

BILAG I
PRODUKTRESUME

Lægemidlet er ikke længere autoriseret til salg

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Zerene 5 mg, hårde kapsler.

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver kapsel indeholder 5 mg zaleplon.

Hjælpestof: Lactosemonohydrat 54 mg

En liste over alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Kapsler, hårde.

Kapslernes skal er hård, uigennemsigtig hvid og lys brun med guldbånd, mærket "W" og styrken "5 mg".

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Behandling med Zerene er indiceret til at fremkalde søvn hos patienter, som lider af søvnløshed og har svært ved at falde i søvn. Det er kun indiceret, hvis lidelsen er alvorlig, invaliderende eller udsætter personen for ekstrem lidelse.

4.2 Dosering og indgivelsesmåde

Den anbefalede dosis for voksne er 10 mg

Behandlingen bør være så kortvarig som mulig, med to uger som maksimum

Zerene kan indtages straks, før patienten går i seng, eller efter at patienten er gået i seng og har besvær med at falde i søvn. Da administrationen efter måltid forsinkes, indtil maksimal plasmakonzentration med 2 timer, skal mad ikke indtages sammen med eller lige før man tager Zerene.

Den totale daglige dosis af Zerene må ikke overstige 10 mg hos nogen som helst patient. Patienterne skal informeres om ikke at tage endnu en dosis samme nat.

Ældre:

Ældre patienter kan være følsomme overfor hypnotikas virkning. Derfor er 5 mg Zerene den anbefalede dosis.

Børn:

Zerene er kontraindiceret til børn (se afsnit 4.3)

Patienter med nedsat leverfunktion:

Eftersom clearance er reduceret, bør patienter med mild til moderat leverinsufficiens behandles med Zerene 5 mg. Ved alvorlig nedsat leverfunktion se afsnit 4.3.

Patienter med nedsat nyrefunktion:

Der kræves ingen justering af dosering hos patienter med mild til moderat nyreinsufficiens, eftersom Zerenes farmakokinetik ikke ændres hos sådanne patienter. Ved alvorlig nedsat nyrefunktionen er Zerene kontraindiceret.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed overfor den aktive substans eller nogle af tilsætningsstofferne

Alvorlig nedsat leverfunktion

Alvorlig nedsat nyrefunktion

Søvnapnø syndrom

Myastenia gravis

Alvorlig respirationsinsufficiens

Børn (under 18 år)

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Kompleks adfærd, såsom ”kørsel i medicinpåvirket tilstand” (dvs. kørsel, mens personen ikke er helt vågen efter indtagelse af et sedativum-hypnotikum, med amnesi for hændelsen) er rapporteret hos patienter, som tager sedativa-hypnotika. Disse hændelser kan forekomme hos såvel sedativahypnotikanaive som hos sedativa-hypnotika-erfarne personer. Selvom adfærd som kørsel i medicinpåvirket tilstand kan forekomme alene ved et sedativum-hypnotikum ved terapeutiske doser, synes brugen af alkohol og andre centralnervesystem (CNS)-depressiva sammen med sedativa-hypnotika at øge risikoen for sådan adfærd. Det samme gør overskridelse af den maksimalt anbefalede dosis. På grund af risikoen for patient og samfund anbefales seponering af zaleplon hos patienter, som rapporterer en episode med kørsel i medicinpåvirket tilstand. Anden kompleks adfærd (såsom tilberedning og indtagelse af mad, telefonopkald eller samleje) er rapporteret hos patienter, som ikke er helt vågne efter indtagelse af et sedativum-hypnotikum. Ligesom ved kørsel i medicinpåvirket tilstand husker patienterne normalt ikke disse hændelser.

Der er rapporteret alvorlige anafylaktiske/anafylaktoide reaktioner i forbindelse med brugen af sedativa-hypnotika, herunder zaleplon. Der er rapporteret tilfælde af angioødem omfattende tunge, glottis eller larynx hos patienter efter indtagelse af den første eller efterfølgende doser sedativa-hypnotika, herunder zaleplon. Nogle patienter, som tager sedativa-hypnotika, har haft yderligere symptomer, såsom dyspnø, øvre luftvejsobstruktion eller kvalme og opkastning. Nogle patienter har krævet medicinsk behandling på skadestuen. Hvis angioødem omfatter tunge, glottis eller larynx, kan luftvejene blokeres, hvilket kan være fatalt. Patienter, som udvikler angioødem efter behandling med zaleplon, bør ikke få den aktive substans igen.

Søvnløshed kan skyldes en underliggende fysisk eller psykisk lidelse. Søvnløshed, som varer ved eller bliver værre efter en kortvarig behandling med zaleplon, kan indikere, at det er nødvendigt at revurdere patienten.

På grund af zaleplons korte halveringstid bør alternativ behandling overvejes, hvis patienter oplever at vågne tidligt om morgenen.

Patienterne skal informeres om ikke at tage endnu en dosis samme nat.

Samtidig indgivelse af Zerene og medicin, som vides at påvirke CYP3A4, forventes at resultere i ændringer i plasmakoncentrationen af zaleplon (se 4.5).

Tolerance

Der kan forekomme et vist tab af benzodiazepinernes og benzodiazepin-lignende midlers hypnotikumvirkning efter gentagen brug i et par uger.

Afhængighed

Brug af benzodiazepiner og benzodiazepin-lignende midler kan føre til fysisk og psykisk afhængighed. Risikoen for afhængighed forøges med dosens størrelse og behandlingens varighed og er større hos patienter, som har en fortid med alkohol- og lægemiddelmisbrug. Når fysisk afhængighed har udviklet sig, vil pludseligt behandlingsophør medføre abstinenser. Disse kan bestå i hovedpine, muskelsmerter, ekstrem angst, anspændthed, hvileløshed, forvirring og irritabilitet. I alvorlige tilfælde kan følgende symptomer forekomme: Uvirkelighed, depersonalisation, hyperacusis, følelsesløshed og snurren i ekstremiteter, overfølsomhed overfor lys, støj og fysisk kontakt, hallucinationer eller epileptiske anfald. Der er efter markedsføring rapporteret om afhængighed i forbindelse med zaleplon, hovedsagelig i kombination med andre psykofarmaka.

Recidiv søvnløshed og angst

Et forbigående syndrom, hvor de symptomer, som førte til behandlingen med benzodiazepin eller et benzodiazepin-lignende middel, kommer igen i forværret form, kan forekomme ved behandlingsophør. Det kan forekomme sammen med andre reaktioner, herunder humørsvingninger, angst eller søvnforstyrrelser og hvileløshed.

Behandlingens varighed

Behandlingens varighed bør være så kort som muligt (se 4.2), og bør ikke overskride to uger. Forlængelse udover denne periode bør ikke finde sted uden klinisk reevaluering af patienten.

Det kan ved behandlingens begyndelse være nyttigt at informere patienten om, at behandlingen vil være af begrænset varighed. Det er vigtigt, at patienter er klar over muligheden for recidivfænomenet for derved at minimere ængstelsen, hvis sådanne symptomer forekommer, når behandlingen med produktet ophører.

Hukommelses- og psykomotorisk svækkelse

Benzodiazepiner og benzodiazepin-lignende midler kan fremkalde anterograd amnesi og psykomotorisk svækkelse. Disse opstår hyppigst op til flere timer efter indtagelse af produktet. For at mindske risikoen, bør patienterne ikke foretage aktiviteter, som kræver psykomotorisk koordination før 4 eller flere timer efter indtagelse af Zeren (se afsnit 4.7).

Psykiatriske og "paradoksale" reaktioner

Det vides, at reaktioner som f.eks. hvileløshed, ophidselse, irritabilitet, nedsat hæmning, aggressivitet, unormal tænkning, vrangforestillinger, raserianfald, mareridt, depersonalisation, hallucinationer, psykoser, upassende adfærd, udadvendthed som ikke synes at passe til personen og andre adfærdsmæssige påvirkninger kan forekomme ved brug af benzodiazepiner eller benzodiazepin-lignende midler. De kan skyldes den aktive substans, være opstået spontant eller være et resultat af en underliggende psykisk eller fysisk lidelse. Det er mere sandsynligt, at disse reaktioner vil forekomme hos ældre mennesker. Hvis dette sker, skal brugen af dette produkt ophøre. Ethvert nyt adfærdsmæssigt tegn eller symptom kræver omhyggelig og umiddelbar vurdering.

Specifikke patientgrupper

Alkohol- og lægemiddelmisbrug

Benzodiazepiner og benzodiazepin-lignende midler skal anvendes med yderste forsigtighed hos patienter, som har en fortid med alkohol- og lægemiddelmisbrug.

Nedsat leverfunktion

Benzodiazepiner og benzodiazepin-lignende midler er ikke indiceret til behandling af patienter med alvorlig leverinsufficiens, eftersom de kan fremskynde encefalopati (se 4.2). Hos patienter med mild til moderat leverinsufficiens er biotilgængeligheden af zaleplon forøget på grund af nedsat clearance, og dosis skal derfor modificeres til disse patienter.

Nedsat nyrefunktion

Zerene er ikke indiceret til at behandle patienter med alvorligt nedsat nyrefunktion, da der ikke foreligger tilstrækkelige studier med disse patienter. Hos patienter med mild til moderat nedsat nyrefunktion, er den farmakokinetiske profil af zaleplon ikke signifikant forskellig fra den for raske personer. Dermed er dosisjustering ikke nødvendigt hos disse patienter.

Respirationsinsufficiens

Der skal udvises forsigtighed ved ordination af sedativ medicin til patienter med kronisk respirationsinsufficiens.

Psykose

Benzodiazepiner og benzodiazepin-lignende midler anbefales ikke til primær behandling af psykotiske sygdomme.

Depression

Benzodiazepiner og benzodiazepin-lignende midler bør ikke anvendes alene til behandling af depression eller angst forbundet med depression (dette kan fremskynde selvmord hos sådanne patienter). På grund af den øgede risiko for bevidst overdosering hos patienter med depression generelt bør mængden af lægemiddel, inkl. zaleplon, som udskrives til sådanne patienter ligeledes holdes på et nødvendigt minimum.

Zerene indeholder lactose. Patienter med sjældne, arvelige problemer med galactoseintolerans, Lapp lactase-mangel eller glucose-galactose-malabsorption bør ikke anvende denne medicin

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Samtidig indtagelse af alkohol anbefales ikke. Den beroligende virkning kan forstærkes, når produktet anvendes i forbindelse med alkohol. Dette har indvirkning på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner (se afsnit 4.7).

Der skal tages hensyn til kombination med andre stoffer, som har indvirkning på centralnervesystemet. Forstærkelse af den beroligende virkning på centralnervesystemet kan forekomme i tilfælde med samtidig brug af antipsykotika (neuroleptika), hypnotika, anxiolytika/beroligende midler, antidepressionsmidler, narkotiske analgetika, antiepileptiske medikamenter, anæstetika og beroligende antihistaminer.

