

ALLEGATO 1
RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

Medicinale non più autorizzato

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Zerene 5 mg capsule rigide

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni capsula contiene 5 mg di zaleplon.

Eccipiente: Lattosio monoidrato 54 mg

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Capsule rigide.

Le capsule hanno un involucro duro di colore bianco opaco e marrone chiaro opaco con una banda dorata, una "W" e il dosaggio "5 mg".

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Zerene è indicato per il trattamento di pazienti con insonnia che hanno difficoltà ad addormentarsi. E' indicato soltanto quando il disturbo è grave, invalidante e causa di problemi estremamente gravi.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Negli adulti, la dose raccomandata è di 10 mg.

Il trattamento deve essere il più breve possibile, con una durata massima di due settimane.

Zerene può essere preso immediatamente prima di andare a letto oppure dopo che il paziente si sia coricato ed incontri difficoltà ad addormentarsi. Poiché l'assunzione a stomaco pieno ritarda di circa 2 ore il tempo per raggiungere la massima concentrazione plasmatica, Zerene non deve essere assunto insieme o immediatamente prima del cibo.

La dose giornaliera totale di Zerene non deve superare i 10 mg in qualsiasi paziente. I pazienti devono essere informati di non assumere una seconda dose in una stessa notte.

Anziani

I pazienti anziani potrebbero essere sensibili agli effetti degli ipnotici; pertanto la dose raccomandata è di 5 mg di Zerene.

Pazienti pediatrici

Zerene è controindicato nei bambini (vedi paragrafo 4.3)

Insufficienza epatica

Poiché la clearance risulta ridotta, i pazienti con compromissione epatica da lieve a moderata devono essere trattati con Zerene 5 mg. In caso di compromissione epatica severa, vedi paragrafo 4.3

Insufficienza renale

Non è richiesto alcun aggiustamento del dosaggio in pazienti con insufficienza renale da lieve a moderata, in quanto la farmacocinetica di Zerene non è alterata in questi pazienti. È controindicato nella grave insufficienza renale (vedi paragrafo 4.3)

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti.

Grave insufficienza epatica

Grave insufficienza renale

Sindrome dell' apnea nel sonno

Miastenia grave

Insufficienza respiratoria grave

Bambini (al di sotto dei 18 anni di età)

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

In pazienti che assumono sedativi-ipnotici sono stati segnalati comportamenti complessi come guida durante il sonno (guida durante uno stato di veglia parziale dopo ingestione di un sedativo ipnotico, con amnesia dell'evento). Tali eventi possono manifestarsi sia in chi fa uso da poco tempo di sedativi ipnotici, sia in chi li utilizza da molto tempo. Sebbene comportamenti come la guida durante il sonno possano manifestarsi con il solo uso di un sedativo ipnotico alle dosi terapeutiche, l'assunzione di alcool e altri depressanti del Sistema Nervoso Centrale (SNC) concomitante con quella di sedativi ipnotici sembra aumentare il rischio di tali comportamenti, così come può anche avvenire se si supera la dose massima raccomandata. Nei pazienti in cui si manifestino episodi di guida durante il sonno è raccomandata la sospensione di Zaleplon, poichè ciò costituisce un rischio per il paziente stesso e per la comunità. In pazienti in stato di veglia parziale dopo aver assunto un sedativo ipnotico sono anche stati riportati altri comportamenti complessi (ad esempio preparare e mangiare del cibo, telefonare, avere rapporti sessuali). Come avviene per la guida durante il sonno, i pazienti solitamente non ricordano tali eventi.

Con l'uso dei sedativi-ipnotici, compreso Zaleplon, sono state riportate gravi reazioni anafilattiche/anafilattoidi. Casi di angioedema che coinvolgono la lingua, la glottide o la laringe sono stati riportati in pazienti dopo la prima o le successive dosi di sedativi ipnotici, compreso Zaleplon. Alcuni pazienti che assumono sedativi ipnotici hanno manifestato ulteriori sintomi quali dispnea, occlusione della faringe, o nausea e vomito. Alcuni pazienti hanno avuto bisogno di una terapia medica di emergenza. Se l'angioedema interessa la lingua, la glottide o la laringe, l'eventuale ostruzione delle vie respiratorie può essere fatale. I pazienti che manifestino angioedema a seguito di trattamento con Zaleplon non dovrebbero fare più uso del farmaco.

L'insonnia può rappresentare il sintomo di un disturbo fisico o psichiatrico sottostante. L'insonnia che persiste o peggiora dopo un breve ciclo di trattamento con zaleplon può indicare la necessità di riesaminare il paziente.

A causa della breve emivita plasmatica di Zaleplon, deve essere presa in considerazione una terapia alternativa nel caso si verifichi risveglio mattutino precoce. I pazienti devono essere informati di non assumere una seconda dose in una stessa notte.

La somministrazione contemporanea di Zeren con prodotti medicinali che influenzano il CYP3A4 causa modifiche delle concentrazioni plasmatiche di zaleplon. (vedere paragrafo 4.5)

Tolleranza

Dopo l'uso ripetuto per poche settimane può verificarsi una perdita di efficacia degli effetti ipnotici delle sostanze benzodiazepiniche e benzodiazepino-simili a breve durata d'azione.

Dipendenza

L'uso delle sostanze benzodiazepiniche e benzodiazepino-simili può portare alla dipendenza fisica e psichica. Il rischio di dipendenza aumenta in funzione della dose e della durata della terapia ed è maggiore nei pazienti con precedenti di abuso di alcool e di farmaci. Nei casi in cui si sia sviluppata dipendenza fisica, l'interruzione brusca del trattamento sarà accompagnata da sintomi da sospensione.

Questi possono comprendere cefalea, dolore muscolare, ansia estrema, tensione, agitazione, confusione ed irritabilità. In casi gravi possono verificarsi i seguenti sintomi: dissociazione dalla realtà, depersonalizzazione, iperacusia, intorpidimento e formicolio alle estremità, ipersensibilità alla luce, al rumore ed al contatto fisico, allucinazioni o attacchi epilettici. Durante la sorveglianza post-marketing sono stati riportati casi di dipendenza associata all'uso di zaleplon, prevalentemente in combinazione con altri agenti psicotropi.

Ricomparsa di insonnia e ansia

Alla sospensione del trattamento può verificarsi una sindrome transitoria che consiste nella ricomparsa, in forma accentuata, dei sintomi che avevano indotto al trattamento con una sostanza benzodiazepinica o simil-benzodiazepinica. Questa può essere accompagnata da altre reazioni che includono variazioni dell'umore, ansia o disturbi del sonno e irrequietezza.

Durata del trattamento

La durata del trattamento deve essere la più breve possibile (vedere paragrafo 4.2) e non deve superare le due settimane. Tale periodo non deve essere prolungato senza un riesame clinico del paziente.

Può essere utile informare il paziente, all'inizio del trattamento, che questo sarà di durata limitata. E' importante che il paziente sia a conoscenza della possibilità di ricomparsa dei fenomeni, riducendo così l'ansia nel caso si verificassero tali sintomi alla sospensione del trattamento.

