

ANNEXE I
RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

Ce médicament n'est plus autorisé

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Zerene 5 mg, gélules

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque gélule contient 5 mg de zaleplon.
Excipient : Lactose monohydraté 54 mg
Pour tous les excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Gélule.
Gélules opaques, de couleur blanche et brun clair avec un filet doré, « W » et le dosage « 5 mg ».

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Zerene est indiqué dans le traitement des patients souffrant d'insomnie ayant des difficultés d'endormissement. Zerene est indiqué seulement dans les cas sévères, invalidants ou à l'origine d'une souffrance majeure.

4.2 Posologie et mode d'administration

Chez l'adulte, la dose recommandée est de 10 mg.

Le traitement doit être aussi court que possible et d'une durée maximale de deux semaines.

Zerene peut être pris immédiatement avant le coucher, ou après le coucher lorsque le patient a des difficultés à s'endormir. L'administration après un repas entraînant un délai d'environ 2 heures pour atteindre la concentration plasmatique maximale, aucune nourriture ne doit être consommée avec ou peu de temps avant la prise de Zerene.

Pour tout patient, la dose quotidienne totale de Zerene ne doit pas dépasser 10 mg. Il doit être conseillé au patient de ne pas prendre une seconde dose au cours d'une même nuit.

Sujet âgé

Le sujet âgé peut s'avérer sensible aux effets des hypnotiques ; par conséquent, la dose de Zerene recommandée est de 5 mg.

Enfant :

Zerene est contre indiqué chez l'enfant. (voir rubrique 4.3)

Insuffisance hépatique :

La clairance étant réduite, la dose de Zerene à administrer aux patients présentant une insuffisance hépatique légère à modérée est de 5 mg. En cas d'insuffisance hépatique sévère voir rubrique 4.3.

Insuffisance rénale

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère à modérée, car le profil pharmacocinétique de Zerene n'est pas modifié chez ces patients. Zerene est contre-indiqué en cas d'insuffisance rénale sévère.(voir rubrique 4.3.).

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité au principe actif ou à l'un des excipients
Insuffisance hépatique sévère
Insuffisance rénale sévère.
Syndrome d'apnée du sommeil
Myasthénie
Insuffisance respiratoire sévère
Enfants (âgés de moins de 18 ans)

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Des cas de comportement automatique complexe comme la « conduite automatique » (c'est-à-dire le fait de conduire sans être complètement éveillé après la prise d'un hypno-sédatif, avec amnésie de l'épisode) ont été rapportés chez des patients prenant des hypnotiques - sédatifs. Ces événements peuvent survenir chez des personnes n'ayant jamais pris d'hypnotiques - sédatifs auparavant ainsi que chez les personnes ayant l'habitude d'en prendre. Bien que des comportements comme la conduite automatique puissent survenir avec un hypnotique - sédatif seul à doses thérapeutiques, l'utilisation d'alcool et d'autres déprimeurs du Système Nerveux Central (SNC) en même temps qu'un hypnotique - sédatif semble accroître le risque de survenue de ces comportements, tout comme la prise de dose excédant la dose maximale recommandée. En raison du risque pour le patient et la communauté, l'arrêt de la zaleplone, est recommandé chez les patients décrivant un épisode de « conduite automatique ». D'autres cas de comportements automatiques complexes (p. ex., préparer le repas et s'alimenter, appeler au téléphone ou avoir des relations sexuelles), ont été décrits chez des patients qui ne sont pas complètement éveillés après la prise d'un hypnotique - sédatif. Comme pour la conduite automatique, les patients ne se souviennent habituellement pas de ces événements.

Des réactions anaphylactiques/anaphylactoïdes graves ont été décrites avec l'utilisation d'hypnotiques - sédatifs dont la zaleplone. Des cas d'œdème de Quincke touchant la langue, la glotte ou le larynx ont été décrits chez des patients après la première prise ou lors des prises suivantes d'hypnotiques - sédatifs, dont la zaleplone. Certains patients prenant des hypnotiques - sédatifs ont présenté des symptômes supplémentaires comme une dyspnée, un laryngospasme ou des nausées et vomissements. Certains patients ont nécessité un traitement médical aux urgences. Si l'œdème de Quincke touche la langue, la glotte ou le larynx, il peut se produire une obstruction des voies aériennes pouvant être fatale. En cas de survenue d'un œdème de Quincke après le traitement par la zaleplone, la même substance active ne doit pas être réadministrée au patient.

L'insomnie peut constituer un trouble physique ou psychiatrique sous-jacent. Une réévaluation du patient peut être nécessaire en cas d'insomnie persistante ou s'aggravant après une courte cure de traitement par la zaleplon.

Zaleplon ayant une demi-vie plasmatique courte, un autre traitement devra être envisagé dans les cas de réveil matinal précoce.

Il doit être conseillé au patient de ne pas prendre une seconde dose au cours d'une même nuit.

L'administration concomitante de Zeren et de médicaments connus pour interagir avec le CYP3A4 peut faire varier les taux plasmatiques de zaleplon (voir rubrique 4.5).

Tolérance

Une certaine diminution d'efficacité des effets hypnotiques des benzodiazépines à courte durée d'action et des produits similaires aux benzodiazépines peut apparaître après une utilisation répétée sur quelques semaines.

Dépendance

L'utilisation des benzodiazépines et des produits similaires aux benzodiazépines peut entraîner une dépendance physique et psychique. Le risque de dépendance augmente avec la dose et la durée du traitement. Ce risque de dépendance est plus grand chez les patients ayant des antécédents d'alcoolisme ou de dépendance aux médicaments. Quand une dépendance physique est établie, l'arrêt brutal du traitement sera suivi de symptômes de sevrage. Ceux-ci peuvent consister en des céphalées, des douleurs musculaires, une anxiété importante, une tension, une nervosité, une confusion et une irritabilité. Les symptômes suivants peuvent apparaître dans les cas sévères : irréalité, dépersonnalisation, hyperacousie, paresthésies des extrémités, hypersensibilité à la lumière, au bruit et au contact physique, hallucinations ou convulsions. Une dépendance associée au zaleplon, a été rapportée après la mise sur le marché, principalement en association avec d'autres psychotropes.

Insomnie et anxiété de rebond

Un syndrome transitoire avec réapparition exacerbée des symptômes ayant motivé le traitement par une benzodiazépine ou un produit similaire aux benzodiazépines, peut survenir à l'arrêt du traitement. Il peut s'accompagner d'autres réactions, telles que des modifications de l'humeur, une anxiété ou des troubles du sommeil et une nervosité.

Durée du traitement

La durée du traitement doit être aussi courte que possible (voir rubrique 4.2) et ne doit pas dépasser deux semaines. La prolongation du traitement au-delà de cette période ne pourra se faire qu'après réévaluation clinique du patient.

Il peut être utile d'informer le patient, au moment de la mise en route du traitement, que celui-ci sera de durée limitée. Il est important que le patient soit au courant de la possibilité de phénomènes de rebond, de façon à minimiser son anxiété en cas de survenue de tels symptômes à l'arrêt du traitement.

Troubles de la mémoire et psychomoteurs

Les benzodiazépines et les produits apparentés aux benzodiazépines peuvent induire une amnésie antérograde et des dysfonctionnements psychomoteurs. Ces troubles surviennent plus fréquemment au cours des quelques heures qui suivent l'ingestion du produit. Pour réduire ce risque, le patient doit éviter toute activité requérant une bonne coordination psychomotrice pendant au moins 4 heures après la prise de Zeren (voir rubrique 4.1).

Réactions psychiatriques et "paradoxales"

Des réactions de type nervosité, agitation, irritabilité, diminution de l'inhibition, agressivité, troubles de la pensée, illusions, cécité, cauchemars, dépersonnalisation, hallucinations, psychose, troubles du comportement, extraversion inhabituelle, et d'autres effets comportementaux, sont connus pour être associés à l'utilisation des benzodiazépines et apparentés. Ces effets peuvent être induits par la substance active, apparaître spontanément ou résulter d'un trouble psychiatrique ou physique sous-jacent. Ces réactions sont plus susceptibles de survenir chez le sujet âgé. En cas de survenue de telles réactions, le traitement doit être arrêté. Tout signe ou symptôme comportemental nouveau nécessite une évaluation soigneuse et immédiate.

Groupes particuliers de patients

Alcoolisme et dépendance aux médicaments

Les benzodiazépines et les produits similaires aux benzodiazépines doivent être utilisés avec la plus grande prudence chez les patients ayant des antécédents d'alcoolisme ou de dépendance aux médicaments.

Insuffisance hépatique

Les benzodiazépines et les produits similaires aux benzodiazépines ne sont pas indiqués pour traiter les patients présentant une insuffisance hépatique sévère, car ils peuvent provoquer une encéphalopathie (voir rubrique 4.2). Chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère à modérée, la

biodisponibilité du zaleplon est augmentée en raison d'une réduction de la clairance, et la posologie doit donc être modifiée chez de tels patients.

Insuffisance rénale

Zerene n'est pas indiqué pour le traitement de patients présentant une insuffisance rénale sévère, car il n'a pas été étudié de façon adéquate dans cette population.

Chez les patients présentant une insuffisance rénale légère à modérée, le profil pharmacocinétique du zaleplon n'est pas significativement différent de celui qui est observé chez le volontaire sain. Par conséquent, il n'est pas nécessaire d'ajuster la posologie chez ces patients.

Insuffisance respiratoire

Des précautions sont nécessaires lors d'une prescription de médicaments sédatifs à des patients en insuffisance respiratoire chronique.

Psychose

Les benzodiazépines et les produits similaires aux benzodiazépines ne sont pas recommandés en première intention dans le traitement des psychoses.

Dépression

Les benzodiazépines et les produits similaires aux benzodiazépines ne doivent pas être utilisés seuls pour traiter une dépression ou une anxiété associée à une dépression (ces patients pouvant faire une tentative de suicide). En outre, en raison du risque accru de surdosage intentionnel chez les patients souffrant de dépression en général, la quantité de tout médicament, y compris de zaleplon, prescrite chez ces patients, doit être limitée au minimum nécessaire.

Zerene contient du lactose. Les patients souffrant d'une intolérance héréditaire rare au galactose, d'un déficit en lactase de Lapp ou d'un syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose ne doivent pas prendre ce médicament.

4.5 Interaction avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction

La prise simultanée d'alcool n'est pas recommandée. L'effet sédatif peut être majoré lorsque le produit est utilisé en association avec l'alcool. Cela affecte la capacité à conduire un véhicule ou à utiliser des machines. (voir rubrique 4.7)

L'association avec d'autres produits agissant sur le système nerveux central doit être prise en compte. Une majoration de la sédation centrale peut survenir en cas de prise simultanée d'antipsychotiques (neuroleptiques), d'hypnotiques, d'anxiolytiques/sédatifs, d'agents antidépresseurs, d'analgésiques morphiniques, d'anticonvulsivants, d'anesthésiques et d'antihistaminiques sédatifs.

