.

Poruchy paměti a psychomotoriky

Benzodiazepiny a léky podobné benzodiazepinům mohou vyvolat anterográdní amnézii a zhoršení psychomotoriky. Dochází k ní nejčastěji několik hodin po užití přípravku. Ke snížení rizika se pacienti nemají pouštět do aktivit vyžadující koordinaci psychomotoriky po dobu 4 a více hodin po užití přípravku Zerene (viz bod 4.7.)

Psychiatrické a „paradoxní“ reakce

Při užívání benzodiazepinů a léků podobných benzodiazepinům jsou známé reakce jako neklid, agitovanost, iritabilita, snížená inhibice, agresivita, poruchy myšlení, bludy, afekty vzteku, noční můra, depersonalizace, halucinace, psychózy, poruchy chování, extroverze vymykající se charakteru a jiné behaviorální reakce. Mohou být indukovány léčivou látkou, mohou být spontánní, nebo výsledkem jiného skrytého psychického nebo fyzického poškození. Tyto reakce se častěji vyskytují u starých osob. Vyskytnou-li se, je třeba užívání přípravku přerušit. Jakékoliv nové známky a symptomy chování vyžadují pečlivé a okamžité vyhodnocení.

Specifické skupiny pacientů

Alkohol a léková závislost

Benzodiazepiny a léky podobné benzodiazepinům je třeba užívat s extrémní opatrností u pacientů s alkoholovou nebo lékovou závislostí v anamnéze.

Jaterní poškození

Benzodiazepiny a léky podobné benzodiazepinům nejsou určeny k léčbě pacientů s těžkou hepatální insuficiencí, protože mohou urychlit encefalopatii (viz bod 4.2.) U pacientů s lehkou až středně těžkou hepatální insuficiencí je biologická dostupnost zaleplonu zvýšena v důsledku redukované clearance, proto je třeba u těchto pacientů dávku modifikovat.

Renální poškození

Přípravek Zerene není indikován k léčbě pacientů se závažným renálním poškozením, jelikož u těchto pacientů nebyly provedeny adekvátní studie. U pacientů s mírným až středně vážným renálním

poškozením se farmakokinetický profil přípravku Zerene signifikantně neliší od zdravých jedinců. Proto u těchto pacientů není nutná úprava dávky.

Respirační insuficience

Je nutná opatrnost při předepisování sedativ pacientům s chronickou respirační insuficiencí.

Psychóza

Benzodiazepiny a léky podobné benzodiazepinům se nedoporučují k primární léčbě psychotických onemocnění.

Deprese

Benzodiazepiny a léky podobné benzodiazepinům by neměly být používány jako monoterapie k léčbě deprese nebo úzkosti spojené s depresí (u těchto pacientů by to mohlo vést k suicidii). Množství léku, včetně zaleplonu, předepsaného takovým pacientům, má být obecně udržováno na nezbytném minimu kvůli zvýšenému riziku plánovitého předávkování u pacientů s celkovou depresí.

Děti

Nejsou dostupné údaje o účincích přípravku u dětí (do 18 let), nedoporučuje se proto předepisovat přípravek ZERENE dětem.

Přípravek Zerene obsahuje laktosu. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy intolerance galaktosy, nedostatku LAP (leucin aminopeptidázy) laktázy nebo malabsorpce glukosy a galaktosy by neměli tento lék užívat.

4.5. Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Nedoporučuje se současné užívání přípravku s alkoholem. Při kombinaci přípravku s alkoholem může dojít ke zvýraznění sedativního efektu. To pak nepříznivě ovlivňuje schopnost řídit a obsluhovat stroje (viz bod 4.7)..

Je třeba zvážit kombinaci s jinými látkami ovlivňujícími CNS. V případě současného podávání antipsychotik (neuroleptik), hypnotik, anxiolytik/sedativ, antidepresiv, narkotických analgetik, antiepileptik, anestetik a sedativních histaminik může dojít ke zvýraznění centrálního sedativního účinku.

Současné podání jednotlivé dávky 10 mg zaleplonu a venlafaxinu (s postupným uvolňováním) v dávkách 75 mg nebo 150 mg dle ně nevyvolalo vznik interakcí s pamětí (okamžité a opožděné vybavování slov) ani psychomotorickými funkcemi (substituční test číslíkových symbolů). Navíc nedošlo mezi zaleplonem a venlafaxinem (s postupným uvolňováním) k farmakokinetickým interakcím.

V případě narkotických analgetik se též může objevit zvýraznění euforie, což vede ke zvýšení fyziologické závislosti.

Cimetidin, středně silný nespecifický inhibitor několika různých jaterních enzymů včetně aldehyd-oxidázy a CYP3A4, vyvolal 85% vzestup plazmatických koncentrací zaleplonu, protože inhiboval primárně (aldehyd-oxidáza) i sekundárně (CYP3A4) enzymy, zodpovědné za metabolismus zaleplonu. Proto je radno dbát opatrnosti při současném podávání cimetidinu a přípravku ZERENE.

Současné podávání přípravku ZERENE s jednotlivou dávkou 800 mg erytromycinu, silného selektivního inhibitoru CYP3A4, zvýšilo plazmatické koncentrace zaleplonu o 34%. Rutinní úprava dávkování Sonaty není zapotřebí, ale pacienti mají být upozorněni, že může dojít ke zvýšení sedativního účinku.

Naopak rifampicin, silný induktor několika hepatálních enzymů včetně CYP3A4, vyvolává čtyřnásobnou redukci plazmatické koncentrací zaleplonu. Současné podávání zaleplonu s induktory CYP3A4, jako jsou rifampicin, karbamazepin a fenobarbital, může vést ke snížení účinnosti zaleplonu.

Zerene neovlivňuje farmakokinetické ani farmakodynamické profily digoxinu ani warfarinu, dvou látek s úzkým terapeutickým indexem. Ibuprofen, jako příklad látek, které ovlivňují renální exkreci, nevykázal žádné interakce s přípravkem ZERENE.

4.6. Těhotenství a kojení

I když studie na zvířatech neprokázaly teratogenní ani embryotoxický efekt, nejsou dostupné dostatečné údaje k vyhodnocení bezpečnosti podávání přípravku ZERENE v době těhotenství a kojení. Užívání přípravku Zerene v průběhu těhotenství se nedoporučuje. Je-li přípravek předepsán ženě ve fertilním věku, je třeba ji upozornit, aby v případě plánovaného nebo možného těhotenství kontaktovala svého lékaře stran přerušení léčby..