Memoria e alterazioni psicomotorie

Le benzodiazepine e le sostanze benzodiazepino-simili possono indurre amnesia anterograda e alterazioni psicomotorie. Tali condizioni si verificano più frequentemente fino a parecchie ore dopo l'ingestione del prodotto. Per ridurre il rischio, i pazienti non devono intraprendere attività che richiedano una coordinazione psicomotoria per almeno 4 ore o più dopo aver assunto Zerene (vedere paragrafo 4.7).

Reazioni psichiatriche e "paradosse"

E' noto che durante l'uso di benzodiazepine o di sostanze benzodiazepino-simili si verificano reazioni quali irrequietezza, agitazione, irritabilità, riduzione dell'inibizione, aggressività, pensiero alterato, delirio, collera, incubi notturni, depersonalizzazione, allucinazioni, psicosi, comportamento improprio, estroversione che sembra non appartenere al carattere ed altri effetti comportamentali. Queste reazioni possono essere farmaco-indotte, spontanee dall'origine, o il risultato di un disturbo fisico o psichiatrico sottostante. La comparsa di queste reazioni è più probabile negli anziani. Nel caso ciò si verificasse, l'uso di questo prodotto deve essere sospeso. Qualsiasi nuovo segno o sintomo comportamentale richiede una valutazione accurata ed immediata.

Gruppi particolari di pazienti

Alcool e abuso di farmaci

Le benzodiazepine e le sostanze benzodiazepino-simili devono essere usate con estrema cautela nei pazienti con precedenti di abuso di alcool o di farmaci.

Insufficienza epatica

Le benzodiazepine e le sostanze benzodiazepino-simili non sono indicate nei pazienti con insufficienza epatica grave in quanto questi farmaci possono far precipitare un'encefalopatia (vedere paragrafo 4.2). Nei pazienti con insufficienza epatica da lieve a moderata la biodisponibilità di zaleplon è aumentata a causa della ridotta clearance e pertanto in questi pazienti è necessario modificare la dose.

Insufficienza renale

Zerene non è indicato nei pazienti con grave insufficienza renale poiché mancano adeguati studi a riguardo. Nei pazienti con lieve o moderata insufficienza renale il profilo farmacocinetico di zaleplon non si discosta significativamente da quello dei soggetti sani. Perciò non è richiesto alcun adeguamento posologico in questi pazienti.

Insufficienza respiratoria

I medicinali sedativi devono essere prescritti con cautela a pazienti con insufficienza respiratoria cronica.

Psicosi

Le benzodiazepine e le sostanze benzodiazepino-simili non sono raccomandate per il trattamento primario delle malattie psicotiche.

Depressione

Le benzodiazepine e le sostanze benzodiazepino-simili non devono essere usate da sole per trattare la depressione o l'ansia associata alla depressione (in tali pazienti potrebbero aumentare i suicidi). Inoltre, a causa dell'aumentato rischio di sovradosaggio intenzionale in pazienti con depressione in generale, la quantità di un medicinale, incluso zaleplon, prescritta per questi pazienti deve essere mantenuta al minimo necessario.

Zerene contiene lattosio. Pazienti con rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, deficit di lattasi di Lapp o malassorbimento di glucosio-galattosio non devono assumere questo farmaco.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Si sconsiglia l'assunzione contemporanea di alcool. L'effetto sedativo può essere aumentato se il farmaco è usato in associazione all'alcool. Ciò influenza la capacità di guidare o usare macchinari (vedere paragrafo 4.7).

Deve essere presa in considerazione l'associazione con altri farmaci che agiscono sul SNC. In caso di uso concomitante di antipsicotici (neurolettici), ipnotici, ansiolitici/sedativi, agenti antidepressivi, analgesici narcotici, medicinali anti-epilettici, anestetici e antistaminici sedativi può verificarsi un aumento della sedazione a livello centrale.

La somministrazione concomitante di una singola dose di zaleplon 10 mg e venlafaxina (a rilascio prolungato) 75 mg o 150 mg al giorno non influisce sulla memoria (rievocazione verbale immediata e ritardata) o sul rendimento psicomotorio (digit symbol substitution test). In aggiunta, non sono state riportate interazioni farmacocinetiche tra zaleplon e venlafaxina (a rilascio prolungato).

Nel caso di analgesici narcotici può verificarsi un aumento del senso di euforia che determina un aumento della dipendenza fisica.

La cimetidina, un inibitore moderato non specifico di diversi enzimi epatici inclusi sia l'aldeide ossidasi che il CYP3A4, ha prodotto un aumento dell'85% nelle concentrazioni plasmatiche di zaleplon poiché ha inibito sia l'enzima primario (aldeide ossidasi) che quello secondario (CYP3A4) responsabili del metabolismo di zaleplon. Pertanto si raccomanda cautela nel somministrare contemporaneamente cimetidina e Zerene.

La somministrazione contemporanea di Zerene con una dose singola di 800 mg di eritromicina, un forte inibitore selettivo del CYP3A4, ha determinato un aumento del 34% delle concentrazioni plasmatiche di zaleplon. Un aggiustamento del dosaggio abituale di Zerene non è considerato necessario, ma i pazienti devono essere avvertiti che gli effetti sedativi potrebbero aumentare.

Al contrario, la rifampicina, un forte induttore di numerosi enzimi epatici, incluso il CYP3A4 ha ridotto di quattro volte la concentrazione plasmatica di zaleplon. La somministrazione contemporanea di Zerene con induttori del CYP3A4 quali rifampicina, carbamazepina e fenobarbitone può portare ad una riduzione dell'efficacia di zaleplon.

Zerene non ha influenzato i profili farmacocinetici e farmacodinamici di digossina e warfarin, due

sostanze con un ristretto indice terapeutico. Inoltre, l'ibuprofene, quale esempio di sostanze che alterano l'escrezione renale, non ha mostrato alcuna interazione con Zerene.

4.6 Gravidanza ed allattamento

Sebbene gli studi su animali non abbiano mostrato effetti teratogeni o embriotossici, i dati clinici disponibili su Zerene sono insufficienti ad accertarne la sicurezza in gravidanza e allattamento. L'uso di Zerene non è raccomandato durante la gravidanza. Se il medicinale viene prescritto ad una donna potenzialmente fertile, questa deve essere avvertita di contattare il suo medico per la sospensione del medicinale nel caso intenda iniziare una gravidanza o sospetti di essere incinta.

Se per assolute necessità mediche, il medicinale viene somministrato durante la fase avanzata della gravidanza o durante il parto a dosi elevate, si possono prevedere sul neonato effetti quali ipotermia, ipotonia e depressione respiratoria moderata, dovuti all'azione farmacologica del composto.

I bambini nati da madri che assumevano benzodiazepine e sostanze benzodiazepino-simili in modo cronico durante le ultime fasi della gravidanza possono aver sviluppato dipendenza fisica e possono essere a rischio di sviluppare sintomi da sospensione nel periodo post-natale.