L'administration concomitante d'une dose unique de zaleplon 10 mg et de venlafaxine (à libération prolongée) 75 mg ou 150 mg par jour n'a produit aucune interaction sur la mémoire (rappel immédiat et différé) et sur les performances psychomotrices (test de substitution des chiffres par des symboles). Par ailleurs, aucune interaction pharmacocinétique n'a été mise en évidence entre le zaleplon et la venlafaxine (à libération prolongée).

En cas d'administration simultanée d'analgésiques narcotiques, une accentuation de l'euphorie est possible, conduisant à un renforcement de la dépendance psychologique

L'administration simultanée de cimétidine (un inhibiteur modéré non spécifique de plusieurs enzymes hépatiques incluant à la fois l'aldéhyde oxydase et le CYP3A4) et de zaleplon a entraîné une majoration de 85% des taux plasmatiques de zaleplon. En effet, la cimétidine inhibe à la fois l'aldéhyde oxydase et le CYP3A4, enzymes primaires et secondaires responsables du métabolisme du zaleplon. En conséquence, la prudence est recommandée en cas d'administration concomitante de cimétidine et de Zerene.

L'administration concomitante de Zerene avec une dose unique de 800 mg d'érythromycine, puissant inhibiteur sélectif du cytochrome P3A4 provoque une augmentation de 34% des concentrations plasmatiques de zaleplon. Il ne semble pas nécessaire d'adapter la posologie usuelle de Zerene, mais les patients devront être avertis de la majoration possible de l'effet sédatif.

A l'opposé, l'administration concomitante de rifampicine, un inducteur puissant de plusieurs enzymes hépatiques dont le CYP3A4 conduirait à une diminution par quatre du taux plasmatique de zaleplon. L'administration concomitante de Zerene et des inducteurs du CYP3A4 comme la rifampicine, la carbamazépine et le phénobarbital peut conduire à une diminution de l'efficacité de zaleplon.

Zerene n'a pas affecté les profils pharmacocinétique et pharmacodynamique de la digoxine et de la warfarine, deux produits à faible index thérapeutique. En outre, l'ibuprofène, à titre d'exemple de produit modifiant l'élimination rénale, n'a présenté aucune interaction avec Zerene.

4.6 Grossesse et allaitement

Bien que les études animales n'aient mis en évidence aucun effet tératogène ou embryotoxique, les données cliniques disponibles sur Zerene sont insuffisantes pour évaluer l'innocuité de ce médicament au cours de la grossesse et de l'allaitement. L'utilisation de Zerene n'est pas recommandée au cours de la grossesse. En cas de prescription de ce produit à une femme en âge de procréer, celle-ci doit être avertie qu'elle doit contacter son médecin pour arrêter ce médicament si elle souhaite ou suspecte une grossesse.

Si, pour des raisons médicales impérieuses, le médicament est administré en fin de grossesse ou à forte dose pendant l'accouchement, des effets sur le nouveau-né sont prévisibles, tels qu'une hypothermie, une hypotonie et une détresse respiratoire modérée, en raison de l'action pharmacologique du produit.

Les nourrissons dont la mère a régulièrement pris des benzodiazépines ou des produits similaires aux benzodiazépines en fin de grossesse, peuvent avoir développé une dépendance physique et donc encourir un certain risque de présenter des syndromes de sevrage au cours de la période postnatale.

Le zaleplon étant retrouvé dans le lait maternel, Zerene ne doit pas être administré au cours de l'allaitement.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Zerene peut avoir un impact majeur sur la faculté de conduire ou d'utiliser des machines.

Une sédation, une amnésie, des troubles de la concentration, et des troubles de la fonction musculaire sont susceptibles de diminuer l'aptitude à conduire un véhicule ou à utiliser des machines. Si la durée du sommeil est insuffisante, la probabilité d'un trouble de la vigilance peut être accrue (voir rubrique 4.5). La prudence est recommandée aux patients effectuant des tâches qualifiées.

4.8 Effets indésirables

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés sont amnésie, paresthésie, somnolence et dysménorrhées.

Les fréquences sont définies comme suit :

Très fréquent ($\geq 1/10$)

Fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$)

Peu fréquent ($\geq 1/1000$ à $< 1/100$)

Rare ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1000$)

Très rare ($< 1/10\ 000$)

Inconnu (ne peut être estimé à partir des données disponibles)

Dans chaque classe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de sévérité.

Organe/Système
(Fréquence)

Troubles du système nerveux

Fréquents :

Peu fréquents:

Voir ci-dessous à la rubrique Amnésie

Affections oculaires

Peu fréquents

Affections de l'oreille et du labyrinthe

Peu fréquents:

Affections gastro-intestinales

Peu fréquents

Affections de la peau et du tissu sous-cutané :

Peu fréquents

Fréquence inconnue

Troubles du métabolisme et de la nutrition

Peu fréquents

Troubles généraux et anomalies au site d'administration

Peu fréquents

Affections du système immunitaire

Très rare

Affections hépatobiliaires

Fréquence inconnue

Affections des organes de reproduction et du sein

Fréquents

Affections psychiatriques

Peu fréquents

Fréquence inconnue

Voir également ci dessous Dépression et Réactions psychiatriques et « paradoxales ».

Amnésie

Une amnésie antérograde peut survenir aux doses thérapeutiques recommandées, le risque augmentant aux plus fortes doses. Les effets amnésiants peuvent être associés à un trouble du comportement (voir rubrique 4.4).

Dépression

Une dépression préexistante peut être révélée au cours d'un traitement par les benzodiazépines ou les produits similaires aux benzodiazépines.

Réactions psychiatriques et "paradoxaes"

Réactions indésirables

amnésie, paresthésie, somnolence
ataxie/incoordination, vertige, trouble de l'attention, parosmie, difficultés de la parole (dysarthrie, troubles de l'élocution), hypoesthésie

Troubles visuels, diplopie

Hyperacousie

nausées

Réaction de photosensibilisation
Œdème de Quincke

Anorexie

Asthénie, malaise

Réactions anaphylactiques / anaphylactoïdes

Hépatotoxicité (la plupart du temps décrite comme une augmentation des transaminases)

Dysménorrhées

Dépersonnalisation, hallucination, dépression.
Etat confusionnel, apathie, somnambulisme

Des réactions de type de nervosité, agitation, irritabilité, diminution de l'inhibition, agressivité, troubles de la pensée, illusions, colère, cauchemars, dépersonnalisation, hallucinations, psychose, troubles du comportement, extraversion inhabituelle, et d'autres troubles du comportement, sont connus pour être associés à l'utilisation des benzodiazépines et apparentés. Ces réactions sont plus fréquentes chez les personnes âgées.

Dépendance

L'utilisation du produit (même aux doses thérapeutiques) peut entraîner le développement d'une dépendance physique : l'arrêt du traitement peut entraîner des phénomènes de sevrage ou de rebond (voir rubrique 4.4). Une dépendance psychique peut survenir. Des cas d'abus de benzodiazépines et de produits similaires aux benzodiazépines ont été rapportés.

4.9 Surdosage

L'expérience clinique disponible concernant les effets d'un surdosage aigu en Zerene est limitée, et le seuil de surdosage n'a pas été déterminé chez l'homme.

Comme pour les autres benzodiazépines ou les produits similaires aux benzodiazépines, un surdosage ne devrait pas entraîner de risque vital à moins d'être associé à d'autres agents dépresseurs du SNC (y compris l'alcool).

Lors d'une prise en charge d'un surdosage par un médicament quel qu'il soit, la possibilité d'une polyintoxication doit être envisagée.

Après un surdosage en benzodiazépines ou produits similaires aux benzodiazépines pris par voie orale, les vomissements seront induits (dans l'heure qui suit) si le patient est conscient, ou un lavage gastrique avec protection des voies aériennes sera réalisé si le patient est inconscient. S'il n'y a aucun intérêt à vider l'estomac, du charbon activé sera administré afin de réduire l'absorption du produit. Une attention particulière sera portée aux fonctions respiratoires et cardiovasculaires en Unité de Soins Intensifs.

Un surdosage en benzodiazépines ou en produits similaires aux benzodiazépines se manifeste généralement par divers degrés de dépression du système nerveux central, allant de la somnolence au coma. Dans les cas légers, les symptômes comprennent une somnolence, une confusion mentale et une léthargie, et, dans les cas sévères, les symptômes peuvent inclure une ataxie, une hypotonie, une hypotension artérielle, une dépression respiratoire, rarement un coma et très rarement le décès.

Une coloration bleu verte des urines a été rapportée dans des cas de surdosage en zaleplon. Le flumazénil peut être utilisé comme antidote. Des études chez l'animal suggèrent que le flumazénil est un antagoniste du zaleplon et doit être envisagé lors de la prise en charge d'un surdosage en Zerene. Toutefois, on ne dispose d'aucune expérience clinique concernant l'utilisation du flumazénil comme antidote après un surdosage en Zerene.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe Pharmaco-thérapeutique: substances apparentées aux benzodiazépines, Code ATC N05CF03

Le zaleplon est un hypnotique de type pyrazolopyrimidine dont la structure est différente de celle des benzodiazépines et des autres hypnotiques. Le zaleplon se lie sélectivement au récepteur benzodiazépine de type 1.

Le profil pharmacocinétique du zaleplon montre une absorption et une élimination rapides (voir rubrique 5.2). L'association des caractéristiques de liaison sélective à un sous-type de récepteur, avec

une forte sélectivité et une faible affinité au récepteur benzodiazépine de type 1, sont les propriétés responsables de l'ensemble des caractéristiques de Zerene.

L'efficacité de Zerene a été démontrée à la fois dans des études en laboratoire avec des mesures du sommeil polysomnographiques objectives (PSG) et chez des malades ambulatoires avec des questionnaires d'évaluation du sommeil. Dans ces études, le diagnostic d'insomnie (psychophysiologique) primaire avait été posé pour tous les patients.

Le temps d'endormissement dans les études chez des patients ambulatoires a été diminué pendant une période allant jusqu'à 4 semaines chez des sujets non âgés avec du Zerene à 10 mg. Chez les patients âgés, le temps d'endormissement a été souvent diminué de manière significative avec Zerene à 5 mg et a été constamment diminué avec Zerene à 10 mg dans des études sur 2 semaines versus placebo. Cette diminution du temps d'endormissement a été significative par rapport au placebo. Les résultats des études de 2 et de 4 semaines ont montré l'absence de tolérance pharmacologique aux doses de Zerene.