Jestliže je z pádných medicínských důvodů podáván přípravek v době pokročilé fáze těhotenství nebo v době porodu ve vysokých dávkách, je možno v důsledku farmakologického účinku složky očekávat účinky na novorozence jako hypotermie, hypotonie a středně těžký útlum dýchání.

Děti matek, které chronicky užívaly benzodiazepiny nebo léky benzodiazepinům podobné, v době pokročilé fáze těhotenství, mohou mít vyvinutou fyzickou závislost a určité riziko vzniku abstinenčních příznaků v postnatální periodě.

Protože se zaleplon vylučuje do mateřského mléka, neměl by se přípravek ZERENE podávat kojícím matkám.

4.7. Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravek Zerene významně ovlivňuje schopnost řídit a obsluhovat stroje.

Sedace, amnézie, zhoršená koncentrace a zhoršená svalová funkce může negativně ovlivnit schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. V případě nedostatečné délky spánku se pravděpodobnost zhoršení pozornosti může zvýšit (viz bod 4.5.) Doporučuje se opatrnost u pacientů vykonávajících práce, náročné na zručnost.

4.8. Nežádoucí účinky

Mezi nejčastěji hlášené nežádoucí účinky patří amnézie, parestézie, somnolence a dysmenorea.

Četnosti výskytu jsou definovány následovně:

Velmi časté ($\geq 1/10$)

Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$)

Méně časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$)

Vzácné ($\geq 1/10000$ až $< 1/1000$)

Velmi vzácné ($< 1/10000$)

není známo (z dostupných údajů nelze určit)

V každé skupině četností jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

Orgán/systém
(Frekvence)

Nežádoucí účinky

Poruchy nervového systému

Časté:

Méně časté:

amnézie, parastézie, somnolence

ataxie/poruchy koordinace, závrať, porucha
pozornosti, parosmie, poruchy řeči (dysartrie,
nezřetelná řeč), hypoestézie

Viz také dále v části Amnézie

Oční poruchy

Méně časté:

poruchy vizu, diplopie

Ušní poruchy

Méně časté:

hyperakúzie

Gastrointestinální poruchy

Méně časté:

nauzea

Poruchy kůže a podkoží

Méně časté:

fotosenzitivní reakce

Četnost není známa:

angioedém

Poruchy metabolismu a výživy

Méně časté:

anorexie

Celkové a jinde nezařazené poruchy a lokální reakce
po podání

Méně časté:

asténie, únava

Poruchy imunitního systému

Velmi vzácné:

anafylaktické/anafylaktoidní reakce

Poruchy jater a žlučových cest

Četnost není známa:

hepatotoxicita (většinou popisovaná jako
zvýšení transaminázy)

Poruchy reprodukčního systému a choroby prsou

Časté:

dysmenorea

Psychiatrické poruchy

Méně časté:

deperzonalisace, halucinace, deprese,
zmatenost, somnambulismus

Četnost není známa:

Viz také dále v části Deprese a Psychiatrické a „paradoxní“ reakce

Amnézie

Při užívání doporučených terapeutických dávek se může objevit anterográdní amnézie; její riziko stoupá s vyššími dávkami. Amnestické účinky mohou být spojeny s nepřiměřeným chováním (viz bod 4.4.).

Deprese

Již existující deprese může být demaskována během použití benzodiazepinů nebo léků benzodiazepinům podobných.

Psychiatrické a „paradoxní“ reakce

Je známo, že při užívání benzodiazepinů nebo léků podobných benzodiazepinům se vyskytují reakce jako neklid, agitovanost, iritabilita, snížená inhibice, agresivita, poruchy myšlení, bludy, afekty vzteku, noční můry, depersonalizace, halucinace, psychózy, poruchy chování, extroverse, která se vymyká obvyklému charakteru a jiné nežádoucí behaviorální reakce. Takové reakce se pravděpodobněji vyskytnou u starších osob.

Závislost

Užívání (i při terapeutických dávkách) může vést k rozvoji fyzické závislosti: přerušení terapie může vyústit do abstinenčních příznaků nebo rebound fenoménu (viz bod 4.4.).

Může dojít k psychické závislosti. Bylo hlášeno zneužívání benzodiazepinů a léčivých látek benzodiazepinům podobných.

4.9. Předávkování

S účinky akutního předávkování přípravkem ZERENE jsou omezené klinické zkušenosti, a hladiny předávkování u lidí nebyly stanoveny.

Jako u ostatních benzodiazepinů a látek podobných benzodiazepinům by nemělo předávkování představovat ohrožení života, pokud nejsou kombinovány s jinými léky tlumícími CNS (včetně alkoholu).

Při léčbě předávkování kterýmkoliv léčivem je třeba mít na mysli, že mohlo dojít k užití více látek.

Při předávkování perorálními benzodiazepiny nebo látkami podobnými benzodiazepinům je třeba, je-li pacient při vědomí, vyvolat zvracení (do jedné hodiny), nebo, je-li pacient v bezvědomí, provést výplach žaludku při zajištění dýchacích cest. V případě, že vyprázdnění žaludku není účelné, je třeba podat aktivní uhlí ke snížení absorpce. V případě intenzivní péče je třeba věnovat zvláštní pozornost zajištění respiračních nebo kardiovaskulárních funkcí.

Předávkování benzodiazepiny nebo látkami podobnými benzodiazepinům se obvykle manifestuje různým stupněm útlumu centrálního nervového systému od ospalosti až po kóma. V lehkých případech symptomy zahrnují ospalost, mentální zmatenost a letargii, v závažnějších případech mohou zahrnovat ataxii, hypotonii, hypotenzi, respirační útlum, vzácně kóma a velmi vzácně smrt.

Po předávkování zaleplonem byla hlášena chromaturie (modrozelené zbarvení moči).

Flumazenil může být užitečným antidotem. Ve studiích na zvířatech bylo zjištěno, že flumazenil je antagonistou zaleplonu a jeho podávání je třeba zvážit při léčbě předávkování přípravkem ZERENE. S použitím flumazenilu jako antidota při předávkování přípravkem ZERENE však nejsou žádné klinické zkušenosti.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1. Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Léky příbuzné benzodiazepinům, ATC kód N05CF03

Zaleplon je pyrazolopyrimidinové hypnotikum, které je strukturálně odlišné od benzodiazepinů a jiných hypnotik. Zaleplon se selektivně váže na benzodiazepinový receptor typu I.