Samtidig indgivelse af en enkelt dosis zaleplon 10 mg og venlafaxin (depot) 75 mg eller 150 mg dagligt gav ingen interaktion på hukommelse (umiddelbar og forsinket hukommelse af ord) eller psykomotorisk optræden (talsymbol substitutionsprøve). Der var heller ingen farmakokinetisk interaktion mellem zaleplon og venlafaxin (depot).

Ved narkotiske analgetika kan der forekomme forstærkelse af eufori, hvilket fører til en forøgelse af fysiologisk afhængighed.

Cimetidin, en ikke-specifik moderat inhibitor af flere leverenzymmer, incl. både aldehyd oxidase og CYP3A4, bevirkede en 85% stigning i plasmakoncentrationen af zaleplon, fordi det hæmmede både de primære (aldehyd oxidase) og de sekundære (CYP3A4) enzymer, som er ansvarlige for metaboliseringen af zaleplon. Derfor tilrådes forsigtighed ved samtidig indgivelse af cimetidin og Zerene.

Samtidig indgivelse af Zerene og en 800 mg enkeltdosis erythromycin, en kraftigt selektiv CYP3A4 inhibitor gav en beskeden stigning på 34% i plasmakoncentrationen af zaleplon. Rutinemæssig dosisjustering af Zerene betragtes ikke som nødvendig, men patienterne bør informeres om, at den sedative effekt kan forstærkes.

Rifampicin, en kraftig fremmer af flere leverenzymmer incl. CYP3A4, bevirker derimod en fire ganges reduktion i plasmakonzentrationen af zaleplon. Samtidig indgivelse af Zerene og CYP3A4 fremmere som f.eks. rifampicin, carbamazepin og phenobarbiton kan resultere i en reduktion af zaleplons virkning.

Zerene havde ikke indvirkning på de farmakokinetiske og farmakodynamiske profiler ved digoxin og warfarin, som er to stoffer med et snævert terapeutisk index. Endvidere viste ibuprofen, som et eksempel på stoffer som ændrer nyresekretion, ingen interaktion med Zerene.

4.6 Graviditet og amning

Skønt dyrestudier ikke har vist nogen teratogene eller embryotoksiske virkninger, findes der ikke tilstrækkelige kliniske data vedrørende Zerene til vurdering af dets sikkerhed under graviditet og amning. Brug af Zerene under graviditet anbefales ikke. Hvis produktet ordineres til en kvinde med potentiale for at blive gravid, bør hun advares om at kontakte sin læge med henblik på behandlingsophør, hvis hun har til hensigt at blive gravid eller har mistanke om, at hun er gravid.

Hvis produktet af tvingende medicinske årsager indgives i høje doser i den sene graviditetsfase eller under fødsel, kan der forventes påvirkning af den nyfødte som f.eks. hypotermi, hypotoni og moderat nedsættelse af åndedrættet på grund af stoffets farmakologiske virkning.

Spædbørn, som fødes af mødre, der har taget benzodiazepiner og benzodiazepin-lignende midler kronisk i de sene stadier af graviditeten, kan have udviklet fysisk afhængighed, og kan løbe en vis risiko for at udvikle abstinenser i efterfødselsperioden.

Eftersom zaleplon udskilles i modermælk, bør Zerene ikke gives til ammende mødre.

4.7 Virkninger på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner

Zerene har stor indflydelse på evnen til at føre motorkøretøj og betjening af maskiner. Den beroligende virkning, hukommelsestab, forringet koncentration og forringet muskelfunktion kan have en uønsket indvirkning på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner. Hvis søvnperioden er utilstrækkelig, vil sandsynligheden for forringet opmærksomhed være forøget (se 4.5). Forsigtighed tilrådes for patienter, der udfører faglært arbejde.

4.8 Bivirkninger

Størstedelen af de indberettede bivirkninger er Amnesi, paræstesi, somnolens og dysmenoré.

Hyppigheden er defineret som

Meget almindelig ($\geq 1/10$)

Almindelig ($\geq 1/100$ til $<1/10$)

Ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $\geq 1/100$)

Sjældent ($\geq 1/10.000$ til $\geq 1/1.000$)

Meget sjældent ($\geq 1/10.000$), ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data)

Inden for hver enkelt frekvensgruppe er bivirkningerne opstillet efter, hvor alvorlige de er. De alvorligste bivirkninger er anført først.

Organ/system
(Hyppighed)

Bivirkninger

Nervesystemet

Almindelig

Ikke almindelig

Amnesi, paræstesi, somnolens

Ataksi/svigt af koordination, svimmelhed, opmærksomhedsforstyrrelse, parosmi, taleforstyrrelser (artikulationsforstyrrelse, sløret tale), hypæstesi

Se også nedenfor under hukommelsestab

Øjne

Ikke almindelig

Unormalt syn, dobbeltsyn

Øre og labyrint

Ikke almindelig

Hyperakusis

Mave-tarm-kanalen

Ikke almindelig

Kvalme

Hud og subkutane væv

Ikke almindelig

Lysfølsomhedsreaktion

Hyppighed ikke fastslået

Angioødem

Metabolisme og ernæring

Ikke almindelig

Anoreksi

Almene symptomer og reaktioner på

administrationsstedet

Ikke almindelig

Asteni, utmæthed

Immunsystemet

Meget sjælden ikke kendt

Anafylaktiske/anafylaktoide reaktioner

Lever og galdeveje

Hyppighed ikke fastslået

Hepatotoksicitet (hovedsagelig beskrevet som forhøjede transaminaseniveauer)

Det reproduktive system og mammae:

Almindelig

Dysmenoré

Psykiske forstyrrelser

Ikke almindelig

Depersonalisation, hallucinationer, depression, forvirring, apati

Hyppighed ikke fastslået

Søvngænger

Se også nedenfor under Depression og Psykiatriske og "paradoksale" reaktioner

Hukommelsestab

Anterograd amnesi kan forekomme ved anvendelse af anbefalet terapeutisk dosis, med stigende risiko ved højere dosering. Hukommelsestabsvirkninger kan være forbundet med upassende adfærd (se 4.4).

Depression

Allerede eksisterende depression kan blive afsløret ved brug af benzodiazepiner eller benzodiazepin-lignende midler.

Psykiatriske og "paradoksale" reaktioner

Det vides, at reaktioner som f.eks. hvileløshed, ophidselse, irritabilitet, nedsat hæmning, aggressivitet, unormal tænkning, vrangforestillinger, raserianfald, mareridt, depersonalisation, hallucinationer, psykoser, upassende adfærd, udadvendthed som ikke synes at passe til personen og andre uønskede adfærdsmæssige reaktioner kan forekomme ved brug af benzodiazepiner eller benzodiazepin-lignende midler. Det er mere sandsynligt, at disse reaktioner vil forekomme hos ældre mennesker.

Afhængighed

Brug (selv ved terapeutiske doser) kan føre til udvikling af fysisk afhængighed: Terapiophør kan medføre abstinens- eller recidivfænomener (se 4.4). Psykisk afhængighed kan forekomme. Der har været rapporteret misbrug af benzodiazepiner og benzodiazepin-lignende aktive substanser.

4.9 Overdosering

Der er begrænset klinisk erfaring med virkningerne af en akut overdosering med Zerene, og overdosisniveauer hos mennesker er ikke blevet fastlagt.

Ligesom med andre benzodiazepiner eller benzodiazepin-lignende midler, udgør overdosering ikke en trussel mod livet, med mindre de kombineres med andre midler, som virker beroligende på centralnervesystemet (herunder alkohol).

Ved håndtering af overdosering af ethvert lægemiddel, bør man tage under overvejelse, at der kan være blevet indtaget flere forskellige midler.

Efter overdosis ved oral indtagelse af benzodiazepiner eller benzodiazepin-lignende midler, bør der fremprovokeres opkastning (indenfor en time), hvis patienten er ved bevidsthed eller der skal foretages gastrisk skylning med beskyttelse af luftvejene, hvis patienten er bevidstløs. Hvis der ikke er nogen fordel ved at tømme maven, skal der gives aktivt kul for at nedsætte absorption. Opmærksomheden skal specielt rettes mod åndedræts- og hjertekarfunktioner under intensiv behandling.

Overdosis med benzodiazepiner eller benzodiazepin-lignende midler manifesterer sig almindeligvis ved grader af beroligelse af centralnervesystemet lige fra døsighed til koma. I milde tilfælde omfatter symptomerne døsighed, mental forvirring og apati. I mere alvorlige tilfælde kan symptomerne omfatte ataksi, hypotoni, hypotension, nedsættelse af åndedrættet, i sjældne tilfælde koma og i meget sjældne tilfælde død.

Kromaturi (blågrøn misfarvning af urinen) er set ved overdosis af zaleplon.

Flumazenil kan være nyttig som modgift. Undersøgelse med dyr tyder på, at flumazenil er en antagonist i forhold til zaleplon og skal tages under overvejelse ved håndtering af Zerene overdosis. Der er imidlertid ingen klinisk erfaring med brugen af flumazenil som modgift til en Zerene overdosis.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk gruppe: Benzodiazepin-relaterede præparater, ATC kode N05CF03.

Zaleplon er et pyrazolopyrimidinhypnotikum, som har en anden struktur end benzodiazepiner og andre hypnotika. Zaleplon bindes selektivt til benzodiazepin type I receptoren.

Zaleplons farmakodynamiske profil viser hurtig absorption og elimination (se 5.2). Disse egenskaber, i kombination med de undertype-selektive receptorbindende egenskaber med høj selektivitet og lav affinitet til benzodiazepin type I receptoren, er ansvarlige for Zerenes overordnede egenskaber.

Zerenes virkning er påvist både undersøgelser i søvnlaboratorier, hvor der benyttedes objektive polysomnografiske (PSG) mål for søvnen, og i undersøgelser med ambulante patienter, hvor man brugte patientspørgeskemaer til at vurdere søvnen. I disse undersøgelser blev patienterne diagnosticeret med primær (psykofysiologisk) søvnløshed.

Søvnlatenstiden i undersøgelser af ambulante patienter faldt i op til 4 uger hos ikke-ældre patienter med Zerene 10 mg. Hos ældre patienter faldt søvnlatenstiden ofte signifikant med Zerene 5 mg og faldt konsekvent med Zerene 10 mg sammenlignet med 2-ugers undersøgelser med placebo. Dette fald i søvnlatenstid var signifikant forskelligt fra det, der blev observeret med placebo. Resultater fra 2- og 4-ugers undersøgelser viste, at der ikke udvikledes nogen farmakologisk tolerance med nogen af Zerene-doserne.

I undersøgelser med Zerene, hvor man brugte objektive PSG mål, var Zerene 10 mg overlegen i forhold til placebo til at reducere søvnlatenstiden og øge varigheden af søvnen i løbet af første halvdel af natten. I kontrollerede studier, hvor man målte procenten af søvn i hvert søvnstadium, er Zerene påvist at opretholde søvnstadiene.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Absorption

Zaleplon absorberes hurtigt og næsten fuldstændigt efter oral indgivelse, og de højeste koncentrationer opnås i løbet af ca. en time. Mindst 71% af den oralt indgivne dosis absorberes. Zaleplon gennemgår også præsystemisk metabolisme, resulterende i en absolut biotilgængelighed på ca. 50%.