Dans les études avec mesures objectives PSG, Zerene à 10 mg a été supérieur au placebo en diminuant le temps d'endormissement et en augmentant la durée du sommeil pendant la première partie de la nuit. Zerene a montré qu'il préservait les phases du sommeil dans les études contrôlées mesurant le pourcentage du temps de sommeil durant chacune des phases du sommeil.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Le zaleplon est rapidement et quasiment complètement absorbé après administration orale, et les concentrations plasmatiques maximales sont atteintes en 1 heure environ. Au moins 71 % de la dose administrée par voie orale est absorbée. Le zaleplon subissant un métabolisme présystémique, sa biodisponibilité absolue est d'environ 30 %.

Distribution

Le zaleplon est lipophile avec un volume de distribution d'environ $1,4 \pm 0,3$ l/kg après administration intraveineuse. La liaison *in vitro* aux protéines plasmatiques est d'environ 60%, ce qui suggère un faible risque d'interactions médicamenteuses par liaison protéique.

Métabolisme

Le zaleplon est principalement métabolisé par l'aldéhyde oxydase en 5-oxo-zaleplon. Par ailleurs, le zaleplon est métabolisé par le CYP3A4 en déséthylzaleplon, lequel est ensuite métabolisé par l'aldéhyde oxydase en 5-oxo-déséthylzaleplon. Ces métabolites résultant de l'oxydation sont eux-mêmes métabolisés par glucuroconjugaison. Tous les métabolites du zaleplon sont inactifs, tant chez les modèles comportementaux animaux qu'au niveau des tests d'activité *in vitro*.

Les concentrations plasmatiques du zaleplon augmentent de façon linéaire avec la dose, et le zaleplon n'a montré aucun signe d'accumulation après administration d'une dose atteignant 30 mg/jour. La demi-vie d'élimination du zaleplon est d'environ 1 heure.

Élimination

Le zaleplon est éliminé sous la forme de métabolites inactifs, principalement dans les urines (71%) et également dans les fèces (17%). 57% de la dose administrée sont retrouvés dans les urines sous forme de 5-oxo-zaleplon et de son métabolite glucuroconjugué, et 9% supplémentaires sous forme de 5-oxo-déséthylzaleplon et de son métabolite glucuroconjugué. Le reste du produit retrouvé dans les urines consiste en des métabolites mineurs. La majorité des métabolites fécaux consiste en du 5-oxo-zaleplon.

Insuffisance hépatique

Le zaleplon est principalement métabolisé par le foie et subit un métabolisme présystémique important. La clairance orale de le zaleplon a par conséquent été réduite de 70 % et 87 % respectivement chez des patients souffrant de cirrhose hépatique compensée et décompensée, ce qui s'est traduit par des augmentations importantes des valeurs moyennes de la C_{max} et de l'ASC (jusqu'à 4 et 7 fois respectivement chez les patients souffrant de cirrhose hépatique compensée et décompensée) par rapport aux valeurs retrouvées chez les sujets sains. La dose de zaleplon doit être réduite chez les patients souffrant d'insuffisance hépatique légère à modérée et le zaleplon est déconseillée chez les patients insuffisants hépatiques sévères.

Insuffisance rénale

La pharmacocinétique de zaleplon après administration de doses uniques a été étudiée chez des patients souffrant d'insuffisance rénale légère (clairance de la créatinine comprise entre 40 et 89 ml/min) et modérée (20 à 39 ml/min) et chez des patients sous dialyse. Chez les patients en insuffisance rénale modérée et les patients sous dialyse, on a noté une réduction d'environ 23 % de la concentration plasmatique maximale par rapport aux volontaires sains. L'ampleur de l'exposition à zaleplon a été comparable dans tous les groupes. Aucune adaptation de la dose n'est donc nécessaire chez les patients souffrant d'insuffisance rénale légère à modérée. Le zaleplon n'a pas été étudiée de manière adéquate chez les patients ayant une insuffisance rénale sévère.

5.3 Données de sécurité précliniques

L'administration orale répétée de zaleplon au rat et au chien a entraîné une augmentation du poids du foie et des surrénales ; toutefois, ces augmentations de poids sont survenues à des doses correspondant à des multiples élevés de la dose thérapeutique maximale, elles étaient réversibles, n'étaient pas accompagnées de signes histologiques dégénératifs au niveau du foie ou des surrénales, et concordaient avec les effets observés chez l'animal avec d'autres composés se liant aux récepteurs des benzodiazépines. Dans une étude sur 3 mois chez des chiens prépubères, on a observé une réduction significative du poids de la prostate et des testicules à des doses correspondant à des multiples élevés de la dose thérapeutique maximale. L'administration orale de zaleplon à des rats durant 104 semaines consécutives à des doses atteignant 20 mg/kg/jour n'a pas entraîné d'effet cancérogène lié au produit. L'administration orale de zaleplon à des souris durant 65 ou 104 semaines consécutives à des doses élevées (≥ 100 mg/kg/jour) a entraîné une augmentation statistiquement significative des tumeurs hépatiques bénignes mais non malignes. L'incidence accrue de tumeurs hépatiques bénignes chez la souris représente vraisemblablement un événement adaptatif.

Globalement, les résultats des études précliniques ne suggèrent aucun risque significatif lié à la sécurité d'emploi de Zerenne aux doses recommandées chez l'homme.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Enveloppe de la gélule :
Cellulose microcristalline,
amidon prégélatinisé,
dioxyde de silicium,
laurylsulfate de sodium,
stéarate de magnésium,
lactose monohydraté,
indigotine (E132),
dioxyde de titane (E171).

Composants de l'enveloppe de la gélule:

gélatine,
dioxyde de titane (E171),
oxyde de fer rouge (E172),
oxyde de fer jaune (E172),
oxyde de fer noir (E172),
laurylsulfate de sodium,
dioxyde de silicium.

Les encres imprimées sur l'enveloppe contiennent les ingrédients suivants (encre dorée S-13050) :

gomme laque,
lécithine,
siméthicone,
oxyde de fer jaune (E172).

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

3 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

Ne pas conserver au dessus de 30°C.

6.5 Nature et contenu de l'emballage

Plaquettes thermoformées en PVC/PVDC aluminium contenant chacune 7, 10, 14 capsules en blister prédécoupé. Toutes les tailles de conditionnement peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et d'utilisation

Pas d'exigences particulières

Zerene a été formulé de façon à ce qu'en cas de dissolution du contenu de la gélule dans un liquide, ce liquide change de couleur et devienne trouble.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/99/099/001-003

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 12 Mars 1999

Date Du dernier renouvellement : 12 Mars 2009

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Une information détaillée sur ce médicament est disponible sur le site Internet de l'Agence Européenne du Médicament (EMA) <http://www.emea.europa.eu/>.

Ce médicament n'est plus autorisé

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Zerene 10 mg, gélules

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque gélule contient 10 mg de zaleplon.

Excipient : Lactose monohydraté 49 mg

Pour tous les excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Gélule.

Gélules opaques, de couleur blanche avec un filet rose, « W » et le dosage « 10 mg ».

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Zerene est indiqué dans le traitement des patients souffrant d'insomnie ayant des difficultés d'endormissement. Zerene est indiqué seulement dans les cas sévères, invalidants ou à l'origine d'une souffrance majeure.

4.2 Posologie et mode d'administration

Chez l'adulte, la dose recommandée est de 10 mg.

Le traitement doit être aussi court que possible et d'une durée maximale de deux semaines.

Zerene peut être pris immédiatement avant le coucher, ou après le coucher lorsque le patient a des difficultés à s'endormir. L'administration après un repas entraînant un délai d'environ 2 heures pour atteindre la concentration plasmatique maximale, aucune nourriture ne doit être consommée avec ou peu de temps avant la prise de Zerene.

Pour tout patient, la dose quotidienne totale de Zerene ne doit pas dépasser 10 mg. Il doit être conseillé au patient de ne pas prendre une seconde dose au cours d'une même nuit.

Sujet âgé

Le sujet âgé peut s'avérer sensible aux effets des hypnotiques ; par conséquent, la dose de Zerene recommandée est de 5 mg.

Enfant :

Zerene est contre indiqué chez l'enfant. (voir rubrique 4.3)

Insuffisance hépatique :

La clairance étant réduite, la dose de Zerene à administrer aux patients présentant une insuffisance hépatique légère à modérée est de 5 mg. En cas d'insuffisance hépatique sévère voir rubrique 4.3.

Insuffisance rénale :

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère à modérée, car le profil pharmacocinétique de Zerene n'est pas modifié chez ces patients. Zerene est contre-indiqué en cas d'insuffisance rénale sévère (voir rubrique 4.3.).

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité au principe actif ou à l'un des excipients
Insuffisance hépatique sévère
Pour l'insuffisance rénale sévère voir rubrique 4.3.
Insuffisance rénale sévère
Syndrome d'apnée du sommeil
Myasthénie
Insuffisance respiratoire sévère
Enfants (âgés de moins de 18 ans)

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Des cas de comportement automatique complexe comme la « conduite automatique » (c'est-à-dire le fait de conduire sans être complètement éveillé après la prise d'un hypno-sédatif, avec amnésie de l'épisode) ont été rapportés chez des patients prenant des hypnotiques - sédatifs. Ces événements peuvent survenir chez des personnes n'ayant jamais pris d'hypnotiques - sédatifs auparavant ainsi que chez les personnes ayant l'habitude d'en prendre. Bien que des comportements comme la conduite automatique puissent survenir avec un hypnotique - sédatif seul à doses thérapeutiques, l'utilisation d'alcool et d'autres déprimeurs du Système Nerveux Central (SNC) en même temps qu'un hypnotique - sédatif semble accroître le risque de survenue de ces comportements, tout comme la prise de dose excédant la dose maximale recommandée. En raison du risque pour le patient et la communauté, l'arrêt de la zaleplone, est recommandé chez les patients décrivant un épisode de « conduite automatique ». D'autres cas de comportements automatiques complexes (p. ex., préparer le repas et s'alimenter, appeler au téléphone ou avoir des relations sexuelles) ont été décrits chez des patients qui ne sont pas complètement éveillés après la prise d'un hypnotique - sédatif. Comme pour la conduite automatique, les patients ne se souviennent habituellement pas de ces événements.

Des réactions anaphylactiques/anaphylactoïdes graves ont été décrites avec l'utilisation d'hypnotiques - sédatifs dont la zaleplone. Des cas d'œdème de Quincke touchant la langue, la glotte ou le larynx ont été décrits chez des patients après la première prise ou lors des prises suivantes d'hypnotiques - sédatifs, dont la zaleplone. Certains patients prenant des hypnotiques - sédatifs ont présenté des symptômes supplémentaires comme une dyspnée, un laryngospasme ou des nausées et vomissements. Certains patients ont nécessité un traitement médical aux urgences. Si l'œdème de Quincke touche la langue, la glotte ou le larynx, il peut se produire une obstruction des voies aériennes pouvant être fatale. En cas de survenue d'un œdème de Quincke après le traitement par la zaleplone, la substance active ne doit pas être réadministrée au patient.