Farmakokinetický profil zaleplonu vykazuje rychlou absorpci a eliminaci z organismu (viz bod 5.2.) Tyto vlastnosti v kombinaci s charakteristikami daného podtypu selektivní vazby na benzodiazepinový receptor typu I, s vysokou selektivitou a nízkou afinitou, jsou zodpovědné za celkovou charakteristiku přípravku ZERENE.

Účinnost přípravku ZERENE byla demonstrována v laboratorních studiích spánku s použitím měření spánku objektivní polysomnografií (PSG) a rovněž ve studiích u ambulantních pacientů s použitím dotazníků k vyhodnocení spánku. V těchto studiích měli pacienti diagnózu primární (psychofyziologická) insomnie.

Ve studiích s ambulantními pacienty se spánková latence snížila do 4 týdnů u dospělých (ale ne starých) se zaleplonem 10 mg. Ve 2-týdenních studiích se u starších pacientů přípravkem ZERENE 5 mg spánková latence často signifikantně snížila a s přípravkem ZERENE 10 mg byla konzistentně nižší v porovnání s placebem. Toto snížení spánkové latence bylo signifikantně odlišné od snížení pozorovaného po placebo. Výsledky 2 a 4-týdenních studií prokázaly, že se nevytvořila farmakologická tolerance při žádné dávce přípravku ZERENE.

Ve studiích s přípravkem ZERENE s použitím objektivních měření PSG byl přípravek ZERENE 10 mg účinnější než placebo při snižování spánkové latence a zvyšování trvání spánku po dobu první poloviny noci. V kontrolovaných studiích, kde se procentuálně měřila doba strávená v jednotlivých stádiích spánku, bylo pozorováno, že přípravek ZERENE zachovává fyziologické proporce stádií spánku.

5.2. Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Zaleplon se rychle a téměř úplně absorbuje po perorálním podání a maximální koncentrace dosahuje přibližně za 1 hodinu. Nejméně 71% z perorálně podané látky je absorbováno. Zaleplon také podléhá před systémovému metabolismu, což vede k absolutní biologické dostupnosti přibližně 30%.

Distribuce

Zaleplon je lipofilní látka s distribučním objemem asi $1,4 \pm 0,3$ l/kg po intravenózním podání. *In vitro* vazba na plazmatické bílkoviny dosahuje přibližně 60%, což značí malé riziko interakcí mezi léčivými látkami v důsledku vazby na bílkoviny.

Metabolismus

Zaleplon je primárně metabolizován aldehyd-oxidázou na 5-oxo-zaleplon. Navíc je zaleplon metabolizován CYP3A4 na desetylzaleplon, který je dále metabolizován aldehyd-oxidázou na 5-oxodesetylzaleplon. Oxidované metabolity jsou dále metabolizovány konjugací s kyselinou glukuronovou. Všechny metabolity zaleplonu jsou neúčinné, jak bylo zjištěno na zvířecích behaviorálních modelech i v *in vitro* testech účinnosti.

Plazmatické koncentrace zaleplonu stoupají lineárně s dávkou, a zaleplon nevykazuje známky kumulace po následném podávání až do dávky 30 mg/den. Eliminační poločas zaleplonu je přibližně 1 hodina.

Vylučování

Zaleplon se vylučuje ve formě inaktivních metabolitů, hlavně močí (71%) a stolicí (17%). 57% podané dávky je nalezeno v moči ve formě 5-oxo-zaleplonu a jeho glukuronidového metabolitu a dalších 9% jako 5-oxo-desetylzaleplon a jeho glukuronidový metabolit. Zbytek izolátu v moči představují minoritní metabolity. Většina zaleplonu vyloučená ve stolicí je ve formě 5-oxo-zaleplonu.

Jaterní poškození

Zaleplon je primárně metabolizován játry a významně podléhá předsystémové metabolizaci. V důsledku toho byla perorální clearance zaleplonu snížena o 70% u kompenzovaných cirhotických pacientů a o 87% u dekompenzovaných cirhotických pacientů, což vedlo ke značnému zvýšení středních hodnot C_{max} a AUC (až 4 x u kompenzovaných a 7 x u dekompenzovaných pacientů) v porovnání se zdravými subjekty. U pacientů s lehkým a středně těžkým jaterním poškozením by měla být dávka zaleplonu snížena, zaleplon se nedoporučuje podávat pacientům s těžkým jaterním poškozením.

Renální poškození

Farmakokinetiky jednotlivé dávky zaleplonu byly studovány na pacientech s lehkým (clearance kreatininu 40-89 ml/min) a se středně těžkým (kreatininová clearance 20-39 ml/min) renálním poškozením a na dialyzovaných pacientech. U pacientů se středně těžkým renálním poškozením a u pacientů na dialýze došlo ke snížení maximální plazmatické koncentrace o přibližně 23% ve srovnání se zdravými dobrovolníky. Rozsah expozice zaleplonu byl v obou skupinách podobný. Proto u pacientů s lehkou až středně těžkou renální poruchou není nutná úprava dávek. Zaleplon nebyl dostatečně studován u pacientů s těžkým renálním poškozením.

5.3. Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Opakované perorální podávání zaleplonu potkanům a psům vyvolalo zvýšení činnosti jater a nadledvin; toto zvýšení se však vyskytlo při podávání mnohonásobků maximální terapeutické dávky, bylo reverzibilní, nebylo spojené s degenerativními mikroskopickými změnami v játrech nebo v nadledvinách a bylo konzistentní s účinky jiných látek u zvířat, které se váží na benzodiazepinové receptory. V tříměsíční studii u prepubescentních psů byl zjištěn signifikantní pokles činnosti prostaty i varlat při podávání dávek mnohonásobně vyšších než maximální terapeutické dávky. Perorální podávání zaleplonu potkanům po dobu 104 po sobě následujících týdnů při dávkování až 20mg/kg/den nevedlo ke zjištění tumorogenity látky. Perorální podávání zaleplonu myším po dobu 65 nebo 104 po sobě následujících týdnů ve vysokých dávkách (≥ 100 mg/kg/den) vyvolalo statisticky signifikantní vzestup benigních, ne však maligních jaterních tumorů. Zvýšená incidence benigních tumorů jater u myši byla pravděpodobně projevem adaptace.