Distribution

Zaleplon er lipofilt med en distributionsvolumen på ca. $1,4 \pm 0,3$ l/kg efter intravenøs indgivelse. *In vitro* plasmaproteinbinding er ca. 60%, hvilket tyder på kun ringe risiko for interaktion med den aktive substans på grund af proteinbinding.

Metabolisme

Zaleplon omsættes primært ved hjælp af aldehydoxidase og danner 5-oxo-zaleplon. Derudover omdannes zaleplon af CYP3A4 og danner desethylzaleplon, som yderligere omdannes af aldehydoxidase og danner 5-oxo-desethylzaleplon. De oxidative stofskifteprodukter omdannes yderligere ved konjugation via glukuronidation. Alle zaleplons stofskifteprodukter er inaktive i både dyreadfærdsmodeller og *in vitro*-aktivitetsbestemmelser.

Zaleplons plasmakoncentrationer blev forøget lineært med dosis, og zaleplon viste ingen tegn på akkumulering efter indgivelse af op til 50 mg pr. dag. Eliminationshalveringstid for zaleplon er ca. 1 time.

Udskillelse

Zaleplon udskilles i form af inaktive stofskifteprodukter, hovedsageligt i urinen (71%) og afføringen (17%). Syvoghalvtreds procent (57%) af dosen genfindes i urinen i form af 5-oxo-zaleplon og dets glukuronide stofskifteprodukt, og yderligere 9% genfindes som 5-oxodesethylzaleplon og dets glukuronide stofskifteprodukt. Resten af genfindingen i urinen består af mindre stofskifteprodukter. Størstedelen af genfindingen i afføringen består af 5-oxo-zaleplon.

Leverinsufficiens

Zaleplon metaboliseres primært i leveren og undergår signifikant præsystemisk metabolisme. Følgelig blev den orale clearance af zaleplon reduceret med 70% og 87% hos henholdsvis kompenserede og dekompeniserede cirrhotiske patienter, medførende markante stigninger i gennemsnitlig C_{max} og AUC (op til fire og syv gange hos henholdsvis kompenserede og dekompeniserede patienter) i forhold til raske individer. Zaleplon dosis bør reduceres hos patienter med mild til moderat leverinsufficiens, og zaleplon anbefales ikke til behandling af patienter med svær leverinsufficiens.

Nyreinsufficiens

Farmakokinetikken efter en enkelt dosis zaleplon blev undersøgt hos patienter med mild (kreatinin clearance 40 til 89 ml/min) og moderat (20 til 39 ml/min) nyreinsufficiens, og hos patienter i dialyse. Hos patienter med moderat insufficiens og patienter i dialyse var der en reduktion på ca. 23% af peak plasmakoncentrationen sammenlignet med raske frivillige. Zaleplon eksponeringen var den samme i

alle grupper. Derfor er dosisjustering ikke nødvendig hos patienter med mild til moderat nyreinsufficiens. Zaleplon er ikke tilstrækkeligt undersøgt hos patienter med alvorlig nyreinsufficiens.

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

Gentagen oral indgivelse af zaleplon til rotter og hunde fremkaldte lever- og binyrevægtstigning; men disse stigninger, som skete ved doser mange gange højere end de maksimale terapeutiske doser, var reversible, var ikke forbundet med degenerative mikroskopiske ændringer i lever- eller binyrer, og virkningen på dyr var i overensstemmelse med andre stoffer som bindes til benzodiazepinreceptorerne.

I en 3-måneders undersøgelse af hunde i præpuberteten var der en signifikant reduktion af vægten af både prostata og testikler ved doser mange gange højere end den maksimale terapeutiske dosis. Oral indgivelse af zaleplon til rotter i 104 på hinanden følgende uger i doser op til 20 mg/kg/dag resulterede ikke i tumorgenicitet relateret til stoffet. Oral indgivelse af zaleplon til mus i 65 til 104 på hinanden følgende uger i høje doser (≥ 100 mg/kg/dag) fremkaldte en statistisk signifikant stigning i benigne men ikke maligne levertumorer. Stigningen i forekomsten af benigne levertumorer hos mus var sandsynligvis et tilpasningsforhold.

Generelt tyder resultaterne af prækliniske undersøgelser ikke på nogen signifikant fare for sikkerheden ved brug af Zerene i de anbefalede doser for mennesker.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Kapselindhold
Mikrokrystallinsk cellulose,
prægelatineret stivelse,
siliciumdioxid,
natriumlaurylsulfat,
magnesiumstearat,
laktose monohydrat,
indigo karminrød (E132),
titandioxid (E171).

kapselskal:
gelatine,
titandioxid (E171),
rød jernoxid (E172),
gul jernoxid (E172),
sort jernoxid (E172),
natriumlaurylsulfat,
siliciumdioxid.

Trykfarverne på kapslen indeholder følgende (guldfarve S-13050):

shellack,
lecithin,
simethicone,
gul jernoxid (E172).

6.2 Uforlideligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

3 år

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30°C.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

PVC/PVDC aluminium blisterpakninger med 7, 10 og 14 kapsler. Ikke alle pakningsstørrelser markedsføres nødvendigvis.

6.6 Regler for destruktion og anden håndtering

Ingen særlige forholdsregler.

Zerene er fremstillet således, at hvis kapslens indhold opløses i væske, vil væsken skifte farve og blive uklar.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

8. NUMMER I EU-REGISTRET FOR LÆGEMIDLER

EU/1/99/099/001-003

9. DATO FOR FØRSTE TILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første tilladelse: 12. marts 1999
Dato for seneste fornyelse: 12. marts 2009

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere information om dette lægemiddel er tilgængelig på Det Europæiske Lægemiddelagenturs (EMA's) hjemmeside <http://www.emea.europa.eu/>.

PRODUKTRESUME

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Zerene 10 mg, hårde kapsler.

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver kapsel indeholder 10 mg zaleplon.

Hjælpestof: Lactosemonohydrat 49 mg

En liste over alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Kapsler, hårde.

Kapslernes skal er hård, uigennemsigtig hvid med lyserødt bånd, mærket "W" og styrken "10 mg".

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Behandling med Zerene er indiceret til at fremkalde søvn hos patienter, som lider af søvnløshed og har svært ved at falde i søvn. Det er kun indiceret, hvis lidelsen er alvorlig, invaliderende eller udsætter personen for ekstrem lidelse.

4.2 Dosering og indgivelsesmåde

Den anbefalede dosis for voksne er 10 mg.

Behandlingen bør være så kortvarig som mulig, med to uger som maksimum.

Zerene kan indtages straks, før patienten går i seng, eller efter at patienten er gået i seng og har besvær med at falde i søvn. Da administrationen efter måltid forsinkes tiden indtil maksimal plasmakonzentration med 2 timer, skal mad ikke indtages sammen med eller lige før man tager Zerene.

Den totale daglige dosis af Zerene må ikke overstige 10 mg hos nogen som helst patient. Patienterne skal informeres om ikke at tage endnu en dosis samme nat.

Ældre:

Ældre patienter kan være følsomme overfor hypnotikas virkning. Derfor er 5 mg Zerene den anbefalede dosis.

Børn:

Zerene er kontraindiceret til børn (se afsnit 4.3)

Patienter med nedsat leverfunktion:

Eftersom clearance er reduceret, bør patienter med mild til moderat leverinsufficiens behandles med Zerene 5 mg. Ved alvorlig nedsat leverfunktion se afsnit 4.3.

Patienter med nedsat nyrefunktion:

Der kræves ingen justering af dosering hos patienter med mild til moderat nyreinsufficiens, eftersom Zerenes farmakokinetik ikke ændres hos sådanne patienter. Ved alvorlig nedsat nyrefunktionen er Zerene kontraindiceret.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed overfor den aktive substans eller nogle af tilsætningsstofferne

Alvorlig nedsat leverfunktion

Alvorlig nedsat nyrefunktion

Søvnapnø syndrom

Myastenia gravis

Alvorlig respirationsinsufficiens

Børn (under 18 år)

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Kompleks adfærd, såsom ”kørsel i medicinpåvirket tilstand” (dvs. kørsel, mens personen ikke er helt vågen efter indtagelse af et sedativum-hypnotikum, med amnesi for hændelsen) er rapporteret hos patienter, som tager sedativa-hypnotika. Disse hændelser kan forekomme hos såvel sedativahypnotikanaive som hos sedativa-hypnotika-erfarne personer. Selvom adfærd som kørsel i medicinpåvirket tilstand kan forekomme alene ved et sedativum-hypnotikum ved terapeutiske doser, synes brugen af alkohol og andre centralnervesystem (CNS)-depressiva sammen med sedativa-hypnotika at øge risikoen for sådan adfærd. Det samme gør overskridelse af den maksimalt anbefalede dosis. På grund af risikoen for patient og samfund anbefales seponering af zaleplon hos patienter, som rapporterer en episode med kørsel i medicinpåvirket tilstand. Anden kompleks adfærd (såsom tilberedning og indtagelse af mad, telefonopkald eller samleje) er rapporteret hos patienter, som ikke er helt vågne efter indtagelse af et sedativum-hypnotikum. Ligesom ved kørsel i medicinpåvirket tilstand husker patienterne normalt ikke disse hændelser.

Der er rapporteret alvorlige anafylaktiske/anafylaktoide reaktioner i forbindelse med brugen af sedativa-hypnotika, herunder zaleplon. Der er rapporteret tilfælde af angioødem omfattende tunge, glottis eller larynx hos patienter efter indtagelse af den første eller efterfølgende doser sedativa-hypnotika, herunder zaleplon. Nogle patienter, som tager sedativa-hypnotika, har haft yderligere symptomer, såsom dyspnø, øvre luftvejsobstruktion eller kvalme og opkastning. Nogle patienter har krævet medicinsk behandling på skadestuen. Hvis angioødem omfatter tunge, glottis eller larynx, kan luftvejene blokeres, hvilket kan være fatalt. Patienter, som udvikler angioødem efter behandling med zaleplon, bør ikke få den aktive substans igen.

Søvnløshed kan skyldes en underliggende fysisk eller psykisk lidelse. Søvnløshed, som varer ved eller bliver værre efter en kortvarig behandling med zaleplon, kan indikere, at det er nødvendigt at revurdere patienten.

På grund af zaleplons korte halveringstid bør alternativ behandling overvejes, hvis patienter oplever at vågne tidligt om morgenen.

Patienterne skal informeres om ikke at tage endnu en dosis samme nat.

Samtidig indgivelse af Zerene og medicin, som vides at påvirke CYP3A4, forventes at resultere i ændringer i plasmakoncentrationen af zaleplon (se 4.5).

Tolerance

Der kan forekomme et vist tab af benzodiazepinernes og benzodiazepin-lignende midlers hypnotikumvirkning efter gentagen brug i et par uger.