L'insomnie peut masquer un trouble physique ou psychiatrique sous-jacent. Une réévaluation du patient peut être nécessaire en cas d'insomnie persistante ou s'aggravant après une courte cure de traitement par la zaleplone.

Zaleplone ayant une demi-vie plasmatique courte, un autre traitement devra être envisagé dans les cas de réveil matinal précoce.

Il doit être conseillé au patient de ne pas prendre une seconde dose au cours d'une même nuit.

L'administration concomitante de Zeren et de médicaments connus pour interagir avec le CYP3A4 peut faire varier les taux plasmatiques de zaleplone (voir rubrique 4.5).

Tolérance

Une certaine diminution d'efficacité des effets hypnotiques des benzodiazépines à courte durée d'action et des produits similaires aux benzodiazépines peut apparaître après une utilisation répétée sur quelques semaines.

Dépendance

L'utilisation des benzodiazépines et des produits similaires aux benzodiazépines peut entraîner une dépendance physique et psychique. Le risque de dépendance augmente avec la dose et la durée du traitement. Ce risque de dépendance est plus grand chez les patients ayant des antécédents d'alcoolisme ou de dépendance aux médicaments. Quand une dépendance physique est établie, l'arrêt brutal du traitement sera suivi de symptômes de sevrage. Ceux-ci peuvent consister en des céphalées, des douleurs musculaires, une anxiété importante, une tension, une nervosité, une confusion et une irritabilité. Les symptômes suivants peuvent apparaître dans les cas sévères : irréalité, dépersonnalisation, hyperacousie, paresthésies des extrémités, hypersensibilité à la lumière, au bruit et au contact physique, hallucinations ou convulsions. Une dépendance associée au zaleplon, a été rapportée après la mise sur le marché, principalement en association avec d'autres psychotropes.

Insomnie et anxiété de rebond

Un syndrome transitoire avec réapparition exacerbée des symptômes ayant motivé le traitement par une benzodiazépine ou un produit similaire aux benzodiazépines, peut survenir à l'arrêt du traitement. Il peut s'accompagner d'autres réactions, telles que des modifications de l'humeur, une anxiété ou des troubles du sommeil et une nervosité.

Durée du traitement

La durée du traitement doit être aussi courte que possible (voir rubrique 4.2) et ne doit pas dépasser deux semaines. La prolongation du traitement au-delà de cette période ne pourra se faire qu'après réévaluation clinique du patient.

Il peut être utile d'informer le patient, au moment de la mise en route du traitement, que celui-ci sera de durée limitée. Il est important que le patient soit au courant de la possibilité de phénomènes de rebond, de façon à minimiser son anxiété en cas de survenue de tels symptômes à l'arrêt du traitement.

Troubles de la mémoire et psychomoteurs

Les benzodiazépines et les produits apparentés aux benzodiazépines peuvent induire une amnésie antérograde et des dysfonctionnements psychomoteurs. Ces troubles surviennent plus fréquemment au cours des quelques heures qui suivent l'ingestion du produit. Pour réduire ce risque, le patient doit éviter toute activité requérant une bonne coordination psychomotrice pendant au moins 4 heures après la prise de Zeren (voir rubrique 4.7).

Réactions psychiatriques et "paradoxales"

Des réactions de type nervosité, agitation, irritabilité, diminution de l'inhibition, agressivité, troubles de la pensée, illusions, cécité, cauchemars, dépersonnalisation, hallucinations, psychose, troubles du comportement, extraversion inhabituelle, et d'autres effets comportementaux, sont connus pour être associés à l'utilisation des benzodiazépines et apparentés. Ces effets peuvent être induits par la substance active, apparaître spontanément ou résulter d'un trouble psychiatrique ou physique sous-jacent. Ces réactions sont plus susceptibles de survenir chez le sujet âgé. En cas de survenue de telles réactions, le traitement doit être arrêté. Tout signe ou symptôme comportemental nouveau nécessite une évaluation soigneuse et immédiate.

Groupes particuliers de patients

Alcoolisme et dépendance aux médicaments

Les benzodiazépines et les produits similaires aux benzodiazépines doivent être utilisés avec la plus grande prudence chez les patients ayant des antécédents d'alcoolisme ou de dépendance aux médicaments.

Insuffisance hépatique

Les benzodiazépines et les produits similaires aux benzodiazépines ne sont pas indiqués pour traiter les patients présentant une insuffisance hépatique sévère, car ils peuvent provoquer une encéphalopathie (voir rubrique 4.2). Chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère à modérée, la

biodisponibilité du zaleplon est augmentée en raison d'une réduction de la clairance, et la posologie doit donc être modifiée chez de tels patients.

Insuffisance rénale

Zerene n'est pas indiqué pour le traitement de patients présentant une insuffisance rénale sévère, car il n'a pas été étudié de façon adéquate dans cette population.

Chez les patients présentant une insuffisance rénale légère à modérée, le profil pharmacocinétique du zaleplon n'est pas significativement différent de celui qui est observé chez le volontaire sain. Par conséquent, il n'est pas nécessaire d'ajuster la posologie chez ces patients.

Insuffisance respiratoire

Des précautions sont nécessaires lors d'une prescription de médicaments sédatifs à des patients en insuffisance respiratoire chronique.

Psychose

Les benzodiazépines et les produits similaires aux benzodiazépines ne sont pas recommandés en première intention dans le traitement des psychoses.

Dépression

Les benzodiazépines et les produits similaires aux benzodiazépines ne doivent pas être utilisés seuls pour traiter une dépression ou une anxiété associée à une dépression (ces patients pouvant faire une tentative de suicide). En outre, en raison du risque accru de surdosage intentionnel chez les patients souffrant de dépression en général, la quantité de tout médicament, y compris de zaleplon, prescrite chez ces patients, doit être limitée au minimum nécessaire.

Zerene contient du lactose. Les patients souffrant d'une intolérance héréditaire rare au galactose, d'un déficit en lactase de Lapp ou d'un syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose ne doivent pas prendre ce médicament.

4.5 Interaction avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction

La prise simultanée d'alcool n'est pas recommandée. L'effet sédatif peut être majoré lorsque le produit est utilisé en association avec l'alcool. Cela affecte la capacité à conduire un véhicule ou à utiliser des machines. (voir rubrique 4.7)

L'association avec d'autres produits agissant sur le système nerveux central doit être prise en compte. Une majoration de la sédation centrale peut survenir en cas de prise simultanée d'antipsychotiques (neuroleptiques), d'hypnotiques, d'anxiolytiques/sédatifs, d'agents antidépresseurs, d'analgésiques morphiniques, d'anticonvulsivants, d'anesthésiques et d'antihistaminiques sédatifs.

L'administration concomitante d'une dose unique de zaleplon 10 mg et de venlafaxine (à libération prolongée) 75 mg ou 150 mg par jour n'a produit aucune interaction sur la mémoire (rappel immédiat et différé) et sur les performances psychomotrices (test de substitution des chiffres par des symboles). Par ailleurs, aucune interaction pharmacocinétique n'a été mise en évidence entre le zaleplon et la venlafaxine (à libération prolongée).

En cas d'administration simultanée d'analgésiques narcotiques, une accentuation de l'euphorie est possible, conduisant à un renforcement de la dépendance psychologique

L'administration simultanée de cimétidine (un inhibiteur modéré non spécifique de plusieurs enzymes hépatiques incluant à la fois l'aldéhyde oxydase et le CYP3A4) et de zaleplon a entraîné une majoration de 85% des taux plasmatiques de zaleplon. En effet, la cimétidine inhibe à la fois l'aldéhyde oxydase et le CYP3A4, enzymes primaires et secondaires responsables du métabolisme du zaleplon. En conséquence, la prudence est recommandée en cas d'administration concomitante de cimétidine et de Zerene.

L'administration concomitante de Zerene avec une dose unique de 800 mg d'érythromycine, puissant inhibiteur sélectif du cytochrome P3A4 provoque une augmentation de 34% des concentrations plasmatiques de zaleplon. Il ne semble pas nécessaire d'adapter la posologie usuelle de Zerene, mais les patients devront être avertis de la majoration possible de l'effet sédatif.

A l'opposé, l'administration concomitante de rifampicine, un inducteur puissant de plusieurs enzymes hépatiques dont le CYP3A4 conduirait à une diminution par quatre du taux plasmatique de zaleplon. L'administration concomitante de Zerene et des inducteurs du CYP3A4 comme la rifampicine, la carbamazépine et le phénobarbital peut conduire à une diminution de l'efficacité de zaleplon.

Zerene n'a pas affecté les profils pharmacocinétique et pharmacodynamique de la digoxine et de la warfarine, deux produits à faible index thérapeutique. En outre, l'ibuprofène, à titre d'exemple de produit modifiant l'élimination rénale, n'a présenté aucune interaction avec Zerene.

4.6 Grossesse et allaitement

Bien que les études animales n'aient mis en évidence aucun effet tératogène ou embryotoxique, les données cliniques disponibles sur Zerene sont insuffisantes pour évaluer l'innocuité de ce médicament au cours de la grossesse et de l'allaitement. L'utilisation de Zerene n'est pas recommandée au cours de la grossesse. En cas de prescription de ce produit à une femme en âge de procréer, celle-ci doit être avertie qu'elle doit contacter son médecin pour arrêter ce médicament si elle souhaite ou suspecte une grossesse.

Si, pour des raisons médicales impérieuses, le médicament est administré en fin de grossesse ou à forte dose pendant l'accouchement, des effets sur le nouveau-né sont prévisibles, tels qu'une hypothermie, une hypotonie et une détresse respiratoire modérée, en raison de l'action pharmacologique du produit.

Les nourrissons dont la mère a régulièrement pris des benzodiazépines ou des produits similaires aux benzodiazépines en fin de grossesse, peuvent avoir développé une dépendance physique et donc encourir un certain risque de présenter des syndromes de sevrage au cours de la période postnatale.

Le zaleplon étant retrouvé dans le lait maternel, Zerene ne doit pas être administré au cours de l'allaitement.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Zerene peut avoir un impact majeur sur la faculté de conduire ou d'utiliser des machines.

Une sédation, une amnésie, des troubles de la concentration, et des troubles de la fonction musculaire sont susceptibles de diminuer l'aptitude à conduire un véhicule ou à utiliser des machines. Si la durée du sommeil est insuffisante, la probabilité d'un trouble de la vigilance peut être accrue (voir rubrique 4.5). La prudence est recommandée aux patients effectuant des tâches qualifiées.