Celkově z výsledků preklinických studií nevyplývá, že by použití přípravku ZERENE v doporučených dávkách u lidí představovalo signifikantní bezpečnostní riziko.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1. Seznam pomocných látek

Jádro tablety:

Mikrokystalická celulóza,
předbobtnalý škrob,
oxid křemičitý,
natrium-lauryl-sulfát,
magnesium-stearát,
monohydrát laktosy,
indigokarmin (E132),
oxid titaničitý (E171).

Obal tobolky:

želatina,
oxid titaničitý (E171),
natrium-lauryl-sulfát

oxid křemičitý.

Tiskařský inkoust na obalu obsahuje (růžový inkoust SW-1105):

šelak, oxid titaničitý (E 171),

roztok amoniaku,

červený oxid železitý (E 172),

žlutý oxid železitý (E 172).

6.2. Inkompatibility

Neuvádí se.

6.3. Doba použitelnosti

3 roky

6.4. Zvláštní opatření pro uchovávání

Neuchovávat při teplotě nad 30 °C.

6.5. Druh obalu a velikost balení

PVC/PVDC/Al blistr, velikost balení 7, 10, 14 tobolek. Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6. Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a zacházení s ním

Žádné zvláštní požadavky.

Přípravek ZERENE je připraven tak, že když se obsah tobolky rozpustí v tekutině, tekutina změní barvu a zakalí se.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Meda AB

Pipers väg 2A

S-170 09 Solna

Švédsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

EU/1/99/099/004-006

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE /PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 12. března 1999

Datum posledního prodloužení registrace: 12. března 2009

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou zveřejněny na internetové stránce Evropské lékové agentury (EMA) <http://www.emea.europa.eu/>.

Přípavek již není registrován

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY REGISTRACE**

A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobce odpovědného za propouštění šarží

MEDA Manufacturing GmbH
Neurather Ring 1
51063 Kolín nad Rýnem
Německo

B. PODMÍNKY REGISTRACE

- **PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽÍVÁNÍ, KLADENÉ NA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis.

- **PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ SOHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Neuplatňuje se.

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

Přípavek již není registrován

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU
TEXT PRO ZERENE 5 MG – VELIKOST BALENÍ 7,10 a 14 TOBOLEK

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Zerene 5 mg tvrdé tobolky
zaleplonum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÁTEK

Jedna tvrdá tobolka obsahuje zaleplonum 5 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Dále obsahuje: monohydrát laktosy.
Další informace viz příbalová informace

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH

7 tvrdých tobolek
10 tvrdých tobolek
14 tvrdých tobolek

5. ZPŮSOB A CESTA PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOSAH A DOHLED DĚTÍ

Uchovávejte mimo dosah a dohled dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP:

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Neuchovávat při teplotě nad 30 °C.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO OBALŮ Z TAKOVÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

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

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Zerene 5 mg

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH 5 MG TOBOLKY
--

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Zerene 5 mg tvrdé tobolky
zaleplonum

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI
--

Meda AB

3. POUŽITELNOST

EXP:

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot:

5. JINÉ

Přípavek již není registrován

Údaje uváděné na vnějším obalu

ZERENE 10 MG - TEXT KARTONŮ BLISTRU – VELIKOST BALENÍ 7,10 a 14 TOBOLEK

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Zerene 10 mg tvrdé tobolky
zaleplonum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÁTEK

Jedna tvrdá tobolka obsahuje zaleplonum 10 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Dále obsahuje: monohydrát laktosy.
Další informace viz příbalová informace

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH

7 tvrdých tobolek
10 tvrdých tobolek
14 tvrdých tobolek

5. ZPŮSOB A CESTA PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOSAH A DOHLED DĚTÍ

Uchovávejte mimo dosah a dohled dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP:

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Neuchovávat při teplotě nad 30 °C.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO OBALŮ Z TAKOVÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

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

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V KRÁČKOVÉ PÍSMU

Zerene 10 mg

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH A STRIPECH 10 MG TOBOLKY
--

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Zerene 10 mg tvrdé tobolky
zaleplonum

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI
--

Meda AB

3. POUŽITELNOST

EXP:

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot:

5. JINÉ

Přípavek již není registrován

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Přípavek již není registrován

PŘÍBALOVÁ INFORMACE-INFORMACE PRO UŽIVATELE

Zerene 5 mg tvrdé tobolky
zaleplonum

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se, svého lékaře nebo lékárníka.
- Tento přípravek byl předepsán Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné příznaky jako Vy.
- Pokud se kterýkoli z nežádoucích účinků vyskytne v závažné míře, nebo pokud si všimnete jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci, prosím, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi.

V příbalové informaci naleznete:

1. Co je Zerene a k čemu se používá.
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Zerene užívat.
3. Jak se Zerene užívá.
4. Možné nežádoucí účinky.
5. Jak přípravek Zerene uchovávat.
6. Další informace.

1. CO JE ZERENE A K ČEMU SE POUŽÍVÁ

Zerene patří do třídy látek nazývaných léčivé přípravky příbuzné benzodiazepinům, které sestávají z přípravků s hypnotickými účinky.

Zerene Vám pomůže spát. Problémy se spaním netrvají obvykle dlouho a většina lidí potřebuje jen krátkodobou léčbu. Délka léčení by se měla pohybovat od několika dnů do dvou týdnů. Jestliže máte problémy se spánkem i po ukončení užívání tobolek, kontaktujte znovu svého lékaře.

2. ČEMU MUSÍTE VĚNOVAT POZORNOST, NEŽ ZAČNETE PŘÍPRAVEK ZERENE UŽÍVAT

Neužívejte přípravek Zerene, jestliže

- jste precitlivělí (alergičtí) na zaleplon nebo na jakoukoli další složku přípravku Zerene
- míváte syndrom spánkové apnoe (krátkodobé přerušování dýchání v průběhu spánku)
- závažné problémy s ledvinami či játry
- máte myastenii gravis (velmi slabé nebo unavené svalstvo)
- máte vážné problémy s dýcháním nebo obtíže v oblasti hrudníku
-

Jestliže máte pochybnosti, zda netrpíte některým z těchto stavů, zeptejte se svého lékaře.
Děti do 18 let věku nesmí užívat přípravek Zerene.