Poichè zaleplon è escreto nel latte materno, Zerene non deve essere somministrato alle madri durante l'allattamento.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Zerene ha un importante effetto sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari. Sedazione, amnesia, difficoltà di concentrazione e alterazioni della funzione muscolare possono influenzare negativamente la capacità di guidare o di usare macchinari. Nel caso di insufficiente durata del sonno, può aumentare la probabilità di riduzione della vigilanza (vedere paragrafo 4.5). Si raccomanda cautela nei pazienti che svolgono compiti che richiedano particolare abilità.

4.8 Effetti indesiderati

Gli effetti indesiderati più frequentemente riportati sono amnesia, parestesia, sonnolenza e dismenorrea.

Le frequenze sono definite come

Molto comuni ($\geq 1/10$)

Comuni ($\geq 1/100$, $< 1/10$)

Non comuni ($\geq 1/1000$, $< 1/100$)

Rari ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$)

Molto rari ($< 1/10000$)

Frequenza non nota (non è possibile una stima in base ai dati disponibili)

All'interno di ogni gruppo di frequenza gli effetti indesiderati sono presentati in ordine di gravità decrescente.

Organo/Sistema (Frequenza)

Affezioni del Sistema Nervoso

Comuni

Non comuni:

Vedere anche sotto in Amnesia

Reazioni avverse

amnesia, parestesia, sonnolenza
atassia/incoordinazione, capogiri,
disturbi dell'attenzione, parosmia,
disturbi del linguaggio (disartria,
eloquio inceppato), ipoestesia

Affezioni dell'apparato visivo

Non comuni:

alterazione visiva, diplopia

Affezioni dell'orecchio e dei labirinti

Non comuni:

iperacusia

Affezioni dell'apparato gastrointestinale

Non comuni:

nausea

Affezioni della cute e del tessuto sottocutaneo

Non comuni

reazione di fotosensibilità

Frequenza non nota

angioedema

Disturbi del metabolismo e della nutrizione

Non comuni

anoressia

Affezioni generali e relative alla sede di somministrazione

Non comuni

astenia, malessere

Affezioni del sistema immunitario

Molto rari

reazioni anafilattiche/anafilattoidi

Affezioni epatobiliari

Frequenza non nota

epatotossicità (prevalentemente
descritta come aumento delle
transaminasi)

Affezioni del sistema riproduttivo e della mammella

Comuni

dismenorrea

Affezioni psichiatriche

Non comuni

Depersonalizzazione, allucinazioni,
depressione, stato confusionale, apatia
sonnambulismo

Frequenza non nota

Vedere anche sotto in Depressione e reazioni psichiatriche
e “paradosse”

Amnesia

Con i dosaggi terapeutici raccomandati può verificarsi amnesia anterograda, il rischio aumenta a dosaggi più alti. Gli effetti amnesici possono associarsi a comportamento improprio (vedere paragrafo 4.4).

Depressione

Durante l'uso di benzodiazepine o sostanze benzodiazepino-simili può rendersi manifesta una preesistente depressione.

Reazioni psichiatriche e "paradosse"

E' noto che durante l'uso di benzodiazepine o sostanze benzodiazepino-simili possono verificarsi reazioni quali irrequietezza, agitazione, irritabilità, riduzione dell'inibizione, aggressività, pensiero alterato, delirio, collera, incubi notturni, depersonalizzazione, allucinazioni, psicosi, comportamento improprio, estroversione che sembra non appartenere al carattere ed altre reazioni avverse comportamentali. La comparsa di queste reazioni è più probabile negli anziani.

Dipendenza

L'uso (anche alle dosi terapeutiche) può portare allo sviluppo di dipendenza fisica: la sospensione della terapia può causare fenomeni di sospensione o di rebound (vedere paragrafo 4.4). Può presentarsi dipendenza psichica. Sono stati riportati casi di abuso di benzodiazepine e di farmaci benzodiazepino-simili.

4.9 Sovradosaggio

L'esperienza clinica sugli effetti di sovradosaggio acuto con Zerene è limitata ed i livelli del sovradosaggio nell'uomo non sono stati determinati.

Come con altre benzodiazepine o altre sostanze benzodiazepino-simili, il sovradosaggio non dovrebbe rappresentare un pericolo di vita a meno che queste non siano state assunte in associazione ad altre sostanze deprimenti il SNC (incluso l'alcool).

Nel trattamento del sovradosaggio con qualsiasi farmaco, deve essere tenuto presente che potrebbero essere state assunte più sostanze.

In caso di sovradosaggio da benzodiazepine o di sostanze benzodiazepino-simili per uso orale, è necessario indurre il vomito (entro 1 ora) se il paziente è cosciente oppure effettuare una lavanda gastrica, con protezione delle vie aeree, se il paziente è in stato di incoscienza. Se lo svuotamento dello stomaco non dovesse portare ad alcun vantaggio, somministrare carbone attivo per ridurre l'assorbimento. Le funzioni respiratoria e cardiovascolare devono essere attentamente controllate in un reparto di terapia intensiva.

Il sovradosaggio da benzodiazepine o sostanze benzodiazepino-simili si manifesta solitamente con vari gradi di depressione del sistema nervoso centrale, che variano dalla sonnolenza al coma. Nei casi lievi, i sintomi includono stato di torpore, confusione mentale e letargia; nei casi più gravi i sintomi possono includere atassia, ipotonia, ipotensione, depressione respiratoria, raramente coma e molto raramente morte.

Cromaturia (scolorimento delle urine a blu-verde) è stata riportata in caso di sovradosaggio di zaleplon.

Il flumazenil può essere utile come antidoto. Studi sugli animali suggeriscono che il flumazenil sia un antagonista di zaleplon e dovrebbe essere tenuto in considerazione nel trattamento del sovradosaggio da Zerene. Comunque, non vi è esperienza clinica con l'uso di flumazenil come antidoto nel sovradosaggio con Zerene.

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: farmaci benzodiazepino-correlati, codice ATC NO5CF03

Zaleplon è un ipnotico pirazolopirimidinico a struttura diversa da quella delle benzodiazepine e di altri ipnotici. Zaleplon si lega selettivamente al recettore di tipo I delle benzodiazepine.

Il profilo farmacocinetico di zaleplon mostra un rapido assorbimento ed una rapida eliminazione (vedere paragrafo 5.2). La combinazione delle sue caratteristiche di legame selettivo con il sottotipo del recettore, con alta selettività e la bassa affinità per il recettore benzodiazepinico di tipo I, è responsabile delle caratteristiche globali di Zerene.

L'efficacia di Zerene è stata dimostrata sia in studi sul sonno effettuati in laboratorio, utilizzando misurazioni oggettive di polisonnografia (PSG), sia in studi con pazienti ambulatoriali, utilizzando dei questionari per la valutazione del sonno. In questi studi, ai pazienti era stata diagnosticata un'insonnia primaria (psicofisiologica).