4.8 Effets indésirables

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés sont amnésie, paresthésie, somnolence et dysménorrhées.

Les fréquences sont définies comme suit :

Très fréquent ($\geq 1/10$)

Fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$)

Peu fréquent ($\geq 1/1000$ à $< 1/100$)

Rare ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1000$)

Très rare ($< 1/10\ 000$)

Inconnu (ne peut être estimé à partir des données disponibles)

Dans chaque classe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de sévérité.

Organe/Système
(Fréquence)

Troubles du système nerveux Fréquents:
Peu fréquents:

Voir ci-dessous à la rubrique Amnésie

Affections oculaires

Peu fréquents

Affections de l'oreille et du labyrinthe

Peu fréquents

Troubles généraux et anomalies au site d'administration

Peu fréquents

Affections du système immunitaire

Très rare

Affections hépatobiliaires

Fréquence inconnue

Affections des organes de reproduction et du sein

Fréquents

Affections psychiatriques

Peu fréquents

Fréquence inconnue

Réactions indésirables

amnésie, paresthésie, somnolence
ataxie/incoordination, vertige, trouble de l'attention, parosmie, difficultés de la parole (dysarthrie, troubles de l'élocution), hypoesthésie
Troubles visuels, diplopie

Hyperacousie

Asthénie, malaise

Réactions anaphylactiques / anaphylactoïdes

Hépatotoxicité (la plupart du temps décrite comme une augmentation des transaminases)

Dysménorrhées

Dépersonnalisation, hallucination, dépression.
Etat confusionnel, apathie, somnambulisme

Amnésie

Une amnésie antérograde peut survenir aux doses thérapeutiques recommandées, le risque augmentant aux plus fortes doses. Les effets amnésiants peuvent être associés à un trouble du comportement (voir rubrique 4.4).

Dépression

Une dépression préexistante peut être révélée au cours d'un traitement par les benzodiazépines ou les produits similaires aux benzodiazépines.

Réactions psychiatriques et "paradoxaes"

Des réactions de type de nervosité, agitation, irritabilité, diminution de l'inhibition, agressivité, troubles de la pensée, illusions, colère, cauchemars, dépersonnalisation, hallucinations, psychose, troubles du comportement, extraversion inhabituelle, et d'autres réactions comportementales, sont connus pour être associés à l'utilisation des benzodiazépines et apparentés. Ces réactions sont plus fréquentes chez les personnes âgées.

Dépendance

L'utilisation du produit (même aux doses thérapeutiques) peut entraîner le développement d'une dépendance physique : l'arrêt du traitement peut entraîner des phénomènes de sevrage ou de rebond (voir rubrique 4.4). Une dépendance psychique peut survenir. Des cas d'abus de benzodiazépines et de produits similaires aux benzodiazépines ont été rapportés.

4.9 Surdosage

L'expérience clinique disponible concernant les effets d'un surdosage aigu en Zerene est limitée, et le seuil de surdosage n'a pas été déterminé chez l'homme.

Comme pour les autres benzodiazépines ou les produits similaires aux benzodiazépines, un surdosage ne devrait pas entraîner de risque vital à moins d'être associé à d'autres agents déprimeurs du SNC (y compris l'alcool).

Lors d'une prise en charge d'un surdosage par un médicament quel qu'il soit, la possibilité d'une polyintoxication doit être envisagée.

Après un surdosage en benzodiazépines ou produits similaires aux benzodiazépines pris par voie orale, les vomissements seront induits (dans l'heure qui suit) si le patient est conscient, ou un lavage gastrique avec protection des voies aériennes sera réalisé si le patient est inconscient. S'il n'y a aucun intérêt à vider l'estomac, du charbon activé sera administré afin de réduire l'absorption du produit. Une attention particulière sera portée aux fonctions respiratoires et cardiovasculaires en Unité de Soins Intensifs.

Un surdosage en benzodiazépines ou en produits similaires aux benzodiazépines se manifeste généralement par divers degrés de dépression du système nerveux central, allant de la somnolence au coma. Dans les cas légers, les symptômes comprennent une somnolence, une confusion mentale et une léthargie, et, dans les cas sévères, les symptômes peuvent inclure une ataxie, une hypotonie, une hypotension artérielle, une dépression respiratoire, rarement un coma et très rarement le décès.

Une coloration bleu verte des urines a été rapportée dans des cas de surdosage en zaleplon. Le flumazénil peut être utilisé comme antidote. Des études chez l'animal suggèrent que le flumazénil est un antagoniste du zaleplon et doit être envisagé lors de la prise en charge d'un surdosage en Zerene. Toutefois, on ne dispose d'aucune expérience clinique concernant l'utilisation du flumazénil comme antidote après un surdosage en Zerene.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe Pharmaco-thérapeutique: substances apparentées aux benzodiazépines, Code ATC N05CF03

Le zaleplon est un hypnotique de type pyrazolopyrimidine dont la structure est différente de celle des benzodiazépines et des autres hypnotiques. Le zaleplon se lie sélectivement au récepteur benzodiazépine de type 1.

Le profil pharmacocinétique du zaleplon montre une absorption et une élimination rapides (voir rubrique 5.2). L'association des caractéristiques de liaison sélective à un sous-type de récepteur, avec une forte sélectivité et une faible affinité au récepteur benzodiazépine de type 1, sont les propriétés responsables de l'ensemble des caractéristiques de Zerene.

L'efficacité de Zerene a été démontrée à la fois dans des études en laboratoire avec des mesures du sommeil polysomnographiques objectives (PSG) et chez des malades ambulatoires avec des questionnaires d'évaluation du sommeil. Dans ces études, le diagnostic d'insomnie (psychophysiologique) primaire avait été posé pour tous les patients.

Le temps d'endormissement dans les études chez des patients en ambulatoires a été diminué pendant une période allant jusqu'à 4 semaines chez des sujets non âgés avec du Zerene à 10 mg. Chez les patients âgés, le temps d'endormissement a été souvent diminué de manière significative avec Zerene à 5 mg et a été constamment diminué avec Zerene à 10 mg dans des études sur 2 semaines versus

placebo. Cette diminution du temps d'endormissement a été significative par rapport au placebo. Les résultats des études de 2 et de 4 semaines ont montré l'absence de tolérance pharmacologique aux doses de Zerenne.

Dans les études avec mesures objectives PSG, Zerenne à 10 mg a été supérieur au placebo en diminuant le temps d'endormissement et en augmentant la durée du sommeil pendant la première partie de la nuit. Zerenne a montré qu'il préservait les phases du sommeil dans les études contrôlées mesurant le pourcentage du temps de sommeil durant chacune des phases du sommeil.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Le zaleplon est rapidement et quasiment complètement absorbé après administration orale, et les concentrations plasmatiques maximales sont atteintes en 1 heure environ. Au moins 71% de la dose administrée par voie orale est absorbée. Le zaleplon subissant un métabolisme présystémique, sa biodisponibilité absolue est d'environ 30%.

Distribution

Le zaleplon est lipophile avec un volume de distribution d'environ $1,4 \pm 0,3$ l/kg après administration intraveineuse. La liaison *in vitro* aux protéines plasmatiques est d'environ 60%, ce qui suggère un faible risque d'interactions médicamenteuses par liaison protéique.

Métabolisme

Le zaleplon est principalement métabolisé par l'aldéhyde oxydase en 5-oxo-zaleplon. Par ailleurs, le zaleplon est métabolisé par le CYP3A4 en déséthylzaleplon, lequel est ensuite métabolisé par l'aldéhyde oxydase en 5-oxo-déséthylzaleplon. Ces métabolites résultant de l'oxydation sont eux-mêmes métabolisés par glucuroconjugaison. Tous les métabolites du zaleplon sont inactifs, tant chez les modèles comportementaux animaux qu'au niveau des tests d'activité *in vitro*.

Les concentrations plasmatiques du zaleplon augmentent de façon linéaire avec la dose, et le zaleplon n'a montré aucun signe d'accumulation après administration d'une dose atteignant 30 mg/jour. La demi-vie d'élimination du zaleplon est d'environ 1 heure.

Élimination

Le zaleplon est éliminé sous la forme de métabolites inactifs, principalement dans les urines (71%) et également dans les fèces (17%). 57% de la dose administrée sont retrouvés dans les urines sous forme de 5-oxo-zaleplon et de son métabolite glucuroconjugué, et 9% supplémentaires sous forme de 5-oxo-déséthylzaleplon et de son métabolite glucuroconjugué. Le reste du produit retrouvé dans les urines consiste en des métabolites mineurs. La majorité des métabolites fécaux consiste en du 5-oxo-zaleplon.

Insuffisance hépatique

Le zaleplon est principalement métabolisé par le foie et subit un métabolisme présystémique important. La clairance orale de le zaleplon a par conséquent été réduite de 70 % et 87 % respectivement chez des patients souffrant de cirrhose hépatique compensée et décompensée, ce qui s'est traduit par des augmentations importantes des valeurs moyennes de la C_{max} et de l'ASC (jusqu'à 4 et 7 fois respectivement chez les patients souffrant de cirrhose hépatique compensée et décompensée) par rapport aux valeurs retrouvées chez les sujets sains. La dose de zaleplon doit être réduite chez les patients souffrant d'insuffisance hépatique légère à modérée et le zaleplon est déconseillé chez les patients insuffisants hépatiques sévères.

Insuffisance rénale

La pharmacocinétique de le zaleplon après administration de doses uniques a été étudiée chez des patients souffrant d'insuffisance rénale légère (clairance de la créatinine comprise entre 40 et 89 ml/min) et modérée (20 à 39 ml/min) et chez des patients sous dialyse. Chez les patients en insuffisance rénale modérée et les patients sous dialyse, on a noté une réduction d'environ 23 % de la

concentration plasmatique maximale par rapport aux volontaires sains. L'ampleur de l'exposition à le zaleplon a été comparable dans tous les groupes. Aucune adaptation de la dose n'est donc nécessaire chez les patients souffrant d'insuffisance rénale légère à modérée. Le zaleplon n'a pas été étudiée de manière adéquate chez les patients ayant une insuffisance rénale sévère.

5.3 Données de sécurité précliniques

L'administration orale répétée de zaleplon au rat et au chien a entraîné une augmentation du poids du foie et des surrénales ; toutefois, ces augmentations de poids sont survenues à des doses correspondant à des multiples élevés de la dose thérapeutique maximale, elles étaient réversibles, n'étaient pas accompagnées de signes histologiques dégénératifs au niveau du foie ou des surrénales, et concordaient avec les effets observés chez l'animal avec d'autres composés se liant aux récepteurs des benzodiazépines. Dans une étude sur 3 mois chez des chiens prépubères, on a observé une réduction significative du poids de la prostate et des testicules à des doses correspondant à des multiples élevés de la dose thérapeutique maximale. L'administration orale de zaleplon à des rats durant 104 semaines consécutives à des doses atteignant 20 mg/kg/jour n'a pas entraîné d'effet cancérigène ni au produit. L'administration orale de zaleplon à des souris durant 65 ou 104 semaines consécutives à des doses élevées (≥ 100 mg/kg/jour) a entraîné une augmentation statistiquement significative des tumeurs hépatiques bénignes mais non malignes. L'incidence accrue de tumeurs hépatique bénignes chez la souris représente vraisemblablement un événement adaptatif.