Věnujte zvláštní pozornost při užívání přípravku Zerene

- Nikdy nepijte alkohol po dobu léčení přípravkem Zerene. Alkohol může zvýšit nežádoucí účinky každého léku, který Vám pomáhá spát.
- Užívejte přípravek Zerene s velkou opatrností, jestliže jste někdy byli závislí na lécích nebo alkoholu .
- Pokud užíváte jakékoli léky, které patří do skupiny léčiv navozujících spánek, včetně přípravku Zerene, je možné, že se můžete stát na nich závislými. Jakmile se rozvine fyzická závislost, náhlé ukončení léčby může být doprovázeno abstinenčními příznaky. Mezi ně může patřit bolest hlavy, bolest svalů, nadměrná úzkost, napětí, neklid, zmatenost a podrážděnost. Neužívejte přípravek Zerene, ani jiné léky na spaní déle, než stanovil Váš lékař.
- Neužívejte druhou dávku přípravku Zerene během noci.
- Pokud po krátkém cyklu léčby přípravkem Zerene Vaše nespavost neustoupí nebo se zhorší, vyhledejte svého lékaře.
- Když užíváte léky na spaní, je zde možnost, že pocítíte jistý typ ztráty paměti (amnésie) a ztrátu koordinace. Tomu je možné se vyhnout, pokud zůstanete v klidu nejméně 4 hodiny po užití přípravku Zerene.
- Existuje možnost, že můžete zažít somnambulismus (nátěšičnost) zahrnující konzumaci jídla nebo řízení za stavu neúplné bdělosti, aniž byste si příhodu pamatovali. Pokud se u Vás tyto příhody vyskytnou, okamžitě kontaktujte svého lékaře.
- Při užívání léků ze skupiny léků na spaní včetně přípravku Zerene byly hlášeny reakce jako neklid, rozrušení, podrážděnost, agresivita, nenormální myšlení, bludy, hněv, noční můry, deperzonalizace, halucinace, psychózy, nevhodné chování, neobvyklé extrovertní chování a jiné ovlivnění chování. Tyto reakce mohou být vyvolány léčivou látkou, nastat samovolně nebo v důsledku základního psychiatrického či tělesného onemocnění. S vyšší pravděpodobností se mohou vyskytnout u starších pacientů. Jestliže zaznamenáte tyto příhody, ihned vyhledejte svého lékaře. Byly hlášeny vzácné případy těžkých alergických reakcí. Alergická reakce může zahrnovat vyrážku, svědění, ztížené dýchání nebo otok obličeje, rtů, hrdla či jazyka nebo pocit na zvracení a zvracení. Pokud se u Vás objeví jakýkoli z těchto příznaků, okamžitě vyhledejte lékaře.

Užívání jiných léků

Neužívejte žádné jiné léky bez předchozí konzultace s vaším lékařem nebo lékárníkem. Týká se to i léků, které je možno koupit bez lékařského předpisu. Některé z nich mohou způsobit ospalost a neměly by se užívat spolu s přípravkem Zerene.

Jestliže se přípravek Zerene užívá s jinými léky ovlivňujícími činnost mozku, můžete se při této kombinaci cítit více ospalí, než je potřebné. Uvědomte si, že tyto kombinace mohou způsobit ospalost i následující den. Mezi tyto léky patří: látky používané k léčbě duševních poruch (antipsychotika, hypnotika, anxiolytika/sedativa, antidepresiva), léky proti silné bolesti (narkotická analgetika), látky používané k léčbě záchvatů/křečí (antiepileptika), léky používané ke znecitlivnění (anestetika) a přípravky používané k léčbě alergií (sedativní antihistaminika).

Měli byste informovat svého lékaře nebo lékárníka, jestliže užíváte cimetidin (lék na žaludek) nebo erytromycin (antibiotikum).

Užívání přípravku Zerene s jídlem a pitím

Nedoporučuje se užívat přípravek Zerene s hlavním jídlem nebo bezprostředně po něm, protože

přípravek může účinkovat pomaleji. Polykejte tobolku (-ky) a zapijte malou sklenicí vody. Nikdy nepijte alkohol po dobu léčení přípravkem Zerene (viz také „Věnujte zvláštní pozornost při užívání přípravku Zerene“).

Těhotenství a kojení

Pokud jste těhotná, nebo plánujete otěhotnět, informujte svého lékaře. Zerene by se v tomto období neměla užívat, protože není dostatek klinických údajů k vyhodnocení její bezpečnosti v těhotenství.

Pokud kojíte, informujte svého lékaře. Zerene by se v tomto období neměla užívat, protože není dostatek klinických údajů k vyhodnocení její bezpečnosti v období kojení.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Přípravek Zerene může vyvolat ospalost, zhoršení koncentrace či paměti nebo svalovou slabost. Tyto účinky mohou být zhoršeny v případě, že po užití přípravku spíte méně než 7 až 8 hodin. Jestliže jste ovlivněn/a, neřídte a neobsluhujte stroje.

Důležitá informace o některých složkách přípravku Zerene

Jestliže vám váš lékař řekl, že nesnášíte některé cukry, kontaktujte svého lékaře předtím, než začnete užívat tento léčivý přípravek.

3. JAK SE ZERENE UŽÍVÁ

Vždy užívejte přípravek Zerene přesně podle pokynů svého lékaře. Pokud si nejste jistý/á, poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

Obvyklá dávka pro dospělé je 10 mg před spaním, nebo po ulehnutí, pokud se Vám nedaří usnout. Neužívejte druhou dávku během noci.

Existují odlišné dávky pro pacienty ve věku 65 let a starší, a pro ty, kteří mají lehké nebo středně těžké jaterní problémy:

Věk 65 a více let: Užívejte jednu 5 mg tobolku.

Lehké až středně těžké jaterní problémy: Užívejte jednu 5 mg tobolku.

Přípravek ZERENE je připraven tak, že když se obsah tobolky rozpustí v tekutině, tekutina změní barvu a zakalí se.

Jestliže jste užil(a) více přípravku Zerene, než jste měl(a)

Ihned vyhledejte lékaře a sdělte mu, kolik tobolek jste užil(a). Lékařskou pomoc nevyhledejte bez doprovodu.

Pokud dojde k předávkování, může se u vás rychle rozvinout zvýšená ospalost a vyšší dávky by pravděpodobně vyvolaly bezvědomí (koma).

Jestliže jste zapomněl(a) užít přípravek Zerene

Pouze užijte následující tobolku v obvyklou dobu a pokračujte jako doposud. Nezkoušejte dohonit dávky, které jste zapomněl(a).

Jestliže jste přestal(a) užívat přípravek Zerene

Při ukončení léčby může dojít k návratu původní nespavosti a můžete pocítit změny nálady, úzkost a neklid. Jestliže trpíte těmito příznaky, poraďte se s lékařem.