Negli studi condotti su pazienti non anziani ambulatoriali, utilizzando 10 mg di Zerene per un periodo fino a 4 settimane, la latenza del sonno è risultata diminuita. Nei pazienti anziani la latenza del sonno è spesso diminuita significativamente con Zerene 5 mg ed è diminuita consistentemente con Zerene 10 mg in confronto al placebo, in studi della durata di 2 settimane. Questa diminuzione della latenza del sonno è risultata significativamente diversa da quella osservata con il placebo. Gli studi della durata di 2 e 4 settimane hanno dimostrato che, con nessun dosaggio di Zerene, si è verificata tolleranza farmacologica.

Negli studi con Zerene, nei quali sono state utilizzate misurazioni oggettive di PSG, Zerene 10 mg si è rivelato più efficace, rispetto al placebo, nel diminuire la latenza del sonno e nell'aumentare la durata del sonno durante la prima metà della notte. Studi controllati, nei quali veniva misurata percentualmente la durata di ciascuna fase del sonno, hanno dimostrato che Zerene non altera le fasi del sonno.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Zaleplon è rapidamente e quasi completamente assorbito dopo somministrazione orale, e le concentrazioni massime vengono raggiunte entro 1 ora circa. Almeno il 71% della dose orale somministrata viene assorbita. Zaleplon subisce un metabolismo presistemico che porta ad una biodisponibilità assoluta di circa il 30%.

Distribuzione

Zaleplon è lipofilo ed ha un volume di distribuzione di circa $1,4 \pm 0,3$ l/kg dopo somministrazione endovenosa. Il legame alle proteine plasmatiche in vitro è di circa il 60%, ciò suggerisce un basso rischio di interazione da farmaci dovuto al legame proteico.

Metabolismo

Zaleplon è metabolizzato principalmente dall'aldeide ossidasi in 5-ossi-zaleplon. Inoltre, zaleplon è metabolizzato dal CYP3A4 alla forma desetilzaleplon che è ulteriormente metabolizzato dall'aldeide ossidasi in 5-ossi-desetilzaleplon. I metaboliti ossidativi sono ulteriormente metabolizzati per coniugazione tramite glucuronizzazione. Tutti i metaboliti di zaleplon sono inattivi sia nei modelli comportamentali animali sia nelle prove di attività effettuate in vitro.

Le concentrazioni plasmatiche di zaleplon sono aumentate in modo lineare con la dose e zaleplon non ha mostrato segni di accumulo a seguito di somministrazione fino a 30 mg/giorno. L'emivita di eliminazione di zaleplon è di circa 1 ora.

Escrezione

Zaleplon è escreto sotto forma di metaboliti inattivi, principalmente nelle urine (71%) e nelle feci (17%). Il cinquantasette per cento (57%) della dose è ritrovata nelle urine sotto forma di 5-ossi-zaleplon e del suo metabolita glucuronico, inoltre il 9% viene ritrovato sotto forma di 5-ossi-desetilzaleplon e del suo metabolita glucuronico. Il rimanente dell'escrezione urinaria è costituito da metaboliti minori. La maggior parte dell'escrezione fecale è costituita da 5-ossi-zaleplon.

Insufficienza epatica

Zaleplon è metabolizzato principalmente dal fegato, e subisce un significativo metabolismo presistemico. Di conseguenza la clearance orale di zaleplon è risultata ridotta rispettivamente del 70% e dell'87% in pazienti cirrotici compensati e non compensati, ciò ha portato ad un marcato aumento della C_{max} e dell'AUC medie (fino a 4 e 7 volte in pazienti compensati e non compensati, rispettivamente) se comparate a quelle di soggetti sani. La dose di zaleplon deve essere ridotta in pazienti con danno epatico da lieve a moderato e l'uso di zaleplon non è raccomandato in pazienti con grave compromissione epatica.

Insufficienza renale

La farmacocinetica della somministrazione di una singola dose di zaleplon è stata studiata in pazienti con compromissione renale lieve (clearance della creatinina da 40 a 89 ml/min) e moderata (da 20 a 39 ml/min), e in pazienti in dialisi. Nei pazienti con un compromissione moderata e in quelli in dialisi c'è stata una riduzione di circa il 23% nel picco della concentrazione plasmatica se comparati ai volontari sani. L'ampiezza dell'esposizione a zaleplon era simile in tutti i gruppi. Non è quindi necessario alcun aggiustamento della dose in pazienti con compromissione renale da lieve a moderata. Zaleplon non è stato adeguatamente studiato in pazienti con grave compromissione renale.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

La somministrazione orale ripetuta di zaleplon a ratti e cani ha provocato aumento del peso del fegato e delle ghiandole surrenali; comunque, questi aumenti si sono verificati ad alti dosaggi, multipli della dose terapeutica massima, sono stati reversibili, non sono stati associati a cambiamenti degenerativi microscopici nel fegato o nelle ghiandole surrenali, e sono stati conformi agli effetti osservati negli animali con altri composti che si legano ai recettori benzodiazepinici. In uno studio di tre mesi in cani prepuberi si è verificata una riduzione significativa del peso sia della prostata che dei testicoli ad alti dosaggi, multipli della dose terapeutica massima. La somministrazione orale di zaleplon a ratti per 104 settimane consecutive a livelli di dosaggio fino a 20 mg/Kg/die non ha provocato tumorigenicità farmaco-correlata. La somministrazione orale di zaleplon a topi per 65 o 104 settimane consecutive a livelli di dosaggio elevati (≥ 100 mg/Kg/die) ha provocato un aumento statisticamente significativo dei tumori epatici benigni ma non di quelli maligni. L'aumento dell'incidenza dei tumori epatici benigni nei topi è stato probabilmente un evento di tipo adattivo.

Nel complesso, i risultati degli studi preclinici non suggeriscono alcun rischio significativo circa la sicurezza dell'uso di Zerenale alle dosi raccomandate nell'uomo.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo della capsula
Cellulosa microcristallina,
amido pregelatinizzato,
silicone diossido,
sodio lauril solfato,
magnesio stearato,
lattosio monoidrato,

indigo carmine (E132),
titanio diossido (E171).

Involucro della capsula:

gelatina,
titanio diossido (E171),
ossido di ferro rosso (E172),
ossido di ferro giallo (E172),
ossido di ferro nero (E172),
sodio lauril solfato,
silicone diossido.

Gli inchiostri di stampa sull'involucro contengono (inchiostro dorato S-13050):

shellac,
lecitina,
simeticone,
ossido di ferro giallo (E172).

6.2 Incompatibilità

Non applicabile

6.3 Periodo di validità

3 anni.

6.4 Speciali precauzioni per la conservazione

Non conservare a temperatura superiore ai 30°C

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister di PVC/PVDC alluminio, da 10 e 14 capsule, con singoli alveoli per capsula. Potrebbero non essere commercializzate tutte le confezioni.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Nessuna istruzione particolare.

Zerene è stato studiato in modo tale che se il contenuto di una capsula è dissolto in un liquido, questo cambia colore e diviene opaco.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Meda AB
Pipers väg 2A
170 09 Solna
Svezia

8. NUMERI DELL'AUTORIZZAZIONE (DELLE AUTORIZZAZIONI) ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/99/099/001-003

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 12 Marzo 1999

Data del rinnovo: 12 Marzo 2009

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Dettagliate informazioni su questo farmaco sono disponibili sul sito web dell'Agenzia Europea dei Medicinali (EMA) <http://www.emea.europa.eu/>.