Globalement, les résultats des études précliniques ne suggèrent aucun risque significatif lié à la sécurité d'emploi de Zerene aux doses recommandées chez l'homme.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Enveloppe de la gélule :
Cellulose microcristalline,
amidon prégélatinisé,
dioxyde de silicium,
laurylsulfate de sodium,
stéarate de magnésium,
lactose monohydraté,
indigotine (E132),
dioxyde de titane (E171).

Composants de l'enveloppe de la gélule:
gélatine,
dioxyde de titane (E171),
laurylsulfate de sodium,
dioxyde de silicium.

Les encres imprimées sur l'enveloppe contiennent les ingrédients suivants (encre rose SW-1105) :
gomme laque,
dioxyde de titane (E171),
hydroxyde d'ammonium,
oxyde de fer rouge (E172),
oxyde de fer jaune (E172).

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

3 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

Ne pas conserver au dessus de 30°C.

6.5 Nature et contenu de l'emballage

Plaquettes thermoformées en PVC/PVDC aluminium contenant chacune 7, 10, 14 capsules. Toutes les tailles de conditionnement peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et d'utilisation

Pas d'exigences particulières.

Zerene a été formulé de façon à ce qu'en cas de dissolution du contenu de la gélule dans un liquide, ce liquide change de couleur et devienne trouble.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Meda AB
Pipers väg 2A
170 09 Solna
Suède

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/99/099/004-006

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 12 Mars 1999
Date du dernier renouvellement : 12 Mars 2009

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Une information détaillée sur ce médicament est disponible sur le site Internet de l'Agence Européenne du Médicament (EMA) <http://www.emea.europa.eu/>.

ANNEXE II

- A. TITULAIRES DE L'AUTORISATION DE FABRICATION
RESPONSABLES DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE
MARCHÉ**

Ce médicament n'est plus autorisé

**A. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE FABRICATION RESPONSABLE
DE LA LIBÉRATION DES LOTS**

Nom et adresse du fabricant responsable de la libération des lots

MEDA Manufacturing GmbH,
Neurather Ring 1,
51063 Cologne,
Allemagne

**B. CONDITIONS RELATIVES À L'AUTORISATION DE MISE SUR LE
MARCHÉ**

- **CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION
IMPOSÉES AU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Médicament soumis à prescription médicale.

- **CONDITIONS RESTRICTIONS CONCERNANT L'UTILISATION SÛRE ET
EFFICACE DU MÉDICAMENT**

Sans objet

Ce médicament n'est plus autorisé

ANNEXE III
ÉTIQUETAGE ET NOTICE

Ce médicament n'est plus autorisé

A. ÉTIQUETAGE

Ce médicament n'est plus autorisé

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR DE ZERENE 5 MG GELULES – CONDITIONNEMENTS DE 7, 10 ET 14 GELULES

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Zerene 5 mg gélules
zaleplon

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque gélule contient 5 mg de zaleplon.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Autres composants : lactose monohydraté,
Consulter la notice pour plus d'informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

7 gélules
10 gélules
14 gélules

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant administration.
Voie orale

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE PORTÉE ET DE VUE DES ENFANTS

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

Ne pas conserver au dessus de 30°C.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Zerene 5 mg

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES
THERMOFORMEES OU LES FILMS THERMOSOUEDES DE ZERENE 5 MG GELULES**

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Zerene 5 mg gélules
(zaleplon)

2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Meda AB

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMERO DE LOT

Lot

5. AUTRES

Ce médicament n'est plus autorisé

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR DE ZERENE 10 MG
GELULES – CONDITIONNEMENTS DE 7, 10 ET 14 GELULES**

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Zerene 10 mg gélules
zaleplon

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque gélule contient 10 mg de zaleplon.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Autres composants : lactose monohydraté,
Consulter la notice pour plus d'informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

7 gélules
10 gélules
14 gélules

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation
Voie orale

**6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE
CONSERVÉ HORS DE PORTÉE ET DE VUE DES ENFANTS**

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

Ne pas conserver au dessus de 30°C.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Zerene 10 mg

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES
THERMOFORMEES OU LES FILMS THERMOSOUEDES DE ZERENE 10 MG GELULES**

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Zerene 10 mg gélules
(zaleplon)

2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Meda AB

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMERO DE LOT

Lot

5. AUTRES

Ce médicament n'est plus autorisé

B. NOTICE

Ce médicament n'est plus autorisé

NOTICE : INFORMATION DE L'UTILISATEUR

ZERENE gélules à 5 mg (zaleplon)

Veillez lire attentivement l'intégralité de cette notice avant de prendre ce médicament.

- Gardez cette notice, vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez toute autre question, si vous avez un doute, demandez plus d'informations à votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donner jamais à quelqu'un d'autre, même en cas de symptômes identiques, cela pourrait lui être nocif.
- Si l'un des effets indésirables devient sérieux ou si vous remarquez un effet indésirable non mentionné dans cette notice, parlez à votre médecin ou à votre pharmacien.

Dans cette notice:

1. Qu'est-ce que Zerene et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Zerene
3. Comment prendre Zerene
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver Zerene
6. Informations supplémentaires

1. QU'EST-CE QUE ZERENE ET DANS QUEL CAS EST-IL UTILISÉ

Zerene appartient à la classe des substances apparentées aux benzodiazépines, qui consiste en des préparations à action hypnotique.

Zerene vous aidera à dormir. Les troubles du sommeil ne durent généralement pas longtemps, et la plupart des gens n'ont besoin que d'un traitement de courte durée. La durée du traitement devrait généralement aller de quelques jours à deux semaines. Si vos troubles du sommeil persistent après la fin de votre traitement, contactez votre médecin.

2. QUELLES SONT LES INFORMATIONS A CONNAITRE AVANT DE PRENDRE ZERENE

Ne prenez jamais Zerene dans les cas suivants :

- hypersensibilisés (allergie) au zaleplon ou à tout autre constituant de Zerene,
- syndrome d'apnée du sommeil (courtes périodes d'arrêt de la respiration pendant le sommeil)
- troubles rénaux ou hépatiques sévères.
- myasthénie (très importante faiblesse ou fatigabilité musculaire)
- problèmes respiratoires ou thoraciques graves.

Si vous n'êtes pas sûr(e) de répondre à l'un de ces critères, parlez-en à votre médecin.
Les enfants de moins de 18 ans ne doivent pas prendre Zerene.

Faites attention

- Ne buvez jamais d'alcool tant que vous êtes sous traitement par Zerene. L'alcool peut augmenter les effets indésirables de tout médicament destiné à vous aider à dormir.
- Utilisez le médicament avec d'extrêmes précautions si vous avez des antécédents d'addiction à des médicaments ou d'alcoolisme.
- Si vous prenez un médicament de la famille des somnifères, y compris Zerene, il existe un risque de dépendance. Quand une dépendance physique s'est développée, un arrêt brutal du

traitement peut entraîner des symptômes de sevrage. Ces symptômes peuvent être maux de tête, douleur musculaire, anxiété extrême, tension, nervosité, confusion et irritabilité.

- N'utilisez ni Zerene ni aucun autre somnifère au-delà de la période prescrite par votre médecin.
- Ne pas prendre Zerene une 2^{ème} fois dans la même nuit.
- Si vos symptômes d'insomnie persistent ou s'aggravent après une cure courte de Zerene, contactez votre médecin.
- Des pertes momentanées de mémoires (amnésie) ainsi que des troubles de la coordination sont susceptibles de survenir après la prise de somnifères ; cela peut être généralement évité si vous restez au repos pendant au moins 4 heures après la prise de Zerene.
- Des crises de somnambulisme peuvent se produire, comme le fait de manger ou conduire sans être complètement éveillé et sans se souvenir de l'événement. Si cela vous arrive, contactez votre médecin immédiatement.
- Des réactions comme de la nervosité, agitation, irritabilité, agressivité, trouble de la pensée, illusion, colère, cauchemar, dépersonnalisation, hallucination, psychose, trouble du comportement, extraversion inhabituelle et d'autres effets comportementaux ont été rapportés après l'utilisation de tous les médicaments induisant le sommeil, dont Zerene. Ces réactions peuvent être induites par la substance active ou d'origine spontanée ou encore le résultat d'un trouble physique ou psychiatrique préexistant. Ces troubles sont plus susceptibles de se produire chez le sujet âgé. Si vous éprouvez de tels effets, contactez votre médecin immédiatement.
- De rares cas de réactions allergiques sévères ont été signalés. Ces réactions allergiques peuvent se manifester par une éruption, des démangeaisons, une difficulté à respirer ou un gonflement du visage, des lèvres, de la gorge, de la langue ou des nausées et vomissements. Si vous ressentez l'un de ces effets, contactez votre médecin immédiatement.

Prise d'autres médicaments

Ne prenez aucun autre médicament sans en parler auparavant à votre médecin ou votre pharmacien. Cela inclut les médicaments que l'on peut acheter sans ordonnance. Certains d'entre eux peuvent provoquer une somnolence et ne doivent pas être pris en même temps que Zerene.

Le risque de somnolence augmente lorsque Zerene est pris avec d'autres médicaments ayant une action sur le cerveau. Sachez que de telles associations pourraient vous rendre somnolent au cours de la journée suivant la prise des médicaments. Les médicaments concernés sont les substances utilisées en psychiatrie : (les neuroleptiques, les hypnotiques, les anxiolytiques/sédatifs, les antidépresseurs); les médicaments pour soulager des douleurs importantes (les analgésiques opioïdes); les médicaments utilisés dans le traitement de l'épilepsie : (les anticonvulsivants); les médicaments utilisés pour induire une perte de sensibilité (anesthésiques), et les médicaments utilisés dans le traitement des allergies (les antihistaminiques sédatifs).

Indiquez à votre médecin ou à votre pharmacien si vous prenez de la cimétidine (médicament pour l'estomac) ou de l'érythromycine (antibiotique).

Aliments et boissons

Il n'est pas recommandé de prendre Zerene pendant ou immédiatement après un repas copieux, son action pouvant dans ce cas être ralentie. Avalez la ou les gélules avec un peu d'eau. Ne buvez jamais d'alcool tant que vous êtes sous traitement par Zerene (cf. "Faites attention avec Zerene").