Afhængighed

Brug af benzodiazepiner og benzodiazepin-lignende midler kan føre til fysisk og psykisk afhængighed. Risikoen for afhængighed forøges med dosens størrelse og behandlingens varighed og er større hos patienter, som har en fortid med alkohol- og lægemiddelmisbrug. Når fysisk afhængighed har udviklet sig, vil pludseligt behandlingsophør medføre abstinenser. Disse kan bestå i hovedpine, muskelsmerter, ekstrem angst, anspændthed, hvileløshed, forvirring og irritabilitet. I alvorlige tilfælde kan følgende symptomer forekomme: Uvirkelighed, depersonalisation, hyperacusis, følelsesløshed og snurren i ekstremiteter, overfølsomhed overfor lys, støj og fysisk kontakt, hallucinationer eller epileptiske anfald. Der er efter markedsføring rapporteret om afhængighed i forbindelse med zaleplon, hovedsagelig i kombination med andre psykofarmaka.

Recidiv søvnløshed og angst

Et forbigående syndrom, hvor de symptomer, som førte til behandlingen med benzodiazepin eller et benzodiazepin-lignende middel, kommer igen i forværret form, kan forekomme ved behandlingsophør. Det kan forekomme sammen med andre reaktioner, herunder humørsvingninger, angst eller søvnforstyrrelser og hvileløshed.

Behandlingens varighed

Behandlingens varighed bør være så kort som muligt (se 4.2), og bør ikke overskride to uger. Forlængelse udover denne periode bør ikke finde sted uden klinisk reevaluering af patienten.

Det kan ved behandlingens begyndelse være nyttigt at informere patienten om, at behandlingen vil være af begrænset varighed. Det er vigtigt, at patienter er klar over muligheden for recidivfænomenet for derved at minimere ængstelsen, hvis sådanne symptomer forekommer, når behandlingen med produktet ophører.

Hukommelses- og psykomotorisk svækkelse

Benzodiazepiner og benzodiazepin-lignende midler kan fremkalde anterograd amnesi og psykomotorisk svækkelse. Disse opstår hyppigst op til flere timer efter indtagelse af produktet. For at mindske risikoen, bør patienterne ikke foretage aktiviteter, som kræver psykomotorisk koordination før 4 eller flere timer efter indtagelse af Zeren (se afsnit 4.7).

Psykiatriske og "paradoksale" reaktioner

Det vides, at reaktioner som f.eks. hvileløshed, ophidselse, irritabilitet, nedsat hæmning, aggressivitet, unormal tænkning, vrangforestillinger, raserianfald, mareridt, depersonalisation, hallucinationer, psykoser, upassende adfærd, udadvendthed som ikke synes at passe til personen og andre adfærdsmæssige påvirkninger kan forekomme ved brug af benzodiazepiner eller benzodiazepin-lignende midler. De kan skyldes den aktive substans, være opstået spontant eller være et resultat af en underliggende psykisk eller fysisk lidelse. Det er mere sandsynligt, at disse reaktioner vil forekomme hos ældre mennesker. Hvis dette sker, skal brugen af dette produkt ophøre. Ethvert nyt adfærdsmæssigt tegn eller symptom kræver omhyggelig og umiddelbar vurdering.

Specifikke patientgrupper

Alkohol- og lægemiddelmisbrug

Benzodiazepiner og benzodiazepin-lignende midler skal anvendes med yderste forsigtighed hos patienter, som har en fortid med alkohol- og lægemiddelmisbrug.

Nedsat leverfunktion

Benzodiazepiner og benzodiazepin-lignende midler er ikke indiceret til behandling af patienter med alvorlig leverinsufficiens, eftersom de kan fremskynde encefalopati (se 4.2). Hos patienter med mild til moderat leverinsufficiens er biotilgængeligheden af zaleplon forøget på grund af nedsat clearance, og dosis skal derfor modificeres til disse patienter.

Nedsat nyrefunktion

Zerene er ikke indiceret til at behandle patienter med alvorligt nedsat nyrefunktion, da der ikke foreligger tilstrækkelige studier med disse patienter. Hos patienter med mild til moderat nedsat nyrefunktion, er den farmakokinetiske profil af zaleplon ikke signifikant forskellig fra den for raske personer. Dermed er dosisjustering ikke nødvendigt hos disse patienter.

Respirationsinsufficiens

Der skal udvises forsigtighed ved ordination af sedativ medicin til patienter med kronisk respirationsinsufficiens.

Psykose

Benzodiazepiner og benzodiazepin-lignende midler anbefales ikke til primær behandling af psykotiske sygdomme.

Depression

Benzodiazepiner og benzodiazepin-lignende midler bør ikke anvendes alene til behandling af depression eller angst forbundet med depression (dette kan fremskynde selvmord hos sådanne patienter). På grund af den øgede risiko for bevidst overdosering hos patienter med depression generelt bør mængden af lægemiddel, inkl. zaleplon, som udskrives til sådanne patienter ligeledes holdes på et nødvendigt minimum.

Zerene indeholder lactose. Patienter med sjældne, arvelige problemer med galactoseintolerans, Lapp lactase-mangel eller glucose-galactose-malabsorption bør ikke anvende denne medicin

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Samtidig indtagelse af alkohol anbefales ikke. Den beroligende virkning kan forstærkes, når produktet anvendes i forbindelse med alkohol. Dette har indvirkning på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner (se afsnit 4.7).

Der skal tages hensyn til kombination med andre stoffer, som har indvirkning på centralnervesystemet. Forstærkelse af den beroligende virkning på centralnervesystemet kan forekomme i tilfælde med samtidig brug af antipsykotika (neuroleptika), hypnotika, anxiolytika/beroligende midler, antidepressionsmidler, narkotiske analgetika, antiepileptiske medikamenter, anæstetika og beroligende antihistaminer.

Samtidig indgivelse af en enkelt dosis zaleplon 10 mg og venlafaxin (depot) 75 mg eller 150 mg dagligt gav ingen interaktion på hukommelse (umiddelbar og forsinket hukommelse af ord) eller psykomotorisk optræden (talsymbol substitutionsprøve). Der var heller ingen farmakokinetisk interaktion mellem zaleplon og venlafaxin (depot).

Ved narkotiske analgetika kan der forekomme forstærkelse af eufori, hvilket fører til en forøgelse af fysiologisk afhængighed.

Cimetidin, en ikke-specifik moderat inhibitor af flere leverenzymmer, incl. både aldehyd oxidase og CYP3A4, bevirkede en 85% stigning i plasmakoncentrationen af zaleplon, fordi det hæmmede både de primære (aldehyd oxidase) og de sekundære (CYP3A4) enzymer, som er ansvarlige for metaboliseringen af zaleplon. Derfor tilrådes forsigtighed ved samtidig indgivelse af cimetidin og Zerene.

Samtidig indgivelse af Zerene og en 800 mg enkeltdosis erythromycin, en kraftigt selektiv CYP3A4 inhibitor gav en beskeden stigning på 34% i plasmakoncentrationen af zaleplon. Rutinemæssig dosisjustering af Zerene betragtes ikke som nødvendig, men patienterne bør informeres om, at den sedative effekt kan forstærkes.

Rifampicin, en kraftig fremmer af flere leverenzymmer incl. CYP3A4, bevirkede derimod en fire ganges reduktion i plasmakonzentrationen af zaleplon. Samtidig indgivelse af Zerene og CYP3A4 fremmere som f.eks. rifampicin, carbamazepin og phenobarbiton kan resultere i en reduktion af zaleplons virkning.

Zerene havde ikke indvirkning på de farmakokinetiske og farmakodynamiske profiler ved digoxin og warfarin, som er to stoffer med et snævert terapeutisk index. Endvidere viste ibuprofen, som et eksempel på stoffer som ændrer nyresekretion, ingen interaktion med Zerene.

4.6 Graviditet og amning

Skønt dyrestudier ikke har vist nogen teratogene eller embryotoksiske virkninger, findes der ikke tilstrækkelige kliniske data vedrørende Zerene til vurdering af dets sikkerhed under graviditet og amning. Brug af Zerene under graviditet anbefales ikke. Hvis produktet ordineres til en kvinde med potentiale for at blive gravid, bør hun advares om at kontakte sin læge med henblik på behandlingsophør, hvis hun har til hensigt at blive gravid eller har mistanke om, at hun er gravid.

Hvis produktet af tvingende medicinske årsager indgives i høje doser i den sene graviditetsfase eller under fødsel, kan der forventes påvirkning af den nyfødte som f.eks. hypotermi, hypotoni og moderat nedsættelse af åndedrættet på grund af stoffets farmakologiske virkning.

Spædbørn, som fødes af mødre, der har taget benzodiazepiner og benzodiazepin-lignende midler kronisk i de sene stadier af graviditeten, kan have udviklet fysisk afhængighed, og kan løbe en vis risiko for at udvikle abstinenser i efterfødselsperioden.

Eftersom zaleplon udskilles i modermælk, bør Zerene ikke gives til ammende mødre.

4.7 Virkninger på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner

Zerene har stor indflydelse på evnen til at føre motorkøretøj og betjening af maskiner. Den beroligende virkning, hukommelsestab, forringet koncentration og forringet muskelfunktion kan have en uønsket indvirkning på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner. Hvis søvnperioden er utilstrækkelig, vil sandsynligheden for forringet opmærksomhed være forøget (se 4.5). Forsigtighed tilrådes for patienter, der udfører faglært arbejde.

4.8 Bivirkninger

Størstedelen af de indberettede bivirkninger er Amnesi, paræstesi, somnolens og dysmenoré.

Hyppigheden er defineret som

Meget almindelig ($\geq 1/10$)

Almindelig ($\geq 1/100$ til $<1/10$)

Ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $\geq 1/100$)

Sjældent ($\geq 1/10.000$ til $\geq 1/1.000$)

Meget sjældent ($\geq 1/10.000$), ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data)

Inden for hver enkelt frekvensgruppe er bivirkningerne opstillet efter, hvor alvorlige de er. De alvorligste bivirkninger er anført først.

Organ/system
(Hyppighed)

Bivirkninger

Nervesystemet

Almindelig

Ikke almindelig

Amnesi, paræstesi, somnolens

Ataksi/svigt af koordination, svimmelhed, opmærksomhedsforstyrrelse, parosmi, taleforstyrrelser (artikulationsforstyrrelse, sløret tale), hypæstesi

Se også nedenfor under hukommelsestab

Øjne

Ikke almindelig

Unormalt syn, dobbeltsyn

Øre og labyrint

Ikke almindelig

Hyperakusis

Mave-tarm-kanalen

Ikke almindelig

Kvalme

Hud og subkutane væv

Ikke almindelig

Lysfølsomhedsreaktion

Hyppighed ikke fastslået

Angioødem

Metabolisme og ernæring

Ikke almindelig

Anoreksi

Almene symptomer og reaktioner på

administrationsstedet

Ikke almindelig

Asteni, utmæthed

Immunsystemet

Meget sjælden ikke kendt

Anafylaktiske/anafylaktoide reaktioner

Lever og galdeveje

Hyppighed ikke fastslået

Hepatotoksicitet (hovedsagelig beskrevet som forhøjede transaminaseniveauer)

Det reproduktive system og mammae:

Almindelig

Dysmenoré

Psykiske forstyrrelser

Ikke almindelig

Depersonalisation, hallucinationer, depression, forvirring, apati

Hyppighed ikke fastslået

Søvngænger

Se også nedenfor under Depression og Psykiatriske og "paradoksale" reaktioner

Hukommelsestab

Anterograd amnesi kan forekomme ved anvendelse af anbefalet terapeutisk dosis, med stigende risiko ved højere dosering. Hukommelsestabsvirkninger kan være forbundet med upassende adfærd (se 4.4).