Medicinale non più autorizzato

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Zerene 10 mg capsule rigide

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni capsula contiene 10 mg di zaleplon.

Eccipienti: lattosio monoidrato 49 mg.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Capsule rigide.

Le capsule hanno un involucro duro di colore bianco opaco con una banda rosa, una "W" e il dosaggio "10 mg".

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Zerene è indicato per il trattamento di pazienti con insonnia che hanno difficoltà ad addormentarsi. E' indicato soltanto quando il disturbo è grave, invalidante o causa di problemi estremamente gravi.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Negli adulti, la dose raccomandata è di 10 mg.

Il trattamento deve essere il più breve possibile, con una durata massima di due settimane.

Zerene può essere preso immediatamente prima di andare a letto oppure dopo che il paziente si sia coricato ed incontri difficoltà ad addormentarsi. Poiché l'assunzione a stomaco pieno ritarda di circa 2 ore il tempo per raggiungere la massima concentrazione plasmatica, Zerene non deve essere assunto insieme o immediatamente prima del cibo.

La dose giornaliera totale di Zerene non deve superare i 10 mg in qualsiasi paziente. I pazienti devono essere informati di non assumere una seconda dose in una stessa notte.

Anziani

I pazienti anziani potrebbero essere sensibili agli effetti degli ipnotici; pertanto la dose raccomandata è di 5 mg di Zerene.

Pazienti pediatrici

Zerene è controindicato nei bambini (vedi paragrafo 4.3)

Insufficienza epatica

Poiché la clearance risulta ridotta, i pazienti con compromissione epatica da lieve a moderata devono essere trattati con Zerene 5 mg. In caso di compromissione epatica severa, vedi paragrafo 4.3

Insufficienza renale

Non è richiesto alcun aggiustamento del dosaggio in pazienti con insufficienza renale da lieve a moderata, in quanto la farmacocinetica di Zerene non è alterata in questi pazienti. È controindicato nella grave insufficienza renale (vedi paragrafo 4.3.).

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti.

Grave insufficienza epatica

Grave insufficienza renale

Sindrome dell' apnea nel sonno

Miastenia grave

Insufficienza respiratoria grave

Bambini (al di sotto dei 18 anni di età)

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

In pazienti che assumono sedativi-ipnotici sono stati segnalati comportamenti complessi come guida durante il sonno (guida durante uno stato di veglia parziale dopo ingestione di un sedativo ipnotico, con amnesia dell'evento). Tali eventi possono manifestarsi sia in chi fa uso da poco tempo di sedativi ipnotici, sia in chi li utilizza da molto tempo. Sebbene comportamenti come la guida durante il sonno possano manifestarsi con il solo uso di un sedativo ipnotico alle dosi terapeutiche, l'assunzione di alcool e altri depressanti del Sistema Nervoso Centrale (SNC) concomitante con quella di sedativi ipnotici sembra aumentare il rischio di tali comportamenti, così come può anche avvenire se si supera la dose massima raccomandata. Nei pazienti in cui si manifestino episodi di guida durante il sonno è raccomandata la sospensione di Zaleplon, poichè ciò costituisce un rischio per il paziente stesso e per la comunità. In pazienti in stato di veglia parziale dopo aver assunto un sedativo ipnotico sono anche stati riportati altri comportamenti complessi (ad esempio preparare e mangiare del cibo, telefonare, avere rapporti sessuali). Come avviene per la guida durante il sonno, i pazienti solitamente non ricordano tali eventi.

Con l'uso dei sedativi-ipnotici, compreso Zaleplon, sono state riportate gravi reazioni anafilattiche/anafilattoidi. Casi di angioedema che coinvolgono la lingua, la glottide o la laringe sono stati riportati in pazienti dopo la prima o le successive dosi di sedativi ipnotici, compreso Zaleplon. Alcuni pazienti che assumono sedativi ipnotici hanno manifestato ulteriori sintomi quali dispnea, occlusione della faringe, o nausea e vomito. Alcuni pazienti hanno avuto bisogno di una terapia medica di emergenza. Se l'angioedema interessa la lingua, la glottide o la laringe, l'eventuale ostruzione delle vie respiratorie può essere fatale. I pazienti che manifestino angioedema a seguito di trattamento con Zaleplon non dovrebbero fare più uso del farmaco.

L'insonnia può rappresentare il sintomo di un disturbo fisico o psichiatrico sottostante. L'insonnia che persiste o peggiora dopo un breve ciclo di trattamento con zaleplon può indicare la necessità di riesaminare il paziente.

A causa della breve emivita plasmatica di Zaleplon, deve essere presa in considerazione una terapia alternativa nel caso si verifichi risveglio mattutino precoce. I pazienti devono essere informati di non assumere una seconda dose in una stessa notte.

La somministrazione contemporanea di Zerenone con prodotti medicinali che influenzano il CYP3A4 causa modifiche delle concentrazioni plasmatiche di zaleplon. (vedere paragrafo 4.5)

Tolleranza

Dopo l'uso ripetuto per poche settimane può verificarsi una perdita di efficacia degli effetti ipnotici delle sostanze benzodiazepiniche e benzodiazepino-simili a breve durata d'azione.

Dipendenza

L'uso delle sostanze benzodiazepiniche e benzodiazepino-simili può portare alla dipendenza fisica e psichica. Il rischio di dipendenza aumenta in funzione della dose e della durata della terapia ed è maggiore nei pazienti con precedenti di abuso di alcool e di farmaci. Nei casi in cui si sia sviluppata dipendenza fisica, l'interruzione brusca del trattamento sarà accompagnata da sintomi da sospensione.

Questi possono comprendere cefalea, dolore muscolare, ansia estrema, tensione, agitazione, confusione ed irritabilità. In casi gravi possono verificarsi i seguenti sintomi: dissociazione dalla realtà, depersonalizzazione, iperacusia, intorpidimento e formicolio alle estremità, ipersensibilità alla luce, al rumore ed al contatto fisico, allucinazioni o attacchi epilettici. Durante la sorveglianza post-marketing sono stati riportati casi di dipendenza associata all'uso di zaleplon, prevalentemente in combinazione con altri agenti psicotropi.

Ricomparsa di insonnia e ansia

Alla sospensione del trattamento può verificarsi una sindrome transitoria che consiste nella ricomparsa, in forma accentuata, dei sintomi che avevano indotto al trattamento con una sostanza benzodiazepinica o simil-benzodiazepinica. Questa può essere accompagnata da altre reazioni che includono variazioni dell'umore, ansia o disturbi del sonno e irrequietezza.

Durata del trattamento

La durata del trattamento deve essere la più breve possibile (vedere paragrafo 4.2) e non deve superare le due settimane. Tale periodo non deve essere prolungato senza un riesame clinico del paziente.