Grossesse et allaitement

Prévenez votre médecin en cas de grossesse ou de désir de grossesse. Dans ces situations, Zerene ne doit pas être pris en raison de l'absence de données cliniques suffisantes permettant d'établir sa sécurité pendant la grossesse.

Prévenez votre médecin en cas d'allaitement. Dans cette situation, Zerene ne doit pas être pris en raison de l'absence de données cliniques suffisantes permettant d'établir sa sécurité pendant l'allaitement.

Conduite de véhicules et utilisation de machines:

Zerene peut entraîner une sensation de somnolence, une perte de concentration ou de mémoire, ou bien une faiblesse musculaire. Cette sensation peut être aggravée si vous dormez moins de 7 à 8 heures après la prise de votre traitement. Si vous êtes affecté par de telles sensations ne conduisez pas ou n'utilisez pas de machines.

Information importante sur les composants de Zerene :

Si votre médecin vous a dit que vous aviez une intolérance à certains sucres, contactez-le avant de prendre ce médicament.

3. COMMENT PRENDRE ZERENE

Prenez toujours Zerene exactement selon la prescription médicale ou vérifiez avec votre médecin si vous n'êtes pas sûr de la comprendre.

La dose usuelle pour l'adulte est de 10 mg juste avant d'aller au lit ou après vous être couché si vous avez des difficultés à vous endormir. Vous ne devez pas prendre une 2^{ème} dose au cours de la même nuit.

La posologie doit être adaptée à partir de 65 ans et pour les patients présentant des troubles légers à modérés de la fonction hépatique :

- Sujets de 65 ans et plus : prendre une gélule à 5 mg
- Troubles hépatiques légers à modérés : prendre une gélule à 5 mg
- Zerene a été formulé de façon à ce qu'en cas de dissolution du contenu de la gélule dans un liquide, ce liquide change de couleur et devienne trouble.

Si vous avez pris plus de Zerene que vous n'auriez dû:

Contactez immédiatement un médecin et dites-lui combien de gélules vous avez pris. Ne partez pas sans être accompagné pour consulter un médecin.

En cas de surdosage vous pouvez devenir très rapidement de plus en plus somnolent, les fortes doses entraînant généralement un coma.

Si vous oubliez de prendre Zerene:

Prenez juste la gélule suivante à l'heure habituelle, continuez ensuite comme auparavant. N'essayez pas de compenser les doses que vous avez oubliées.

Si vous arrêtez de prendre Zerene:

A l'arrêt du traitement, votre insomnie initiale pourrait récidiver, et vous pourriez ressentir des symptômes tels que des modifications de l'humeur, une anxiété et une nervosité. En cas de survenue de ces symptômes, consultez votre médecin.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.

4. QUELS SONT LES EFFETS INDÉSIRABLES ÉVENTUELS

Comme tous médicaments, Zerene peut entraîner des effets secondaires, bien que tous n'y soient pas sujets. Si vous observez l'un ou l'autre des effets suivants, ou toute autre modification de votre état de santé, parlez-en à votre médecin dès que possible.

La fréquence des effets indésirables énumérés ci-dessous est définie par l'équivalence suivante :

Très fréquent (affecte plus d'1 utilisateur sur 10)

Fréquent (affecte 1 à 10 utilisateurs sur 100)

Peu fréquent (affecte 1 à 10 utilisateurs sur 1000)

Rare (affecte 1 à 10 utilisateurs sur 10 000)

Très rare (affecte moins d'1 utilisateur sur 10 000)

Inconnu (ne peut être estimé à partir des données disponibles)

Effets secondaires qui peuvent survenir fréquemment: somnolence, troubles de la mémoire, sensations de type fourmillement, par ex. dans les extrémités (paresthésie), règles douloureuses.

Les effets secondaires peu fréquents comprennent: sensations de vertige, faiblesse, troubles de la coordination des mouvements, instabilité et/ou chutes (ataxie), baisse de la concentration, apathie, nervosité, dépression, agitation, irritabilité, confusion, troubles de la pensée et du comportement (extraversion inhabituelle, diminution de l'inhibition, agressivité, colère, illusions, dépersonnalisation, psychose), cauchemars, hallucinations, vision double ou autres problèmes de vue, sensibilité accrue au bruit (hyperacousie), troubles de l'odorat (parosmie), difficultés de la parole, y compris troubles de l'élocution, engourdissement, par ex. dans les extrémités (hypoesthésie), nausées, diminution de l'appétit, sensibilité accrue à la lumière (lumière du soleil ou UV), sentiment général d'indisposition (malaise).

Dans de très rares cas, des réactions allergiques parfois sévères, pouvant s'accompagner de difficultés pour respirer, ont été rapportées et peuvent nécessiter une prise en charge médicale immédiate. Ces réactions allergiques peuvent aussi se manifester par une éruption, des démangeaisons ou un gonflement du visage, des lèvres, de la gorge ou de la langue.

Une élévation des transaminases (groupe d'enzymes hépatiques retrouvé à l'état naturel dans le sang) a été rapportée, ce qui peut être le signe de problèmes hépatiques.

Si vous remarquez des effets indésirables non mentionnés dans cette notice ou si vous ressentez un des effets mentionnés comme étant sérieux, veuillez en informer votre médecin ou votre pharmacien.

5. COMMENT CONSERVER ZERENE

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

N'utilisez pas Zerene après la date d'expiration qui est mentionnée sur l'étui après EXP. La date d'expiration correspond aux derniers jours de ce mois.

A conserver à une température ne dépassant pas 30 °C.

Pour toute autre question, prière de consulter votre médecin ou votre pharmacien.

Les médicaments ne doivent pas être éliminés dans les eaux usées ou les déchets ménagers. Demandez à votre pharmacien comment éliminer les médicaments non utilisés.

Prenez les mesures qui peuvent concourir à la protection de l'environnement.

6. INFORMATIONS SUPPLEMENTAIRES*

Que contient Zerene ;

La substance active que contient chaque gélule de Zerene est le zaleplon 5 mg.

Les autres composants sont la cellulose microcristalline, l'amidon pré-gélatinisé, le dioxyde de silicium, le laurylsulfate de sodium, le stéarate de magnésium, le lactose monohydraté, l'indigotine (E132) et le dioxyde de titane (E171).

Composants de l'enveloppe de la gélule: gélatine, dioxyde de titane (E171), oxyde de fer rouge (E172), oxyde de fer jaune (E172), oxyde de fer noir (E172), laurylsulfate de sodium, dioxyde de silicium. Les encres imprimées sur l'enveloppe contiennent les ingrédients suivants (encre dorée S-13050) : gomme laque, lécithine, siméthicone, oxyde de fer jaune (E172).

A quoi ressemble Zerene et contenu de l'emballage extérieur

Les gélules de Zerene 5 mg contenant une poudre bleu-foncé, ont une coiffe brun-clair portant l'inscription dorée : « W », et un corps blanc portant l'inscription dorée : « 5 mg ». Elles sont conditionnées en plaquettes thermoformées. Chaque boîte contient 7, 10 ou 14 gélules. Toutes les tailles de conditionnement peuvent ne pas être commercialisées.

Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché et fabricant.

Titulaire de l'Autorisation de Mise
sur le Marché :
Meda AB
Pipers väg 2A
S-170 09 Solna
Suède

Fabricant
Zerene pour Meda AB:
MEDA Manufacturing GmbH
Neurather Ring 1
51063 Cologne
Allemagne

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché.

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

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

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

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

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

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

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

Espagne
MEDA Pharma S.A.U.
Avenida de Castilla, 2
Parque Empresarial San Fernando
Edificio Berlin
E-28850 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

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

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

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

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

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

Pologne
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

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

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

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

Islande
Meda AB
Box 906
S-170 09 Solna
Suède
Sími: +46 8 630 1900

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

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

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

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

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

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

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

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

La dernière date à laquelle cette notice a été approuvée est le

Les informations détaillées de ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'agence européenne du médicament (EMA) <http://www.emea.europa.eu/>.

NOTICE : Information de l'utilisateur

ZERENE gélules à 10 mg (zaleplon)

Veillez lire attentivement l'intégralité de cette notice avant de prendre ce médicament.

- Gardez cette notice, vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez toute autre question, si vous avez un doute, demandez plus d'informations à votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donner jamais à quelqu'un d'autre, même en cas de symptômes identiques, cela pourrait lui être nocif.
- Si l'un des effets indésirables devient sérieux ou si vous remarquez un effet indésirable non mentionné dans cette notice, parlez à votre médecin ou à votre pharmacien

Dans cette notice:

1. Qu'est-ce que Zerene et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Zerene
3. Comment prendre Zerene
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver Zerene
6. Informations supplémentaires

1. QU'EST-CE QUE ZERENE ET DANS QUEL CAS EST-IL UTILISÉ

Zerene appartient à la classe des substances apparentées aux benzodiazépines, qui consiste en des préparations à action hypnotique.

Zerene vous aidera à dormir. Les troubles du sommeil ne durent généralement pas longtemps, et la plupart des gens n'ont besoin que d'un traitement de courte durée. La durée du traitement devrait généralement aller de quelques jours à deux semaines. Si vos troubles du sommeil persistent après la fin de votre traitement, contactez votre médecin.

2. QUELLES SONT LES INFORMATIONS A CONNAITRE AVANT DE PRENDRE ZERENE

Ne prenez jamais Zerene dans les cas suivants :

- hypersensibilité (allergie) au zaleplon ou à tout autre constituant de Zerene,
- syndrome d'apnée du sommeil (courtes périodes d'arrêt de la respiration pendant le sommeil)
- troubles rénaux ou hépatiques sévères.
- myasthénie (très importante faiblesse ou fatigabilité musculaire)
- problèmes respiratoires ou thoraciques graves.

Si vous n'êtes pas sûr(e) de répondre à l'un de ces critères, parlez-en à votre médecin.

Les enfants de moins de 18 ans ne doivent pas prendre Zerene.

Faites attention

- Ne buvez jamais d'alcool tant que vous êtes sous traitement par Zerene. L'alcool peut augmenter les effets indésirables de tout médicament destiné à vous aider à dormir.
- Utilisez le médicament avec d'extrêmes précautions si vous avez des antécédents d'addiction à des médicaments ou d'alcoolisme.