Depression

Allerede eksisterende depression kan blive afsløret ved brug af benzodiazepiner eller benzodiazepin-lignende midler.

Psykiatriske og "paradoksale" reaktioner

Det vides, at reaktioner som f.eks. hvileløshed, ophidselse, irritabilitet, nedsat hæmning, aggressivitet, unormal tænkning, vrangforestillinger, raserianfald, mareridt, depersonalisation, hallucinationer, psykoser, upassende adfærd, udadvendthed som ikke synes at passe til personen og andre uønskede adfærdsmæssige reaktioner kan forekomme ved brug af benzodiazepiner eller benzodiazepin-lignende midler. Det er mere sandsynligt, at disse reaktioner vil forekomme hos ældre mennesker.

Afhængighed

Brug (selv ved terapeutiske doser) kan føre til udvikling af fysisk afhængighed: Terapiophør kan medføre abstinens- eller recidivfænomener (se 4.4). Psykisk afhængighed kan forekomme. Der har været rapporteret misbrug af benzodiazepiner og benzodiazepin-lignende aktive substanser.

4.9 Overdosering

Der er begrænset klinisk erfaring med virkningerne af en akut overdosering med Zerene, og overdosisniveauer hos mennesker er ikke blevet fastlagt.

Ligesom med andre benzodiazepiner eller benzodiazepin-lignende midler, udgør overdosering ikke en trussel mod livet, med mindre de kombineres med andre midler, som virker beroligende på centralnervesystemet (herunder alkohol).

Ved håndtering af overdosering af ethvert lægemiddel, bør man tage under overvejelse, at der kan være blevet indtaget flere forskellige midler.

Efter overdosis ved oral indtagelse af benzodiazepiner eller benzodiazepin-lignende midler, bør der fremprovokeres opkastning (indenfor en time), hvis patienten er ved bevidsthed eller der skal foretages gastrisk skylning med beskyttelse af luftvejene, hvis patienten er bevidstløs. Hvis der ikke er nogen fordel ved at tømme maven, skal der gives aktivt kul for at nedsætte absorption. Opmærksomheden skal specielt rettes mod åndedræts- og hjertekarfunktioner under intensiv behandling.

Overdosis med benzodiazepiner eller benzodiazepin-lignende midler manifesterer sig almindeligvis ved grader af beroligelse af centralnervesystemet lige fra døsighed til koma. I milde tilfælde omfatter symptomerne døsighed, mental forvirring og apati. I mere alvorlige tilfælde kan symptomerne omfatte ataksi, hypotoni, hypotension, nedsættelse af åndedrættet, i sjældne tilfælde koma og i meget sjældne tilfælde død.

Kromaturi (blågrøn misfarvning af urinen) er set ved overdosis af zaleplon.

Flumazenil kan være nyttig som modgift. Undersøgelse med dyr tyder på, at flumazenil er en antagonist i forhold til zaleplon og skal tages under overvejelse ved håndtering af Zerene overdosis. Der er imidlertid ingen klinisk erfaring med brugen af flumazenil som modgift til en Zerene overdosis.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk gruppe: Benzodiazepin-relaterede præparater, ATC kode N05CF03.

Zaleplon er et pyrazolopyrimidinhypnotikum, som har en anden struktur end benzodiazepiner og andre hypnotika. Zaleplon bindes selektivt til benzodiazepin type I receptoren.

Zaleplons farmakodynamiske profil viser hurtig absorption og elimination (se 5.2). Disse egenskaber, i kombination med de undertype-selektive receptorbindende egenskaber med høj selektivitet og lav affinitet til benzodiazepin type I receptoren, er ansvarlige for Zerenes overordnede egenskaber.

Zerenes virkning er påvist både undersøgelser i søvnlaboratorier, hvor der benyttedes objektive polysomnografiske (PSG) mål for søvnen, og i undersøgelser med ambulante patienter, hvor man brugte patientspørgeskemaer til at vurdere søvnen. I disse undersøgelser blev patienterne diagnosticeret med primær (psykofysiologisk) søvnløshed.

Søvnlatenstiden i undersøgelser af ambulante patienter faldt i op til 4 uger hos ikke-ældre patienter med Zerene 10 mg. Hos ældre patienter faldt søvnlatenstiden ofte signifikant med Zerene 5 mg og faldt konsekvent med Zerene 10 mg sammenlignet med 2-ugers undersøgelser med placebo. Dette fald i søvnlatenstid var signifikant forskelligt fra det, der blev observeret med placebo. Resultater fra 2- og 4-ugers undersøgelser viste, at der ikke udvikledes nogen farmakologisk tolerance med nogen af Zerene-doserne.

I undersøgelser med Zerene, hvor man brugte objektive PSG mål, var Zerene 10 mg overlegen i forhold til placebo til at reducere søvnlatenstiden og øge varigheden af søvnen i løbet af første halvdel af natten. I kontrollerede studier, hvor man målte procenten af søvn i hvert søvnstadium, er Zerene påvist at opretholde søvnstadiene.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Absorption

Zaleplon absorberes hurtigt og næsten fuldstændigt efter oral indgivelse, og de højeste koncentrationer opnås i løbet af ca. en time. Mindst 71% af den oralt indgivne dosis absorberes. Zaleplon gennemgår også præsystemisk metabolisme, resulterende i en absolut biotilgængelighed på ca. 50%.

Distribution

Zaleplon er lipofilt med en distributionsvolumen på ca. $1,4 \pm 0,3$ l/kg efter intravenøs indgivelse. *In vitro* plasmaproteinbinding er ca. 60%, hvilket tyder på kun ringe risiko for interaktion med den aktive substans på grund af proteinbinding.

Metabolisme

Zaleplon omsættes primært ved hjælp af aldehydoxidase og danner 5-oxo-zaleplon. Derudover omdannes zaleplon af CYP3A4 og danner desethylzaleplon, som yderligere omdannes af aldehydoxidase og danner 5-oxo-desethylzaleplon. De oxidative stofskifteprodukter omdannes yderligere ved konjugation via glukuronidation. Alle zaleplons stofskifteprodukter er inaktive i både dyreadfærdsmodeller og *in vitro*-aktivitetsbestemmelser.

Zaleplons plasmakoncentrationer blev forøget lineært med dosis, og zaleplon viste ingen tegn på akkumulering efter indgivelse af op til 30 mg pr. dag. Eliminationshalveringstid for zaleplon er ca. 1 time.

Udskillelse

Zaleplon udskilles i form af inaktive stofskifteprodukter, hovedsageligt i urinen (71%) og afføringen (17%). Syvoghalvtreds procent (57%) af dosen genfindes i urinen i form af 5-oxo-zaleplon og dets glukuronide stofskifteprodukt, og yderligere 9% genfindes som 5-oxodesethylzaleplon og dets glukuronide stofskifteprodukt. Resten af genfindingen i urinen består af mindre stofskifteprodukter. Størstedelen af genfindingen i afføringen består af 5-oxo-zaleplon.

Leverinsufficiens

Zaleplon metaboliseres primært i leveren og undergår signifikant præsystemisk metabolisme. Følgelig blev den orale clearance af zaleplon reduceret med 70% og 87% hos henholdsvis kompenserede og dekompeniserede cirrhotiske patienter, medførende markante stigninger i gennemsnitlig C_{max} og AUC (op til fire og syv gange hos henholdsvis kompenserede og dekompeniserede patienter) i forhold til raske individer. Zaleplon dosis bør reduceres hos patienter med mild til moderat leverinsufficiens, og zaleplon anbefales ikke til behandling af patienter med svær leverinsufficiens.

Nyreinsufficiens

Farmakokinetikken efter en enkelt dosis zaleplon blev undersøgt hos patienter med mild (kreatinin clearance 40 til 89 ml/min) og moderat (20 til 39 ml/min) nyreinsufficiens, og hos patienter i dialyse. Hos patienter med moderat insufficiens og patienter i dialyse var der en reduktion på ca. 23% af peak plasmakoncentrationen sammenlignet med raske frivillige. Zaleplon eksponeringen var den samme i

alle grupper. Derfor er dosisjustering ikke nødvendig hos patienter med mild til moderat nyreinsufficiens. Zaleplon er ikke tilstrækkeligt undersøgt hos patienter med alvorlig nyreinsufficiens.

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

Gentagen oral indgivelse af zaleplon til rotter og hunde fremkaldte lever- og binyrevægtstigning; men disse stigninger, som skete ved doser mange gange højere end de maksimale terapeutiske doser, var reversible, var ikke forbundet med degenerative mikroskopiske ændringer i lever- eller binyrer, og virkningen på dyr var i overensstemmelse med andre stoffer som bindes til benzodiazepinreceptorerne. I en 3-måneders undersøgelse af hunde i præpuberteten var der en signifikant reduktion af vægten af både prostata og testikler ved doser mange gange højere end den maksimale terapeutiske dosis. Oral indgivelse af zaleplon til rotter i 104 på hinanden følgende uger i doser op til 20 mg/kg/dag resulterede ikke i tumorgenicitet relateret til stoffet. Oral indgivelse af zaleplon til mus i 65 til 104 på hinanden følgende uger i høje doser (≥ 100 mg/kg/dag) fremkaldte en statistisk signifikant stigning i benigne men ikke maligne levertumorer. Stigningen i forekomsten af benigne levertumorer hos mus var sandsynligvis et tilpasningsforhold.

Generelt tyder resultaterne af prækliniske undersøgelser ikke på nogen signifikant fare for sikkerheden ved brug af Zerene i de anbefalede doser for mennesker.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Kapselindhold
MikrokrySTALLinsk cellulose,
prægelatineret stivelse,
siliciumdioxid,
natriumlaurylsulfat,
magnesiumstearat,
laktose monohydrat,
indigo karminrød (E132),
titandioxid (E171).

Kapselskal:
gelatine,
titandioxid (E171),
natriumlaurylsulfat,
siliciumdioxid.

Trykfarverne på kapslen indeholder følgende (lyserød farve SW-1105):
shellack,
titandioxid (E171),
ammoniumhydroxid,
rød jernoxid (E172),
gul jernoxid (E172).

6.2 Uforlideligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

3 år

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30°C.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

PVC/PVDC aluminium blisterpakninger med 7, 10 og 14 kapsler. Ikke alle pakningsstørrelser markedsføres nødvendigvis.