Può essere utile informare il paziente, all'inizio del trattamento, che questo sarà di durata limitata. E' importante che il paziente sia a conoscenza della possibilità di ricomparsa dei fenomeni, riducendo così l'ansia nel caso si verificassero tali sintomi alla sospensione del trattamento.

Memoria e alterazioni psicomotorie

Le benzodiazepine e le sostanze benzodiazepino-simili possono indurre amnesia anterograda e alterazioni psicomotorie. Tali condizioni si verificano più frequentemente fino a parecchie ore dopo l'ingestione del prodotto. Per ridurre il rischio, i pazienti non devono intraprendere attività che richiedano una coordinazione psicomotoria per almeno 4 ore o più dopo aver assunto Zerene (vedere paragrafo 4.7).

Reazioni psichiatriche e "paradosse"

E' noto che durante l'uso di benzodiazepine o di sostanze benzodiazepino-simili si verificano reazioni quali irrequietezza, agitazione, irritabilità, riduzione dell'inibizione, aggressività, pensiero alterato, delirio, collera, incubi notturni, depersonalizzazione, allucinazioni, psicosi, comportamento improprio, estroversione che sembra non appartenere al carattere ed altri effetti comportamentali. Queste reazioni possono essere farmaco-indotte, spontanee dall'origine, o il risultato di un disturbo fisico o psichiatrico sottostante. La comparsa di queste reazioni è più probabile negli anziani. Nel caso ciò si verificasse, l'uso di questo prodotto deve essere sospeso. Qualsiasi nuovo segno o sintomo comportamentale richiede una valutazione accurata ed immediata.

Gruppi particolari di pazienti

Alcool e abuso di farmaci

Le benzodiazepine e le sostanze benzodiazepino-simili devono essere usate con estrema cautela nei pazienti con precedenti di abuso di alcool o di farmaci.

Insufficienza epatica

Le benzodiazepine e le sostanze benzodiazepino-simili non sono indicate nei pazienti con insufficienza epatica grave in quanto questi farmaci possono far precipitare un'encefalopatia (vedere paragrafo 4.2). Nei pazienti con insufficienza epatica da lieve a moderata la biodisponibilità di zaleplon è aumentata a causa della ridotta clearance e pertanto in questi pazienti è necessario modificare la dose.

Insufficienza renale

Zerene non è indicato nei pazienti con grave insufficienza renale poiché mancano adeguati studi a riguardo. Nei pazienti con lieve o moderata insufficienza renale il profilo farmacocinetico di zaleplon non si discosta significativamente da quello dei soggetti sani. Perciò non è richiesto alcun adeguamento posologico in questi pazienti.

Insufficienza respiratoria

I medicinali sedativi devono essere prescritti con cautela a pazienti con insufficienza respiratoria cronica.

Psicosi

Le benzodiazepine e le sostanze benzodiazepino-simili non sono raccomandate per il trattamento primario delle malattie psicotiche.

Depressione

Le benzodiazepine e le sostanze benzodiazepino-simili non devono essere usate da sole per trattare la depressione o l'ansia associata alla depressione (in tali pazienti potrebbero aumentare i suicidi). Inoltre, a causa dell'aumentato rischio di sovradosaggio intenzionale in pazienti con depressione in generale, la quantità di un medicinale, incluso zaleplon, prescritta per questi pazienti deve essere mantenuta al minimo necessario.

Zerene contiene lattosio. Pazienti con rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, deficit di lattasi di Lapp o malassorbimento di glucosio-galattosio non devono assumere questo farmaco.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Si sconsiglia l'assunzione contemporanea di alcool. L'effetto sedativo può essere aumentato se il farmaco è usato in associazione all'alcool. Ciò influenza la capacità di guidare o usare macchinari (vedi paragrafo 4.7).

Deve essere presa in considerazione l'associazione con altri farmaci che agiscono sul SNC. In caso di uso concomitante di antipsicotici (neurolettici), ipnotici, ansiolitici/sedativi, agenti antidepressivi, analgesici narcotici, medicinali anti-epilettici, anestetici e antistaminici sedativi può verificarsi un aumento della sedazione a livello centrale.

La somministrazione concomitante di una singola dose di zaleplon 10 mg e venlafaxina (a rilascio prolungato) 75 mg o 150 mg al giorno non influisce sulla memoria (rievocazione verbale immediata e ritardata) o sul rendimento psicomotorio (digit symbol substitution test). In aggiunta, non sono state riportate interazioni farmacocinetiche tra zaleplon e venlafaxina (a rilascio prolungato).

Nel caso di analgesici narcotici può verificarsi un aumento del senso di euforia che determina un aumento della dipendenza fisica.

La cimetidina, un inibitore moderato non specifico di diversi enzimi epatici inclusi sia l'aldeide ossidasi che il CYP3A4, ha prodotto un aumento dell'85% nelle concentrazioni plasmatiche di zaleplon poiché ha inibito sia l'enzima primario (aldeide ossidasi) che quello secondario (CYP3A4) responsabili del metabolismo di zaleplon. Pertanto si raccomanda cautela nel somministrare contemporaneamente cimetidina e Zerene.

La somministrazione contemporanea di Zerene con una dose singola di 800 mg di eritromicina, un forte inibitore selettivo del CYP3A4, ha determinato un aumento del 34% delle concentrazioni plasmatiche di zaleplon. Un aggiustamento del dosaggio abituale di Zerene non è considerato necessario, ma i pazienti devono essere avvertiti che gli effetti sedativi potrebbero aumentare.

Al contrario, la rifampicina, un forte induttore di numerosi enzimi epatici, incluso il CYP3A4 ha ridotto di quattro volte la concentrazione plasmatica di zaleplon. La somministrazione contemporanea di Zerene con induttori del CYP3A4 quali rifampicina, carbamazepina e fenobarbitone può portare ad una riduzione dell'efficacia di zaleplon.

Zerene non ha influenzato i profili farmacocinetici e farmacodinamici di digossina e warfarin, due sostanze con un ristretto indice terapeutico. Inoltre, l'ibuprofene, quale esempio di sostanze che

alterano l'escrezione renale, non ha mostrato alcuna interazione con Zerene .

4.6 Gravidanza ed allattamento

Sebbene gli studi su animali non abbiano mostrato effetti teratogeni o embriotossici, i dati clinici disponibili su Zerene sono insufficienti ad accertarne la sicurezza in gravidanza e allattamento. L'uso di Zerene non è raccomandato durante la gravidanza. Se il medicinale viene prescritto ad una donna potenzialmente fertile, questa deve essere avvertita di contattare il suo medico per la sospensione del medicinale nel caso intenda iniziare una gravidanza o sospetti di essere incinta.

Se per assolute necessità mediche, il medicinale viene somministrato durante la fase avanzata della gravidanza o durante il parto a dosi elevate, si possono prevedere sul neonato effetti quali ipotermia, ipotonia e depressione respiratoria moderata, dovuti all'azione farmacologica del composto.

I bambini nati da madri che assumevano benzodiazepine e sostanze benzodiazepino-simili in modo cronico durante le ultime fasi della gravidanza possono aver sviluppato dipendenza fisica e possono essere a rischio di sviluppare sintomi da sospensione nel periodo post-natale.