Máte-li jakékoli další otázky, týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

4. MOŽNÉ NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY

Podobně jako všechny léky, může mít i přípravek Zerene nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého. Pokud zaznamenáte kterýkoliv z následujících účinků nebo jiné změny ve vašem zdravotním stavu, co nejdříve o tom řekněte svému lékaři.

Četnost možných nežádoucích účinků se uvádí následovně:

Velmi časté (vyskytují se u více než 1 z 10 pacientů)

Časté (vyskytují se u 1 až 10 ze 100 pacientů)

Méně časté (vyskytují se u 1 až 10 z 1000 pacientů)

Vzácné (vyskytují se u 1 až 10 z 10000 pacientů)

Velmi vzácné (vyskytují se u méně než 1 z 10000 pacientů)

Není známo (četnost nelze z dostupných údajů určit)

Nežádoucí účinky, které se mohou vyskytnout často: ospalost během dne; problémy s pamětí; pocity jako mravenčení např. v končetinách (parestézie); bolestivá menstruace.

Mezi méně časté nežádoucí účinky patří: závratě; slabost; snížená koordinace pohybů; poruchy stability a/nebo pády (ataxie); snížená koncentrace; apatie; neklid; deprese; agitovanost; podrážděnost; zmatenost, poruchy myšlení a chování (extroverze, která se vymyká běžnému charakteru, nižší útlum, agresivita, zuřivost, bludy, odosobnění, psychóza); noční můry; halucinace; dvojité vidění nebo jiné problémy se zrakem; zvýšená citlivost na hluk (hyperakúzie); poruchy čichu (parosmie); poruchy řeči, včetně nezřetelného vyslovování; necitlivost např. končetin (hypestézie); nevolnost; snížená chuť k jídlu; zvýšená citlivost na světlo (sluneční světlo a UV záření); pocit nejasné nemoci (nevolnost).

Ve velmi vzácných případech byly nahlášený alergické reakce, některé vážné, někdy s těžkostmi s dýcháním, které mohou vyžadovat okamžitý zdravotnický zásah. Alergická reakce může také zahrnovat vyrážku, svědění nebo otok očí, ličej, rtů hrdla či jazyka.

Bylo hlášeno zvýšení hladin transamináz (skupina jaterních enzymů, vyskytujících se přirozeně v krvi), což může být příznakem jaterního poškození.

Pokud se kterýkoli z nežádoucích účinků vyskytne v závažné míře, nebo pokud si všimnete jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi.

5. JAK PŘÍPRAVEK ZERENE UCHOVÁVAT

Uchovávejte mimo dosah a dohled dětí.

Přípravek Zerene nepoužívejte po uplynutí doby použitelnosti, uvedené na krabičce. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Neuchovávat při teplotě nad 30°C.

Máte-li nějaké další otázky, obraťte se, prosím, na svého lékaře nebo lékárníka.

Léčivé přípravky se nesmí vyhazovat do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak máte likvidovat přípravky, které již nepotřebujete. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. DALŠÍ INFORMACE

Co Zerene obsahuje

Léčivou látkou v jedné tvrdé tobolce Zerene je zaleplonum 5 mg.

Pomocnými látkami jsou mikrokrytalická celulóza, předbobtnalý škrob, oxid křemičitý, natrium-lauryl-sulfát, magnesium-stearát, monohydrát laktosy, indigokarmin (E132), oxid titaničitý (E171).

Pomocné látky obalu tobolky: želatina, oxid titaničitý (E171), červený oxid železitý (E 172), žlutý oxid železitý (E 172), černý oxid železitý (E 172), natrium-lauryl-sulfát a oxid křemičitý.

Tiskářský inkoust na obalu obsahuje (zlatý inkoust S-13050): šelak, lecitín, smetikon, žlutý oxid železitý (E 172).

Jak Zerene vypadá a co obsahuje toto balení

Zerene 5 mg, tvrdé tobolky, které obsahují intenzívně tmavě modrý prášek, mají světle hnědou vrchní část se zlatým nápisem „W“, a bílou spodní část se zlatým nápisem „5 mg“. Jsou baleny v blistrech. Jedno balení obsahuje 7, 10 nebo 14 tvrdých tobolek. Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

Držitel rozhodnutí o registraci a výrobce

Držitel rozhodnutí o registraci:

Meda AB
Pipers väg 2
S-170 09 Solna
Švédsko

Výrobce:

Zerene pro Meda AB je
MEDA Manufacturing GmbH
Neurather Ring 1
51063 Kolín nad Rýnem
Německo

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci.

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

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

България:
MEDA Pharma GmbH & Co. KG
Benzstraße 1
D-61352 Bad Homburg v.d.H.

Германия
Тел.: + 49 6172 888 01
Česká republika
MEDA Pharma s.r.o.
Kodaňská 1441/46
CZ 100 10 Praha 10
Tel: +420 234 064 203

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

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

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

Ελλάδα
MEDA Pharmaceuticals 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

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

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

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

Norge
Meda A/S
Askerveien 61
N-1384 Asker
Tlf: +47 66 77 53 00

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Suomi/Finland
Meda Oy
Vaisalandie 4
FIN-02130 Espoo
Puh/Tel: +358 20 729 5550

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

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

Tato příbalová informace byla naposledy schválena

Podrobné informace o tomto přípravku jsou uveřejněny na webových stránkách Evropské lékové agentury (EMA): <http://www.emea.europa.eu/>.

PŘÍBALOVÁ INFORMACE - INFORMACE PRO UŽIVATELE

Zerene 10 mg tvrdé tobolky
zaleplonum

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
 - Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.
 - Tento přípravek byl předepsán Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné příznaky jako Vy.
- Pokud se kterýkoli z nežádoucích účinků vyskytne v závažné míře, nebo pokud si všimnete jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci, prosím, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi.

V příbalové informaci naleznete:

1. Co je Zerene a k čemu se používá.
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Zerene užívat.
3. Jak se Zerene užívá.
4. Možné nežádoucí účinky.
5. Jak přípravek Zerene uchovávat.
6. Další informace.

1. CO JE ZERENE A K ČEMU SE POUŽÍVÁ

Zerene patří do třídy látek nazývaných léčivé přípravky příbuzné benzodiazepinům, které sestávají z přípravků s hypnotickými účinky.