6.6 Regler for destruktion og anden håndtering

Ingen særlige forholdsregler.

Zerene er fremstillet således, at hvis kapslens indhold opløses i væske, vil væsken skifte farve og blive uklar

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

8. NUMMER I EU-REGISTRET FOR LÆGEMIDLER

EU/1/99/099/004-006

9. DATO FOR FØRSTE TILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første tilladelse: 12. marts 1999
Dato for seneste fornyelse: 12. marts 2009

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere information om dette lægemiddel er tilgængelig på Det Europæiske Lægemiddelagenturs (EMAAs) hjemmeside <http://www.emea.europa.eu/>.

BILAG II

- A. FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHEN GIVELSE**
- B. BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Lægemidlet er ikke længere autoriseret til salg

A. FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på fremstilleren ansvarlig for batchfrigivelse

MEDA Manufacturing GmbH
Neurather Ring 1
51063 Köln
Tyskland

B. BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

- **BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER PÅLAGT INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN VEDRØRENDE UDLEVERING OG BRUG**

Lægemidlet er receptpligtigt.

- **BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL EN SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**

Ikke relevant

Lægemidlet er ikke længere autoriseret til salg

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

Lægemidlet er ikke længere autoriseret til salg

A. ETIKETTERING

Lægemidlet er ikke længere autoriseret til salg

**OPLYSNINGER DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE
ZERENE 5 MG – PAKNINGSSTØRELSE 7, 10 OG 14 KAPSLER**

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Zerene 5 mg, hårde kapsler
zaleplon

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver kapsel indeholder 5 mg zaleplon

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder også: lactosemonohydrat
Se indlægsseddel for mere information

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLDSMÆNGDE (PAKNINGSSTØRRELSE)

7 hårde kapsler
10 hårde kapsler
14 hårde kapsler

5. ANVENDELSESMÅDE OG INDGIVELSESVej(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Til oral indtagelse

**6. ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR
BØRN**

Opbevares utilgængeligt og ude af syne for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

Anv. før::

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30°C

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF
UBRUGTE LÆGEMIDLER ELLER AFFALD FRA SÅDANNE**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/99/099/001 – 7 kapsler
EU/1/99/099/002 – 10 kapsler
EU/1/99/099/003 – 14 kapsler

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot no:

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Receptpligtigt lægemiddel

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRATLE-SKRIFT

Zerene 5 mg

MINDSTEKRAV TIL OPLYSNINGER PÅ BLISTERKORT ELLER BLISTERSTRIPS ZERENE 5 MG KAPSLER

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Zerene 5 mg, hårde kapsler
zaleplon

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN
--

Meda AB

3. UDLØBSDATO

Anv. før:

4. BATCHNUMMER

Lot no:

5. ANDET

Lægemidlet er ikke længere autoriseret til salg

OPLYSNINGER DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE
ZERENE 10 MG KAPSLER – PAKNINGSSTØRRELSE 7, 10 OG 14 KAPSLER

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Zerene 10 mg, hårde kapsler
Zaleplon

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver kapsel indeholder 10 mg zaleplon

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder også: lactosemonohydrat
Se indlægsseddel for mere information

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLDSMÆNGDE (PAKNINGSSTØRRELSE)

7 hårde kapsler
10 hårde kapsler
14 hårde kapsler

5. ANVENDELSESMÅDE OG INDGIVELSESVej(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Til oral indtagelse

6. ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN

Opbevares utilgængeligt og ude af syne for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

Anv. før::

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30°C

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF
UBRUGTE LÆGEMIDLER ELLER AFFALD FRA SÅDANNE**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/99/099/004 – 7 kapsler
EU/1/99/099/005 – 10 kapsler
EU/1/99/099/006 – 14 kapsler

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot no:

14. GENEREL KLASSEFIKATION FOR UDLEVERING

Receptpligtigt lægemiddel

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT

Zerene 10 mg

MINDSTEKRAV TIL OPLYSNINGER PÅ BLISTERKORT OG BLISTERSTRIPS ZERENE 10 MG KAPSLER

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Zerene 10 mg, hårde kapsler
zaleplon

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN
--

Meda AB

3. UDLØBSDATO

Anv. før:

4. BATCHNUMMER

Lot no:

5 ANDET

Lægemidlet er ikke længere autoriseret til salg

B. INDLÆGSSEDDEL

Lægemidlet er ikke længere autoriseret til salg

INDLÆGSSEDDEL

Zerene 5 mg, hårde kapsler
(zaleplon)

Læs denne indlægsseddel grundigt inden De begynder at tage medicinen

- Gem indlægssedden. De kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller på apoteket, hvis der er mere, De vil vide.
- Lægen har ordineret Zerene til Dem personligt. Lad derfor være med at give det til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som De har.
- Tal med lægen eller apoteket, hvis en bivirkning bliver værre, eller De får bivirkninger, som ikke er nævnt her.

Oversigt over indlægssedlen:

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal De vide, før De begynder at tage Zerene
3. Sådan skal De tage Zerene
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Yderligere oplysninger

1. VIRKNING OG ANVENDELSE

Zerene tilhører en gruppe stoffer, som kaldes benzodiazepin-lignende lægemidler, som består af produkter med narkotiske virkninger.

Zerene kan hjælpe Dem til at sove. Søvnproblemer varer sædvanligvis ikke længe, og de fleste mennesker behøver kun en kortvarig behandling. Behandlingens længde varierer normalt fra et par dage til to uger, med et maksimum på 4 uger. Hvis De stadig har problemer med at sove, efter at De har indtaget alle kapsler, skal De kontakte lægen igen.

2. DET SKAL DE VIDE FØR DE BEGYNDER AT TAGE ZERENE

Lægen kan have foreskrevet anden anvendelse eller dosering end angivet i denne information. Følg altid lægens anvisninger og oplysningerne på doseringsetiketten.

Tag ikke Zerene:

- Hvis De er overfølsom (allergisk) over for zaleplon eller nogle af de andre indholdsstoffer i Zerene
- Hvis De lider af søvnapnøsyndrom (under søvn holder op med at trække vejret i korte perioder)
- Hvis De har alvorlig nyre- eller leverproblemer
- Hvis De har myasthenia gravis (meget svage eller trætte muskler)
- Hvis De har alvorlige vejrtræknings- eller brystproblemer

Hvis De på nogen måde er i tvivl, om De lider af ovennævnte tilstande, skal De spørge Deres læge. Børn under 18 år må ikke tage Zerene.

Vær ekstra forsigtig med at tage Zerene:

- Drik aldrig alkohol mens De bliver behandlet med Zerene. Alkohol kan forøge de uønskede bivirkninger ved al medicin, som tages som hjælp til at sove.
- Bruges med yderste forsigtighed, hvis De nogensinde har været afhængig af medicin eller alkohol.

- Hvis De tager nogen form for sovemedicin, inkl. Zerene, er der en risiko for, at De bliver afhængig af medicinen. Hvis der er udviklet fysisk afhængig, vil et pludselig ophør med behandlingen medføre abstinenssymptomer. Dette kan være hovedpine, muskelsmerter, ekstrem angst, spænding, rastløshed, forvirring og irritabilitet.
- Brug ikke Zerene eller anden sovemedicin længere end Deres læge har sagt.
- Tag ikke 2 doser Zerene inden for samme aften.
- Hvis Deres søvnløshed fortsætter eller forværres efter kort behandlingsvarighed med Zerene skal De kontakte Deres læge.
- Der er risiko for at opleve en bestemt type midlertidigt hukommelsestab (amnesi) og manglende koordinationsevne ved indtagelse af sovemedicin. Dette kan normalt undgås, hvis De ikke er aktiv i mindst 4 timer efter indtagelse af Zerene.
- Der er en risiko for, at De vil gå i søvne, herunder også at De spiser eller kører bil, mens De ikke er helt vågen, og ikke bagefter har nogen erindring om det. Hvis De oplever dette, skal De straks kontakte Deres læge.
- Reaktionen som rastløshed, ophidselse, irritabilitet, aggressivitet, unormal tænkning, vrangforestillinger, raserianfald, mareridt, uvirkeligheds- eller fremmedfølelse, hallucinationer, tvangstanker (psykoser), upassende adfærd, udadvendthed som ikke synes at passe til personen og andre uønskede adfærdsmæssige reaktioner kan forekomme ved brug af søvnfremkaldende medicin inklusiv Zerene. Disse reaktioner kan være forårsaget af det aktive stof, opstået spontant eller som følge af fysisk eller psykisk lidelse. Det er mere sandsynligt, at disse reaktioner vil forekomme hos ældre mennesker. Hvis De oplever en af disse reaktioner, skal De straks kontakte Deres læge.
- Der er set sjældne tilfælde af allergiske reaktioner. En allergisk reaktion kan omfatte udslæt, kløe, åndedrætsbesvær eller hævelser i ansigt, læber, hals eller tunge, eller kvalme og opkastning. Hvis De oplever noget af dette, skal De straks kontakte Deres læge.

Brug af anden medicin:

Tag ikke nogen anden medicin uden først at spørge lægen eller på apoteket. Dette gælder også medicin, som kan købes uden recept. Nogle af disse kan forårsage døsighed og bør ikke tages samtidig med Zerene.

Hvis Zerene tages sammen med anden medicin, som påvirker hjernen, kan denne kombination få Dem til føle Dem mere døsigt end ellers. Vær opmærksom på, at en sådan kombination kan få Dem til at føle Dem døsigt næste dag. Denne type medicin omfatter: midler som bruges i behandlingen af mentale lidelser (antipsykotika, hypnotika, angstdæmpende og beroligende midler, antidepressiva), lægemidler til smertestillende behandling (narkotiske smertestillende midler), lægemidler til behandling af kramper/krampeanfald (antiepileptisk medicin), bedøvende midler og lægemidler til behandling af allergi (beroligende antihistaminer).

De skal informere Deres læge eller apoteker, hvis De tager cimetidin (en mavemedicin) eller erythromycin (et antibiotikum).

Brug af Zerene sammen med mad og drikkevarer:

Det anbefales, at De ikke tager Zerene sammen med eller umiddelbart efter et stort måltid, da den kan virke langsommere. Kapslen sluges sammen med et lille glas vand. Drik aldrig alkohol mens De er i behandling med Zerene (se "Vær særlig forsigtig med at anvende Zerene").

Graviditet og amning

Fortæl Deres læge, hvis De er eller agter at blive gravid. Zerene bør ikke tages i disse situationer, fordi der ikke er tilstrækkelige kliniske data til rådighed til at bedømme sikkerheden ved Zerene under graviditet.

Fortæl Deres læge, hvis De ammer. Zerene bør ikke tages i disse situationer, fordi der ikke er tilstrækkelige kliniske data til rådighed til at bedømme sikkerheden ved Zerene under amning.