Poichè zaleplon è escreto nel latte materno, Zerene non deve essere somministrato alle madri durante l'allattamento.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Zerene ha un importante effetto sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari. Sedazione, amnesia, difficoltà di concentrazione e alterazioni della funzione muscolare possono influenzare negativamente la capacità di guidare o di usare macchinari. Nel caso di insufficiente durata del sonno, può aumentare la probabilità di riduzione della vigilanza (vedere paragrafo 4.5). Si raccomanda cautela nei pazienti che svolgono compiti che richiedano particolare abilità.

4.8 Effetti indesiderati

Gli effetti indesiderati più frequentemente riportati sono amnesia, parestesia, sonnolenza e dismenorrea.

Le frequenze sono definite come

Molto comuni ($\geq 1/10$)

Comuni ($\geq 1/100$, $< 1/10$)

Non comuni ($\geq 1/1000$, $< 1/100$)

Rari ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$)

Molto rari ($< 1/10000$)

Frequenza non nota (non è possibile una stima in base ai dati disponibili)

All'interno di ogni gruppo di frequenza gli effetti indesiderati sono presentati in ordine di gravità decrescente

Organo/Sistema (Frequenza)

Affezioni del Sistema Nervoso

Comuni

Non comuni:

Reazioni avverse

amnesia, parestesia, sonnolenza
atassia/incoordinazione, capogiri,
disturbi dell'attenzione, parosmia,
disturbi del linguaggio (disartria,
eloquio inceppato), ipoestesia

Vedere anche sotto in Amnesia

Affezioni dell'apparato visivo

Non comuni:

alterazione visiva, diplopia

Affezioni dell'orecchio e dei labirinti

Non comuni:

iperacusia

Affezioni dell'apparato gastrointestinale

Non comuni:

nausea

Affezioni della cute e del tessuto sottocutaneo

Non comuni

Frequenza non nota

reazione di fotosensibilità
angioedema

Disturbi del metabolismo e della nutrizione

Non comuni

anoressia

Affezioni generali e relative alla sede di somministrazione

Non comuni

astenia, malessere

Affezioni del sistema immunitario

Molto rari

reazioni anafilattiche/anafilattoidi

Affezioni epatobiliari

Frequenza non nota

epatotossicità (prevalentemente
descritta come aumento delle
transaminasi)

Affezioni del sistema riproduttivo e della mammella

Comuni

dismenorrea

Affezioni psichiatriche

Non comuni

Frequenza non nota

Depersonalizzazione, allucinazioni,
depressione, stato confusionale, apatia
sonnambulismo

Vedere anche sotto in Depressione e reazioni psichiatriche
e "paradosse"

Amnesia

Con i dosaggi terapeutici raccomandati può verificarsi amnesia anterograda, il rischio aumenta a dosaggi più alti. Gli effetti amnesici possono associarsi a comportamento improprio (vedere paragrafo 4.4).

Depressione

Durante l'uso di benzodiazepine o sostanze benzodiazepino-simili può rendersi manifesta una preesistente depressione.

Reazioni psichiatriche e "paradosse"

E' noto che durante l'uso di benzodiazepine o sostanze benzodiazepino-simili possono verificarsi reazioni quali irrequietezza, agitazione, irritabilità, riduzione dell'inibizione, aggressività, pensiero alterato, delirio, collera, incubi notturni, depersonalizzazione, allucinazioni, psicosi, comportamento improprio, estroversione che sembra non appartenere al carattere ed altre reazioni avverse comportamentali. La comparsa di queste reazioni è più probabile negli anziani.

Dipendenza

L'uso (anche alle dosi terapeutiche) può portare allo sviluppo di dipendenza fisica: la sospensione della terapia può causare fenomeni di sospensione o di rebound (vedere paragrafo 4.4). Può presentarsi dipendenza psichica. Sono stati riportati casi di abuso di benzodiazepine e di farmaci benzodiazepino-simili.

4.9 Sovradosaggio

L'esperienza clinica sugli effetti di sovradosaggio acuto con Zerene è limitata ed i livelli del sovradosaggio nell'uomo non sono stati determinati.

Come con altre benzodiazepine o altre sostanze benzodiazepino-simili, il sovradosaggio non dovrebbe rappresentare un pericolo di vita a meno che queste non siano state assunte in associazione ad altre sostanze deprimenti il SNC (incluso l'alcool).

Nel trattamento del sovradosaggio con qualsiasi farmaco, deve essere tenuto presente che potrebbero essere state assunte più sostanze.

In caso di sovradosaggio da benzodiazepine o di sostanze benzodiazepino-simili per uso orale, è necessario indurre il vomito (entro 1 ora) se il paziente è cosciente oppure effettuare una lavanda gastrica, con protezione delle vie aeree, se il paziente è in stato di incoscienza. Se lo svuotamento dello stomaco non dovesse portare ad alcun vantaggio, somministrare carbone attivo per ridurre l'assorbimento. Le funzioni respiratoria e cardiovascolare devono essere attentamente controllate in un reparto di terapia intensiva.

Il sovradosaggio da benzodiazepine o sostanze benzodiazepino-simili si manifesta solitamente con vari gradi di depressione del sistema nervoso centrale, che variano dalla sonnolenza al coma. Nei casi lievi, i sintomi includono stato di torpore, confusione mentale e letargia; nei casi più gravi i sintomi possono includere atassia, ipotonia, ipotensione, depressione respiratoria, raramente coma e molto raramente morte.

Cromaturia (scolorimento delle urine a blu-verde) è stata riportata in caso di sovradosaggio di zaleplon.

Il flumazenil può essere utile come antidoto. Studi sugli animali suggeriscono che il flumazenil sia un antagonista di zaleplon e dovrebbe essere tenuto in considerazione nel trattamento del sovradosaggio da Zerene. Comunque, non vi è esperienza clinica con l'uso di flumazenil come antidoto nel sovradosaggio con Zerene.

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: farmaci benzodiazepino-correlati, codice ATC NO5CF03

Zaleplon è un ipnotico pirazolopirimidinico a struttura diversa da quella delle benzodiazepine e di altri ipnotici.. Zaleplon si lega selettivamente al recettore di tipo I delle benzodiazepine.

Il profilo farmacocinetico di zaleplon mostra un rapido assorbimento ed una rapida eliminazione (vedere paragrafo 5.2). La combinazione delle sue caratteristiche di legame selettivo con il sottotipo del recettore, con alta selettività e la bassa affinità per il recettore benzodiazepinico di tipo I, è responsabile delle caratteristiche globali di Zerene.

L'efficacia di Zerene è stata dimostrata sia in studi sul sonno effettuati in laboratorio, utilizzando misurazioni oggettive di polisonnografia (PSG), sia in studi con pazienti ambulatoriali, utilizzando dei questionari per la valutazione del sonno. In questi studi, ai pazienti era stata diagnosticata un'insonnia primaria (psicofisiologica).