Zerene Vám pomůže spát. Problémy se spaním netrvají obvykle dlouho a většina lidí potřebuje jen krátkodobou léčbu. Délka léčení by se měla pohybovat od několika dnů do dvou týdnů. Jestliže máte problémy se spánkem i po ukončení užívání tobolek, kontaktujte znovu svého lékaře.

2. ČEMU MUSÍTE VĚNOVAT POZORNOST, NEŽ ZAČNETE PŘÍPRAVEK ZERENE UŽÍVAT

Neužívejte přípravek Zerene, jestliže

- Jste přecitlivělí (alergičtí) na zaleplon nebo na jakoukoli další složku přípravku Zerene
- Míváte syndrom spánkové apnoe (krátkodobé přerušení dýchání v průběhu spánku)
- závažné problémy s ledvinami či játry
- máte myastenii gravis (velmi slabé nebo unavené svalstvo)
- máte vážné problémy s dýcháním nebo obtíže v oblasti hrudníku
-

Jestliže máte pochybnosti, zda netrpíte některým z těchto stavů, zeptejte se svého lékaře.
Děti do 18 let věku nesmí užívat přípravek Zerene.

Věnujte zvláštní pozornost při užívání přípravku Zerene

- Nikdy nepijte alkohol po dobu léčení přípravkem Zerene. Alkohol může zvýšit nežádoucí účinky každého léku, který Vám pomáhá spát.
- Užívejte přípravek Zerene s velkou opatrností, jestliže jste někdy byli závislí na lécích nebo alkoholu.
- Pokud užíváte jakékoli léky, které patří do skupiny léčiv navozujících spánek, včetně přípravku Zerene, je možné, že se můžete stát na nich závislími. Jakmile se rozvine fyzická závislost, náhlé ukončení léčby může být doprovázeno abstinenčními příznaky. Mezi ně může patřit bolest hlavy, bolest svalů, nadměrná úzkost, napětí, neklid, zmatenost a podrážděnost.
- Neužívejte přípravek Zerene, ani jiné léky na spaní déle, než stanovil Váš lékař.
- Když užíváte léky na spaní, je zde možnost, že pocítíte jistý typ ztráty paměti (amnésie) a ztrátu koordinace. Tomu je možné se vyhnout, pokud zůstanete v klidu nejméně 4 hodiny po užití přípravku Zerene.
- Existuje možnost, že můžete zažít somnambulismus (náměsíčnost) zahrnující konzumaci jídla nebo řízení za stavu neúplné bdělosti, aniž byste si příhodu pamatovali. Pokud se u Vás tyto příhody vyskytnou, okamžitě kontaktujte svého lékaře.
Při užívání léků ze skupiny léků na spaní včetně přípravku Zerene byly hlášeny reakce jako neklid, rozrušení, podrážděnost, agresivita, nenormální myšlení, bludy, hněv, noční můry, deperzonalizace, halucinace, psychózy, nevhodné chování, neobvyklé extrovertní chování a jiné ovlivnění chování. Tyto reakce mohou být vyvolány léčivou látkou, nastat samovolně nebo v důsledku základního psychiatrického či tělesného onemocnění. S vyšší pravděpodobností se mohou vyskytnout u starších pacientů. Jestliže zaznamenáte tyto příhody, ihned vyhledejte svého lékaře.
Byly hlášeny vzácné případy těžkých alergických reakcí. Alergická reakce může zahrnovat vyrážku, svědění, ztížené dýchání nebo otok obličeje, rtů, hrdla či jazyka nebo pocit na zvracení a zvracení. Pokud se u Vás objeví jakýkoli z těchto příznaků, okamžitě vyhledejte lékaře.

Užívání jiných léků

Neužívejte žádné jiné léky bez předchozí konzultace s vaším lékařem nebo lékárníkem. Týká se to i léků, které je možno koupit bez lékařského předpisu. Některé z nich mohou způsobit ospalost a neměly by se užívat spolu s přípravkem Zerene.

Jestliže se přípravek Zerene užívá s jinými léky ovlivňujícími činnost mozku, můžete se při této kombinaci cítit více ospalí, než je potřebné. Uvědomte si, že tyto kombinace mohou způsobit ospalost i následující den. Mezi tyto léky patří: látky používané k léčbě duševních poruch (antipsychotika, hypnotika, anxiolytika/sedativa, antidepressiva), léky proti silné bolesti (narkotická analgetika), látky používané k léčbě záchvatů/křečí (antiepileptika), léky používané ke znecitlivění (anestetika) a přípravky používané k léčbě alergií (sedativní antihistaminika).

Měli byste informovat svého lékaře nebo lékárníka, jestliže užíváte cimetidin (lék na žaludek) nebo erytromycin (antibiotikum).

Užívání přípravku Zerene s jídlem a pitím

Nedoporučuje se užívat přípravek Zerene s hlavním jídlem nebo bezprostředně po něm, protože přípravek může účinkovat pomaleji. Polykejte tobolku (-ky) a zapijte malou sklenicí vody. Nikdy nepijte alkohol po dobu léčení přípravkem Zerene (viz také „Věnujte zvláštní pozornost při užívání přípravku Zerene“).

Těhotenství a kojení

Pokud jste těhotná, nebo plánujete otěhotnět, informujte svého lékaře. Zerene by se v tomto období neměla užívat, protože není dostatek klinických údajů k vyhodnocení její bezpečnosti v těhotenství.

Pokud kojíte, informujte svého lékaře. Zerene by se v tomto období neměla užívat, protože není dostatek klinických údajů k vyhodnocení její bezpečnosti v období kojení.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Přípravek Zerene může vyvolat ospalost, zhoršení koncentrace či paměti nebo svalovou slabost. Tyto účinky mohou být zhoršeny v případě, že po užití přípravku spíte méně než 7 až 8 hodin. Jestliže jste ovlivněn/a, neříďte a neobsluhujte stroje.

Důležitá informace o jedné ze složek přípravku Zerene

Jestliže vám váš lékař řekl, že nesnášíte některé cukry, kontaktujte svého lékaře předtím, než začnete užívat tento léčivý přípravek.

3. JAK SE ZERENE UŽÍVÁ

Přípravek Zerene významně ovlivňuje schopnost řídit a obsluhovat stroje.

Útlum, ztráta paměti, porucha koncentrace a porucha funkce svalů může nežádoucím způsobem ovlivnit schopnost řídit a obsluhovat stroje. Pokud není spánek dostatečně dlouhý, může se zvýšit pravděpodobnost snížení pozornosti. Při vykonávání činností vyžadujících pozornost je nutná opatrnost.