Trafik- og arbejdssikkerhed:

Zerene kan gøre dig døsigt, give dig koncentrationsbesvær eller svække din hukommelse eller dine muskler. Dette kan forværres, hvis du har sovet mindre end 7-8 timer, efter du har taget medicinen. Hvis du er påvirket, skal du ikke føre motorkøretøjer eller betjene maskiner.

Vigtig information om nogle af de øvrige indholdsstoffer i Zerene

Hvis Deres læge har fortalt, at De ikke kan tåle visse sukkerstoffer, skal De kontakte lægen, før De tager denne medicin.

3. SÅDAN SKAL DE TAGE ZERENE

Tag altid Zerene nøjagtigt efter lægens anvisning. Er De i tvivl, så spørg lægen eller på apoteket.

Den sædvanlige dosis for voksne er 10 mg lige før De går i seng, eller efter at De er gået i seng og har besvær med at falde i søvn. De må ikke tage endnu en dosis samme nat.

Der er forskellige doser for mennesker, der er 65 år eller ældre, og dem der har milde til moderate leverproblemer:

65 år eller ældre: tag en 5 mg kapsel

Milde til moderate leverproblemer: tag en 5 mg kapsel

Zerene er fremstillet således, at hvis indholdet af kapslen opløses i væske, vil væsken skifte farve og blive uklar

Hvis De har taget for meget Zerene

Kontakt lægen skadestuen eller apoteket, hvis De har taget flere Zerene, end det der står her, eller flere end lægen har foreskrevet, og De føler Dem utilpas. Tag æsken med. Gå ikke du og søg lægehjælp uden en ledsager.

Hvis De har taget en overdosis, kan De blive meget døsigt meget hurtigt. Ved høje doser kan det sandsynligvis føre til koma.

Hvis De glemmer at tage Zerene:

Bliv ikke bekymret, bare tag næste kapsel på sædvanlig tid og fortsæt som hidtil. Lad være med at tage de doser, som De har glemt.

Hvis De holder op med at tage Zerene:

Kontakt lægen, hvis De ønsker at holde pause eller stoppe behandlingen med Zerene.

Når behandlingen stoppes, kan Deres oprindelige søvnløshed vende tilbage, og De kan opleve symptomer som f.eks. humørsvingninger, angst og søvnløshed. Hvis De lider af disse symptomer, kan De spørge lægen til råds.

Spørg Deres læge eller apotek, hvis De har yderligere spørgsmål.

4. BIVIRKNINGER

Zerene kan som al anden medicin give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger. Tal med lægen hurtigst muligt, hvis De får en af følgende bivirkninger eller andre ændringer i dit helbred.

Frekvensen af bivirkninger som er angivet nedenfor inddeles i følgende kategorier:

Meget almindelige bivirkninger (det sker hos flere end 1 ud af 10 patienter)

Almindelige bivirkninger (det sker hos mellem 1 og 10 ud af 100 patienter)

Ikke almindelige bivirkninger (det sker hos mellem 1 og 10 ud af 1.000 patienter)

Sjældne bivirkninger (det sker hos mellem 1 og 10 ud af 10.000 patienter)

Meget sjældne bivirkninger (det sker hos færre end 1 ud af 10.000 patienter)

Bivirkninger, hvor hyppigheden ikke er kendt

Bivirkninger der almindeligvis kan forekomme: døsighed, hukommelsesbesvær, fornemmelser som snurren, f.eks. i arme og ben (paræstesi), smertefuld menstruation.

Ikke almindelige bivirkninger inkluderer: svimmelhed, svaghed, nedsat koordination af bevægelser, vaklen og/eller fald (ataksi), nedsat koncentration, sløvhed, hvileløshed, depression, ophidselse, irritabilitet, forvirring, unormal tænkning og opførsel (udadvendthed som ikke synes at passe til personen, nedsat hæmning, aggressivitet, raseri, vrangforestillinger, depersonalisation, psykose), mareridt, hallucinationer, dobbeltsyn eller andre synsproblemer, øget følsomhed over for støj (hyperakusis), lugtforstyrrelser (parosmi), taleforstyrrelser, inkl. sløret tale, følelsesløshed, f.eks. i arme og ben (hypæstesi), kvalme, nedsat appetit, øget lysoverfølsomhed (sollys, UV-lys), utilpashed (malaise).

I meget sjældne tilfælde er rapporteret om allergiske reaktioner, nogle alvorlige, nogle gange med besvær med at trække vejret, hvilket kan kræve øjetikkelig lægelig behandling. En allergisk reaktion kan også omfatte udslæt, kløe eller hævelser i ansigt, læber, hals eller tunge.

Der er rapporteret om forhøjede transaminaser (en gruppe leverenzymmer, som findes naturligt i blodet), hvilket kan være tegn på leverproblemer.

Tal med lægen eller apoteket, hvis en bivirkning er generende eller bliver værre eller De får bivirkninger, som ikke er nævnt her.

Bivirkninger, som ikke er nævnt her, bør indberettes til Lægemiddelstyrelsen, så viden om bivirkninger kan blive bedre. De eller Deres pårørende kan selv indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen. De finder skema og vejledning på Lægemiddelstyrelsens netsted www.meldenbivirkning.dk.

5. OPBEVARING

Opbevares utilgængeligt og ude af syne for børn.

Må ikke anvendes efter den udløbsdato, som er angivet på æsken. Udløbsdatoen refererer til den sidste dag i den pågældende måned.

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30°C.

Hvis De har yderligere spørgsmål, bedes De kontakte Deres læge eller apoteket.

Spørg på apoteket, hvordan De skal aflevere medicinrester. Af hensyn til miljøet må De ikke smide medicinrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

6. YDERLIGERE OPLYSNINGER

Zerene indeholder

Det aktive indholdsstof i hver Zerene hårde kapsel er 5 mg zaleplon.

De øvrige indholdsstoffer er mikrokrySTALLinsk cellulose, prægelatineret stivelse, siliciumdioxid, natriumlaurylsulfat, magnesiumstearat, laktose monohydrat, indigo karminrød (E132), titandioxid (E171).

Kapslens skal indeholder: gelatine, titandioxid (E171), rød jernoxid (E172), gul jernoxid (E172), sort jernoxid (E172), natriumlaurylsulfat og siliciumdioxid. Trykfarverne på kapslen indeholder følgende (guldfarve S-13050): schellak, lecithin, simethicone, gul jernoxid (E172).

Udseende og pakningsstørrelser

Zerene 5 mg hårde kapsler, som indeholder et stærkt mørkeblåt pulver, har en lysbrun kapseltop med guldtryk "W" og en hvid kapselunderdel med guldtryk "5 mg". Findes i blisterpakning. Hver pakning indeholder 7, 10 eller 14 hårde kapsler. Ikke alle pakningsstørrelser markedsføres nødvendigvis.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen og fremstiller

Indehaver af markedsføringstilladelsen:
Meda AB
Pipers väg 2A
170 09 Solna
Sverige

Fremstiller:
MEDA Manufacturing GmbH
Neurather Ring 1
51063 Köln
Tyskland

For yderligere oplysninger om dette lægemiddel bedes henvendelse rettet til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen.

België/Belgique/Belgien
MEDA Pharma S.A./N.V.
Chaussée de la Hulpe 166/
Terhulpssteenweg 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/
Terhulpssteenweg 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.
Kodáňská 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 Pawla II/15
PL-00-828 Warszawa
Tel: +48 22 697 7100

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

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

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

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

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

Suomi/Finland
Meda Oy
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 0000

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

Denne indlægsseddel blev senest godkendt den

Yderligere information om dette lægemiddel er tilgængelig på Det Europæiske Lægemiddelagenturs (EMA's) hjemmeside: <http://www.ema.europa.eu/>.

INDLÆGSSEDDEL

Zerene 10 mg, hårde kapsler
(zaleplon)

Læs denne indlægsseddel grundigt inden De begynder at tage medicinen

- Gem indlægssedden. De kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller på apoteket, hvis der er mere, De vil vide.
- Lægen har ordineret Zerene til Dem personligt. Lad derfor være med at give det til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som De har.
- Tal med lægen eller apoteket, hvis en bivirkning bliver værre, eller De får bivirkninger, som ikke er nævnt her.

Oversigt over indlægssedlen:

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal De vide, før De begynder at tage Zerene
3. Sådan skal De tage Zerene
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Yderligere oplysninger

1. VIRKNING OG ANVENDELSE

Zerene tilhører en gruppe stoffer, som kaldes benzodiazepin-lignende lægemidler, som består af produkter med narkotiske virkninger.

Zerene kan hjælpe Dem til at sove. Søvnproblemer varer sædvanligvis ikke længe, og de fleste mennesker behøver kun en kortvarig behandling. Behandlingens længde varierer normalt fra et par dage til to uger, med et maksimum på 4 uger. Hvis De stadig har problemer med at sove, efter at De har indtaget alle kapsler, skal De kontakte lægen igen.

2. DET SKAL DE VIDE FØR DE BEGYNDER AT TAGE ZERENE

Lægen kan have foreskrevet anden anvendelse eller dosering end angivet i denne information. Følg altid lægens anvisninger og oplysningerne på doseringsetiketten.

Tag ikke Zerene:

- Hvis De er overfølsom (allergisk) over for zaleplon eller nogle af de andre indholdsstoffer i Zerene
- Hvis De lider af søvnapnøsyndrom (under søvn holder op med at trække vejret i korte perioder)
- Hvis De har alvorlig nyre- eller leverproblemer
- Hvis De har myasthenia gravis (meget svage eller trætte muskler)
- Hvis De har alvorlige vejrtræknings- eller brystproblemer

Hvis De på nogen måde er i tvivl, om De lider af ovennævnte tilstande, skal De spørge Deres læge. Børn under 18 år må ikke tage Zerene.

Vær ekstra forsigtig med at tage Zerene:

- Drik aldrig alkohol mens De bliver behandlet med Zerene. Alkohol kan forøge de uønskede bivirkninger ved al medicin, som tages som hjælp til at sove.
- Bruges med yderste forsigtighed, hvis De nogensinde har været afhængig af medicin eller alkohol.