- Si vous prenez un médicament de la famille des somnifères, y compris Zerene, il existe un risque de dépendance. Quand une dépendance physique s'est développée un arrêt brutal du traitement peut entraîner des symptômes de sevrage. Ces symptômes peuvent être maux de tête, douleur musculaire, anxiété extrême, tension, nervosité, confusion et irritabilité.
- N'utilisez ni Zerene ni aucun autre somnifère au-delà de la période prescrite par votre médecin.
- Ne pas prendre Zerene une 2^{ème} fois dans la même nuit.
- Si vos symptômes d'insomnie persistent ou s'aggravent après une cure courte de Zerene, contactez votre médecin.
- Des pertes momentanées de mémoires (amnésie) ainsi que des troubles de la coordination sont susceptibles de survenir après la prise de somnifères ; cela peut être généralement évité si vous restez au repos pendant au moins 4 heures après la prise de Zerene.
- Des crises de somnambulisme peuvent se produire, comme le fait de manger ou conduire sans être complètement éveillé et sans se souvenir de l'événement. Si cela vous arrive, contactez votre médecin immédiatement.
- Des réactions comme de la nervosité, agitation, irritabilité, agressivité, trouble de la pensée, illusion, colère, cauchemar, dépersonnalisation, hallucination, psychose, trouble du comportement, extraversion inhabituelle et d'autres effets comportementaux ont été rapportés après l'utilisation de tous les médicaments induisant le sommeil, dont Zerene. Ces réactions peuvent être induites par la substance active ou d'origine spontanée ou encore le résultat d'un trouble physique ou psychiatrique préexistant. Ces troubles sont plus susceptibles de se produire chez le sujet âgé. Si vous éprouvez de tels effets, contactez votre médecin immédiatement.
- De rares cas de réactions allergiques sévères ont été signalés. Ces réactions allergiques peuvent se manifester par une éruption, des démangeaisons, une difficulté à respirer ou un gonflement du visage, des lèvres, de la gorge, de la langue ou nausées et vomissements. Si vous ressentez l'un de ces effets, contactez votre médecin immédiatement.

Aliments et boissons

Il n'est pas recommandé de prendre Zerene pendant ou immédiatement après un repas copieux, son action pouvant dans ce cas être ralentie. Avalez la ou les gélules avec un peu d'eau. Ne buvez jamais d'alcool tant que vous êtes sous traitement par Zerene (cf. "Faites attention avec Zerene")

Prise d'autres médicaments

Ne prenez aucun autre médicament sans en parler auparavant à votre médecin ou votre pharmacien. Cela inclut les médicaments que l'on peut acheter sans ordonnance. Certains d'entre eux peuvent provoquer une somnolence et ne doivent pas être pris en même temps que Zerene.

Le risque de somnolence augmente lorsque Zerene est pris avec d'autres médicaments ayant une action sur le cerveau. Sachez que de telles associations pourraient vous rendre somnolent au cours de la journée suivant la prise des médicaments. Les médicaments concernés sont les substances utilisées en psychiatrie : (les neuroleptiques, les hypnotiques, les anxiolytiques/sédatifs, les antidépresseurs); les médicaments pour soulager des douleurs importantes (les analgésiques opioïdes); les médicaments utilisés dans le traitement de l'épilepsie : (les anticonvulsivants); les médicaments utilisés pour induire une perte de sensibilité (anesthésiques), et les médicaments utilisés dans le traitement des allergies (les antihistaminiques sédatifs).

Indiquez à votre médecin ou à votre pharmacien si vous prenez de la cimétidine (médicament pour l'estomac) ou de l'érythromycine (antibiotique).

Grossesse et allaitement

Prévenez votre médecin en cas de grossesse ou de désir de grossesse. Dans ces situations, Zerene ne doit pas être pris en raison de l'absence de données cliniques suffisantes permettant d'établir sa sécurité pendant la grossesse.

Prévenez votre médecin en cas d'allaitement. Dans cette situation, Zerene ne doit pas être pris en raison de l'absence de données cliniques suffisantes permettant d'établir sa sécurité pendant l'allaitement.

Conduite de véhicules et utilisation de machines:

Zerene peut entraîner une sensation de somnolence, une perte de concentration ou de mémoire, ou bien une faiblesse musculaire. Cette sensation peut être aggravée si vous dormez moins de 7 à 8 heures après la prise de votre traitement. Si vous êtes affecté par de telles sensations ne conduisez pas ou n'utilisez pas de machines.

Information importante sur les composants de Zerene :

Si votre médecin vous a dit que vous aviez une intolérance à certains sucres, contactez-le avant de prendre ce médicament.

3. COMMENT PRENDRE ZERENE

Prenez toujours Zerene exactement selon la prescription médicale ou vérifiez avec votre médecin si vous n'êtes pas sûr de la comprendre.

La dose usuelle pour l'adulte est de 10 mg juste avant d'aller au lit ou après vous être couché si vous avez des difficultés à vous endormir. Vous ne devez pas prendre une 2^{ème} dose au cours de la même nuit.

- Sujets de 65 ans et plus : prendre une gélule à 5 mg
- Troubles hépatiques légers à modérés : prendre une gélule à 5 mg
- Zerene a été formulé de façon à ce qu'en cas de dissolution du contenu de la gélule dans un liquide, ce liquide change de couleur et devienne trouble.

Si vous avez pris plus de Zerene que vous n'auriez dû:

Contactez immédiatement un médecin et dites-lui combien de gélules vous avez pris. Ne partez pas sans être accompagné pour consulter un médecin.

En cas de surdosage vous pouvez devenir très rapidement de plus en plus somnolent, les fortes doses entraînant généralement un coma.

Si vous oubliez de prendre Zerene:

Prenez juste la gélule suivante à l'heure habituelle, continuez ensuite comme auparavant. N'essayez pas de compenser les doses que vous avez oubliées.

Si vous arrêtez de prendre Zerene

A l'arrêt du traitement, votre insomnie initiale pourrait récidiver, et vous pourriez ressentir des symptômes tels que des modifications de l'humeur, une anxiété et une nervosité. En cas de survenue de ces symptômes, consultez votre médecin.

Si vous avez d'autres questions, sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.

4. QUELS SONT LES EFFETS INDÉSIRABLES ÉVENTUELS

Comme tous médicaments, Zerene peut entraîner des effets secondaires, bien que tous n'y soient pas sujets. Si vous observez l'un ou l'autre des effets suivants, ou toute autre modification de votre état de santé, parlez-en à votre médecin dès que possible.

La fréquence des effets indésirables énumérés ci-dessous est définie par l'équivalence suivante :

Très fréquent (affecte plus d'1 utilisateur sur 10)

Fréquent (affecte 1 à 10 utilisateurs sur 100)

Peu fréquent (affecte 1 à 10 utilisateurs sur 1000)

Rare (affecte 1 à 10 utilisateurs sur 10 000)

Très rare (affecte moins d'1 utilisateur sur 10 000)

Inconnu (ne peut être estimé à partir des données disponibles)

Effets secondaires qui peuvent survenir fréquemment: somnolence, troubles de la mémoire, sensations de type fourmillement, par ex. dans les extrémités (paresthésie), règles douloureuses.

Les effets secondaires peu fréquents comprennent : sensations de vertige, faiblesse, troubles de la coordination des mouvements, instabilité et/ou chutes (ataxie), baisse de la concentration, apathie, nervosité, dépression, agitation, irritabilité, confusion, troubles de la pensée et du comportement (extraversion inhabituelle, diminution de l'inhibition, agressivité, colère, illusions, dépersonnalisation, psychose), cauchemars, hallucinations, vision double ou autres problèmes de vue, sensibilité accrue au bruit (hyperacousie), troubles de l'odorat (parosmie), difficultés de la parole, y compris troubles de l'élocution, engourdissement, par ex. dans les extrémités (hypoesthésie), nausées, diminution de l'appétit, sensibilité accrue à la lumière (lumière du soleil ou UV), sentiment général d'indisposition (malaise).

Dans de très rares cas, des réactions allergiques parfois sévères, pouvant s'accompagner de difficultés pour respirer, ont été rapportées et peuvent nécessiter une prise en charge médicale immédiate. Une réaction allergique peut aussi se manifester par une éruption, des démangeaisons ou un gonflement du visage, des lèvres, de la gorge ou de la langue.

Une élévation des transaminases (groupe d'enzymes hépatiques retrouvé à l'état naturel dans le sang) a été rapportée, ce qui peut être le signe de problèmes hépatiques.

Si vous remarquez des effets indésirables non mentionnés dans cette notice ou si vous ressentez un des effets mentionnés comme étant sérieux, veuillez en informer votre médecin ou votre pharmacien.

5. COMMENT CONSERVER ZERENE

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

N'utilisez pas Zerene après la date d'expiration qui est mentionnée sur l'étui après EXP. La date d'expiration correspond aux derniers jours de ce mois.

A conserver à une température ne dépassant pas 30 °C.

Pour toute autre question, prière de consulter votre médecin ou votre pharmacien.

Les médicaments ne doivent pas être éliminés dans les eaux usées ou les déchets ménagers. Demandez à votre pharmacien comment éliminer les médicaments non utilisés.

Prenez les mesures qui peuvent concourir à la protection de l'environnement.

6. INFORMATIONS SUPPLEMENTAIRES

Que contient Zerene

La substance active que contient chaque gélule de Zerene est le zaleplon 10 mg.

Les autres composants sont la cellulose microcristalline, l'amidon prégélatinisé, le dioxyde de silicium, le laurylsulfate de sodium, le stéarate de magnésium, le lactose monohydraté, l'indigotine (E132) et le dioxyde de titane (E171).

Composants de l'enveloppe de la gélule: gélatine, dioxyde de titane (E171), laurylsulfate de sodium et dioxyde de silicium. Les encres imprimées sur l'enveloppe contiennent les ingrédients suivants (encre rose SW-1105) : gomme laque, dioxyde de titane (E171), hydroxyde d'ammonium, oxyde de fer rouge (E172), oxyde de fer jaune (E172).

A quoi ressemble Zerene et contenu de l'emballage extérieur

Les gélules de Zerene 10 mg contenant une poudre bleu-foncé, ont une coiffe blanche portant l'inscription rose : « W », et un corps blanc portant l'inscription rose : « 10 mg ». Elles sont conditionnées en plaquettes thermoformées. Chaque boîte contient 7, 10 ou 14 gélules. Toutes les tailles de conditionnement peuvent ne pas être commercialisées.

Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché et fabricant

Titulaire de l'Autorisation de Mise
sur le Marché :
Meda AB
Pipers väg 2A
S-170 09 Solna
Suède

Fabricant
Zerene pour Meda AB:
MEDA Manufacturing GmbH
Neurather Ring 1
51063 Cologne,
Allemagne,

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché.

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

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

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

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

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

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

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

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

Espagne
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 1 36 64 10 70

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

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

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

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

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

Pologne
Meda Pharmaceuticals Sp.z.o.o.
Al. Juna 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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

La dernière date à laquelle cette notice a été approuvée est-le

Les informations détaillées de ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'agence européenne du médicament (EMA) <http://www.ema.europa.eu/>.