Přípravek ZERENE je připraven tak, že když se obsah tobolky rozpustí v tekutině, tekutina změní barvu a zakalí se.

Jestliže jste užil(a) více přípravku Zerene, než jste měl(a)

Ihned vyhledejte lékaře a sdělte mu, kolik tobolek jste užil(a). Lékařskou pomoc nevyhledejte bez doprovodu.

Pokud dojde k předávkování, může se u vás rychle rozvinout zvýšená ospalost a vyšší dávky by pravděpodobně vyvolaly bezvědomí (koma).

Jestliže jste zapomněl(a) užít přípravek Zerene

Pouze užíjte následující tobolku v obvyklou dobu a pokračujte jako doposud. Nezkoušejte dohonit dávky, které jste zapomněl(a).

Jestliže jste přestal(a) užívat přípravek Zerene

Při ukončení léčby může dojít k návratu původní nespavosti a můžete pocítit změny nálady, úzkost a neklid. Jestliže trpíte těmito příznaky, poraďte se s lékařem.

Máte-li jakékoli další otázky, týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

4. MOŽNÉ NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY

Podobně jako všechny léky, může mít i přípravek Zerene nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého. Pokud zaznamenáte kterýkoliv z následujících účinků nebo jiné změny ve vašem zdravotním stavu, co nejdříve o tom řekněte svému lékaři.

Četnost možných nežádoucích účinků se uvádí následovně:

Velmi časté (vyskytují se u více než 1 z 10 pacientů)

Časté (vyskytují se u 1 až 10 ze 100 pacientů)

Méně časté (vyskytují se u 1 až 10 z 1000 pacientů)

Vzácné (vyskytují se u 1 až 10 z 10000 pacientů)

Velmi vzácné (vyskytují se u méně než 1 z 10000 pacientů)

Není známo (četnost nelze z dostupných údajů určit)

Nežádoucí účinky, které se mohou vyskytnout často:: ospalost během dne; problémy s pamětí; pocity jako mravenčení např. v končetinách (parestézie); bolestivá menstruace.

Mezi méně časté nežádoucí účinky patří: závratě; slabost; snížená koordinace pohybů; poruchy stability a/nebo pády (ataxie); snížená koncentrace; apatie; noční neklid; deprese; agitovanost; podrážděnost; zmatenost, poruchy myšlení a chování (extroverze, která se vymyká běžnému charakteru, nižší útlum, agresivita, zuřivost, bludy, odosobnění, psychóza); noční můry; halucinace; dvojité vidění nebo jiné problémy se zrakem, zvýšená citlivost na hluk (hyperakuze); poruchy čichu (parosmie); poruchy řeči, včetně nezřetelného vyslovování; necitlivost např. končetin (hypestézie); nevolnost; snížená chuť k jídlu; zvýšená citlivost na světlo (sluneční světlo a UV záření); pocit nejasné nemoci (nevolnost).

Ve velmi vzácných případech byly hlášeny alergické reakce, některé vážné, někdy s těžkostmi s dýcháním, které mohou vyžadovat okamžitý zdravotnický zásah. Alergická reakce může také zahrnovat vyrážku, svědění nebo otok obličeje, rtů hrdla či jazyka.

Bylo hlášeno zvýšení hladin transamináz (skupina jaterních enzymů, vyskytujících se přirozeně v krvi), což může být příznakem jaterního poškození.

Pokud se kterýkoli z nežádoucích účinků vyskytne v závažné míře, nebo pokud si všimnete jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi.

5. JAK PŘÍPRAVEK ZERENE UCHOVÁVAT

Uchovávejte mimo dosah a dohled dětí.

Přípravek Zerene nepoužívejte po uplynutí doby použitelnosti, uvedené na krabičce. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Neuchovávat při teplotě nad 30°C.

Máte-li nějaké další otázky, obraťte se, prosím, na svého lékaře nebo lékárníka.

Léčivé přípravky se nesmí vyhazovat do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak máte likvidovat přípravky, které již nepotřebujete. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. DALŠÍ INFORMACE

Co Zerene obsahuje

Léčivou látkou v jedné tvrdé tobolce Zerene je zaleplonum 10 mg.

Pomocnými látkami jsou mikrokryсталická celulóza, předbobtnalý škrob, oxid křemičitý, natrium-lauryl-sulfát, magnesium-stearát, monohydrát laktózy, indigokarmin (E132), oxid titaničitý (E171).

Pomocné látky obalu tobolek: želatina, oxid titaničitý (E171), natrium-lauryl-sulfát a oxid křemičitý.

Tiskařský inkoust na obalu obsahuje (růžový inkoust SW-1105): šelak, oxid titaničitý (E 171), roztok amoniaku, červený oxid železitý (E 172), žlutý oxid železitý (E 172).

Jak Zerene vypadá a co obsahuje toto balení

Zerene 10 mg, tvrdé tobolky, které obsahují intenzivně tmavě modrý prášek, mají bílou vrchní část s růžovým nápisem „W“, a bílou spodní část s růžovým nápisem „10 mg“. Jsou baleny v blistrech. Jsou baleny v blistrech. Jedno balení obsahuje 7, 10 nebo 14 tvrdých tobolek. Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

Držitel rozhodnutí o registraci a výrobce

Držitel rozhodnutí o registraci:

Meda AB
Pipers väg 2
170 09 Solna
Švédsko

Výrobce:

Zerene pro Meda AB je
MEDA Manufacturing GmbH
Neurather Ring 1
51063 Köln nad Rýnem
Německo

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Ireland
Meda Health Sales Ireland Ltd.
Office 10
Dunboyne Business Park
Dunboyne
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 20 751 65 00

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

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

Polska
Meda Pharmaceuticals Sp.z.o.o.
Al. Jana Pawła II/15
PL-00-828 Warszawa
Tel: +48 22 677 7100

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

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

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

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

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

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

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

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

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

United Kingdom
Meda Pharmaceuticals Ltd.
Skyway House
Parsonage Road
Takeley
Bishop's Stortford
CM22 6PU - UK
Tel: +44 845 460 0600

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

Tato příbalová informace byla naposledy snválena

Podrobné informace o tomto přípravku jsou uveřejněny na webových stránkách Evropské lékové agentury (EMA): <http://www.ema.europa.eu/>.