- Hvis De tager nogen form for sovemedicin, inkl. Zerene, er der en risiko for, at De bliver afhængig af medicinen. Hvis der er udviklet fysisk afhængig, vil et pludselig ophør med behandlingen medføre abstinenssymptomer. Dette kan være hovedpine, muskelsmerter, ekstrem angst, spænding, rastløshed, forvirring og irritabilitet.
- Brug ikke Zerene eller anden sovemedicin længere end Deres læge har sagt.
- Tag ikke 2 doser Zerene inden for samme aften.
- Hvis Deres søvnløshed fortsætter eller forværres efter kort behandlingsvarighed med Zerene skal De kontakte Deres læge.
- Der er risiko for at opleve en bestemt type midlertidigt hukommelsestab (amnesi) og manglende koordinationsevne ved indtagelse af sovemedicin. Dette kan normalt undgås, hvis De ikke er aktiv i mindst 4 timer efter indtagelse af Zerene.
- Der er en risiko for, at De vil gå i søvne, herunder også at De spiser eller kører bil, mens De ikke er helt vågen, og ikke bagefter har nogen erindring om det. Hvis De oplever dette, skal De straks kontakte Deres læge.
- Reaktionen som rastløshed, ophidselse, irritabilitet, aggressivitet, unormal tænkning, vrangforestillinger, raserianfald, mareridt, uvirkeligheds- eller fremmedfølelse, hallucinationer, tvangstanker (psykoser), upassende adfærd, udadvendthed som ikke synes at passe til personen og andre uønskede adfærdsmæssige reaktioner kan forekomme ved brug af søvnfremkaldende medicin inklusiv Zerene. Disse reaktioner kan være forårsaget af det aktive stof, opstået spontant eller som følge af fysisk eller psykisk lidelse. Det er mere sandsynligt, at disse reaktioner vil forekomme hos ældre mennesker. Hvis De oplever en af disse reaktioner, skal De straks kontakte Deres læge.
- Der er set sjældne tilfælde af allergiske reaktioner. En allergisk reaktion kan omfatte udslæt, kløe, åndedrætsbesvær eller hævelser i ansigt, læber, hals eller tunge, eller kvalme og opkastning. Hvis De oplever noget af dette, skal De straks kontakte Deres læge.

Brug af anden medicin:

Tag ikke nogen anden medicin uden først at spørge lægen eller på apoteket. Dette gælder også medicin, som kan købes uden recept. Nogle af disse kan forårsage døsighed og bør ikke tages samtidig med Zerene.

Hvis Zerene tages sammen med anden medicin, som påvirker hjernen, kan denne kombination få Dem til føle Dem mere døsigt end ellers. Vær opmærksom på, at en sådan kombination kan få Dem til at føle Dem døsigt næste dag. Denne type medicin omfatter: midler som bruges i behandlingen af mentale lidelser (antipsykotika, hypnotika, angstdæmpende og beroligende midler, antidepressiva), lægemidler til smertestillende behandling (narkotiske smertestillende midler), lægemidler til behandling af kramper/krampeanfald (antiepileptisk medicin), bedøvende midler og lægemidler til behandling af allergi (beroligende antihistaminer).

De skal informere Deres læge eller apoteker, hvis De tager cimetidin (en mavemedicin) eller erythromycin (et antibiotikum).

Brug af Zerene sammen med mad og drikkevarer:

Det anbefales, at De ikke tager Zerene sammen med eller umiddelbart efter et stort måltid, da den kan virke langsommere. Kapslen sluges sammen med et lille glas vand. Drik aldrig alkohol mens De er i behandling med Zerene (se "Vær særlig forsigtig med at anvende Zerene").

Graviditet og amning

Fortæl Deres læge, hvis De er eller agter at blive gravid. Zerene bør ikke tages i disse situationer, fordi der ikke er tilstrækkelige kliniske data til rådighed til at bedømme sikkerheden ved Zerene under graviditet.

Fortæl Deres læge, hvis De ammer. Zerene bør ikke tages i disse situationer, fordi der ikke er tilstrækkelige kliniske data til rådighed til at bedømme sikkerheden ved Zerene under amning.

Trafik- og arbejdssikkerhed:

Zerene kan gøre dig døsigt, give dig koncentrationsbesvær eller svække din hukommelse eller dine muskler. Dette kan forværres, hvis du har sovet mindre end 7-8 timer, efter du har taget medicinen. Hvis du er påvirket, skal du ikke føre motorkøretøjer eller betjene maskiner.

Vigtig information om nogle af de øvrige indholdsstoffer i Zerene

Hvis Deres læge har fortalt, at De ikke kan tåle visse sukkerstoffer, skal De kontakte lægen, før De tager denne medicin.

3. SÅDAN SKAL DE TAGE ZERENE

Tag altid Zerene nøjagtigt efter lægens anvisning. Er De i tvivl, så spørg lægen eller på apoteket.

Den sædvanlige dosis for voksne er 10 mg lige før De går i seng, eller efter at De er gået i seng og har besvær med at falde i søvn. De må ikke tage endnu en dosis samme nat.

Der er forskellige doser for mennesker, der er 65 år eller ældre, og dem der har milde til moderate leverproblemer:

65 år eller ældre: tag en 5 mg kapsel

Milde til moderate leverproblemer: tag en 5 mg kapsel

Zerene er fremstillet således, at hvis indholdet af kapslen opløses i væske, vil væsken skifte farve og blive uklar.

Hvis De har taget for meget Zerene

Kontakt lægen skadestuen eller apoteket, hvis De har taget flere Zerene, end det der står her, eller flere end lægen har foreskrevet, og De føler Dem utilpas. Tag æsken med. Gå ikke du og søg lægehjælp uden en ledsager.

Hvis De har taget en overdosis, kan De blive meget døsigt meget hurtigt. Ved høje doser kan det sandsynligvis føre til koma.

Hvis De har glemt at tage Zerene:

Tag aldrig dobbelt dosis, hvis De har glemt at tage en kapsel. Fortsæt blot med den sædvanlige dosis.

Hvis De holder op med at tage Zerene:

Kontakt lægen, hvis De ønsker at holde pause eller stoppe behandlingen med Zerene. Når behandlingen stoppes, kan Deres oprindelige søvnløshed vende tilbage, og De kan opleve symptomer som f.eks. humørsvingninger, angst og søvnløshed. Hvis De lider af disse symptomer, kan De spørge lægen til råds.

Spørg Deres læge eller apotek, hvis De har yderligere spørgsmål.

4. BIVIRKNINGER

Zerene kan som al anden medicin give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger. Tal med lægen hurtigst muligt, hvis De får en af følgende bivirkninger eller andre ændringer i dit helbred.

Frekvensen af bivirkninger som er angivet nedenfor inddeles i følgende kategorier:

Meget almindelige bivirkninger (det sker hos flere end 1 ud af 10 patienter)

Almindelige bivirkninger (det sker hos mellem 1 og 10 ud af 100 patienter)

Ikke almindelige bivirkninger (det sker hos mellem 1 og 10 ud af 1.000 patienter)

Sjældne bivirkninger (det sker hos mellem 1 og 10 ud af 10.000 patienter)

Meget sjældne bivirkninger (det sker hos færre end 1 ud af 10.000 patienter)

Bivirkninger, hvor hyppigheden ikke er kendt

Bivirkninger der almindeligvis kan forekomme: døsighed, hukommelsesbesvær, fornemmelser som snurren, f.eks. i arme og ben (paræstesi), smertefuld menstruation.

Ikke almindelige bivirkninger inkluderer: svimmelhed, svaghed, nedsat koordination af bevægelser, vaklen og/eller fald (ataksi), nedsat koncentration, sløvhed, hvileløshed, depression, ophidselse, irritabilitet, forvirring, unormal tænkning og opførsel (udadvendthed som ikke synes at passe til personen, nedsat hæmning, aggressivitet, raseri, vrangforestillinger, depersonalisation, psykose), mareridt, hallucinationer, dobbeltsyn eller andre synsproblemer, øget følsomhed over for støj (hyperakusis), lugtforstyrrelser (parosmi), taleforstyrrelser, inkl. sløret tale, følelsesløshed, f.eks. i arme og ben (hypæstesi), kvalme, nedsat appetit, øget lysoverfølsomhed (sollys, UV-lys), utilpashed (malaise).

I meget sjældne tilfælde er rapporteret om allergiske reaktioner, nogle alvorlige, nogle gange med besvær med at trække vejret, hvilket kan kræve øjeblikkelig lægelig behandling. En allergisk reaktion kan også omfatte udslæt, kløe eller hævelser i ansigt, læber, hals eller tunge.

Der er rapporteret om forhøjede transaminaser (en gruppe leverenzzymer, som findes naturligt i blodet), hvilket kan være tegn på leverproblemer.

Der er i forbindelse med sovemedicin forekommet tilfælde, hvor patienter er gået i søvne, herunder har spist eller kørt bil, mens de ikke er helt vågne, og ikke bagefter har nogen erindring om hændelsen.

Tal med lægen eller apoteket, hvis en bivirkning er generende eller bliver værre eller De får bivirkninger, som ikke er nævnt her.

Bivirkninger, som ikke er nævnt her, bør indberettes til Lægemiddelstyrelsen, så viden om bivirkninger kan blive bedre. De eller Deres pårørende kan selv indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen. De finder skema og vejledning på Lægemiddelstyrelsens netsted www.meldenbivirkning.dk.

5. OPBEVARING

Opbevares utilgængeligt og ude af syne for børn.

Må ikke anvendes efter den udløbsdato, som er angivet på æsken. Udløbsdatoen refererer til den sidste dag i den pågældende måned.

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30°C.

Hvis De har yderligere spørgsmål, bedes De kontakte Deres læge eller apoteket.

Spørg på apoteket, hvordan De skal aflevere medicinrester. Af hensyn til miljøet må De ikke smide medicinrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

6. YDERLIGERE OPLYSNINGER

Zerene indeholder:

Det aktive indholdsstof i hver Zerene hårde kapsel er 10 mg zaleplon.

De øvrige indholdsstoffer er mikrokrySTALLinsk cellulose, prægelatineret stivelse, siliciumdioxid, natriumlaurylsulfat, magnesiumstearat, monohydratlaktose, indigo karminrød (E132), titandioxid (E171).

Kapslens skal indeholder: gelatine, titandioxid (E171), natriumlaurylsulfat og siliciumdioxid. Trykfarverne på kapslen indeholder følgende (lyserød farve SW-1105): shellack, titandioxid (E171), ammoniumhydroxid, rød jernoxid (E172), gul jernoxid (E172).

Udseende og pakningsstørrelser

Zerene 10 mg hårde kapsler, som indeholder et stærkt mørkeblåt pulver, har en hvid kapseltop med lysrødt tryk "W" og hvid kapselunderdel med lysrødt tryk "10 mg". Findes i blisterpakning. Hver pakning indeholder 7, 10 eller 14 hårde kapsler. Ikke alle pakningsstørrelser markedsføres nødvendigvis.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen og fremstiller

Indehaver af markedsføringstilladelsen:
Meda AB
Pipers väg 2A
170 09 Solna
Sverige

Fremstiller:
MEDA Manufacturing GmbH
Neurather Ring 1
51063 Köln
Tyskland

For yderligere oplysninger om dette lægemiddel bedes henvendelse rettet til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen.

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

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

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

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

Česká republika
MEDA Pharma s.r.o.
Kodáňská 1441/46
CZ 100 10 Praha 10

Malta
Vivian Corporation Ltd.
Sanitas Building, Tower Street
Msida MSD 1824

Tel: +420 234 064 203

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 S.A.S
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.

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 Pawla II/15
PL-00-828 Warszawa
Tel: +48 22 697 7100

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

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

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

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

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

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

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

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

Denne indlægsseddel blev senest godkendt den

Yderligere information om dette lægemiddel er tilgængelig på Det Europæiske Lægemiddelagenturs (EMA's) hjemmeside: <http://www.emea.europa.eu/>.