Negli studi condotti su pazienti non anziani ambulatoriali, utilizzando 10 mg di Zerene per un periodo fino a 4 settimane, la latenza del sonno è risultata diminuita. Nei pazienti anziani la latenza del sonno è spesso diminuita significativamente con Zerene 5 mg ed è diminuita consistentemente con Zerene 10 mg in confronto al placebo, in studi della durata di 2 settimane. Questa diminuzione della latenza del sonno è risultata significativamente diversa da quella osservata con il placebo. Gli studi della durata di 2 e 4 settimane hanno dimostrato che, con nessun dosaggio di Zerene, si è verificata tolleranza farmacologica.

Negli studi con Zerene, nei quali sono state utilizzate misurazioni oggettive di PSG, Zerene 10 mg si è rivelato più efficace, rispetto al placebo, nel diminuire la latenza del sonno e nell'aumentare la durata del sonno durante la prima metà della notte. Studi controllati, nei quali veniva misurata percentualmente la durata di ciascuna fase del sonno, hanno dimostrato che Zerene non altera le fasi del sonno.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Zaleplon è rapidamente e quasi completamente assorbito dopo somministrazione orale, e le concentrazioni massime vengono raggiunte entro 1 ora circa. Almeno il 71% della dose orale somministrata viene assorbita. Zaleplon subisce un metabolismo presistemico che porta ad una biodisponibilità assoluta di circa il 30%.

Distribuzione

Zaleplon è lipofilo ed ha un volume di distribuzione di circa $1,4 \pm 0,3$ l/kg dopo somministrazione endovenosa. Il legame alle proteine plasmatiche in vitro è di circa il 60%, ciò suggerisce un basso rischio di interazione da farmaci dovuto al legame proteico.

Metabolismo

Zaleplon è metabolizzato principalmente dall'aldeide ossidasi in 5-ossi-zaleplon. Inoltre, zaleplon è metabolizzato dal CYP3A4 alla forma desetilzaleplon che è ulteriormente metabolizzato dall'aldeide ossidasi in 5-ossi-desetilzaleplon. I metaboliti ossidativi sono ulteriormente metabolizzati per coniugazione tramite glucuronizzazione. Tutti i metaboliti di zaleplon sono inattivi sia nei modelli comportamentali animali sia nelle prove di attività effettuate in vitro.

Le concentrazioni plasmatiche di zaleplon sono aumentate in modo lineare con la dose e zaleplon non ha mostrato segni di accumulo a seguito di somministrazione fino a 30 mg/giorno. L'emivita di

eliminazione di zaleplon è di circa 1 ora.

Escrezione

Zaleplon è escreto sotto forma di metaboliti inattivi, principalmente nelle urine (71%) e nelle feci (17%). Il cinquantasette per cento (57%) della dose è ritrovata nelle urine sotto forma di 5-ossi-zaleplon e del suo metabolita glucuronico, inoltre il 9% viene ritrovato sotto forma di 5-ossi-desetilzaleplon e del suo metabolita glucuronico. Il rimanente dell'escrezione urinaria è costituito da metaboliti minori. La maggior parte dell'escrezione fecale è costituita da 5-ossi-zaleplon.

Insufficienza epatica

Zaleplon è metabolizzato principalmente dal fegato, e subisce un significativo metabolismo presistemico. Di conseguenza la clearance orale di zaleplon è risultata ridotta rispettivamente del 70% e dell'87% in pazienti cirrotici compensati e non compensati, ciò ha portato ad un marcato aumento della C_{max} e dell'AUC medie (fino a 4 e 7 volte in pazienti compensati e non compensati, rispettivamente) se comparate a quelle di soggetti sani. La dose di zaleplon deve essere ridotta in pazienti con danno epatico da lieve a moderato e l'uso di zaleplon non è raccomandato in pazienti con grave compromissione epatica.

Insufficienza renale

La farmacocinetica della somministrazione di una singola dose di zaleplon è stata studiata in pazienti con compromissione renale lieve (clearance della creatinina da 40 a 89 ml/min) e moderata (da 20 a 39 ml/min), e in pazienti in dialisi. Nei pazienti con un compromissione moderata e in quelli in dialisi c'è stata una riduzione di circa il 23% nel picco della concentrazione plasmatica se comparati ai volontari sani. L'ampiezza dell'esposizione a zaleplon era simile in tutti i gruppi. Non è quindi necessario alcun aggiustamento della dose in pazienti con compromissione renale da lieve a moderata. Zaleplon non è stato adeguatamente studiato in pazienti con grave compromissione renale.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

La somministrazione orale ripetuta di zaleplon a ratti e cani ha provocato aumento del peso del fegato e delle ghiandole surrenali; comunque, questi aumenti si sono verificati ad alti dosaggi, multipli della dose terapeutica massima, sono stati reversibili, non sono stati associati a cambiamenti degenerativi microscopici nel fegato o nelle ghiandole surrenali, e sono stati conformi agli effetti osservati negli animali con altri composti che si legano ai recettori benzodiazepinici. In uno studio di tre mesi in cani prepuberi si è verificata una riduzione significativa del peso sia della prostata che dei testicoli ad alti dosaggi, multipli della dose terapeutica massima. La somministrazione orale di zaleplon a ratti per 104 settimane consecutive a livelli di dosaggio fino a 20 mg/Kg/die non ha provocato tumorigenicità farmaco-correlata. La somministrazione orale di zaleplon a topi per 65 o 104 settimane consecutive a livelli di dosaggio elevati (≥ 100 mg/Kg/die) ha provocato un aumento statisticamente significativo dei tumori epatici benigni ma non di quelli maligni. L'aumento dell'incidenza dei tumori epatici benigni nei topi è stato probabilmente un evento di tipo adattivo.

Nel complesso, i risultati degli studi preclinici non suggeriscono alcun rischio significativo circa la sicurezza dell'uso di Zerene alle dosi raccomandate nell'uomo.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Interno della capsula
Cellulosa microcristallina,
amido pregelatinizzato,
silicone diossido,
sodio lauril solfato,
magnesio stearato,

lattosio monoidrato,
indigo carmine (E132),
titanio biossido (E171).

Involucro della capsula:
gelatina,
titanio diossido (E171),
sodio lauril solfato,
silicone diossido.

Gli inchiostri di stampa sull'involucro contengono (inchiostro rosa SW-1105):
shellac,
titanio diossido (E171),
idrossido di ammonio,
ossido di ferro rosso (E172),
ossido di ferro giallo (E172).

6.2 Incompatibilità

Non applicabile.

6.3 Periodo di validità

3 anni.

6.4 Speciali precauzioni per la conservazione

Non conservare a temperatura superiore ai 30°C.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister di PVC/PVDC alluminio, da 7, 10 e 14 capsule, con singoli alveoli per capsula. Potrebbero non essere commercializzate tutte le confezioni.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Nessuna istruzione particolare.

Zerene è stato studiato in modo tale che se il contenuto di una capsula è dissolto in un liquido, questo cambia colore e diviene opaco.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Meda AB
Pipers väg 2A
170 09 Solna
Svezia

8. NUMERI DELL'AUTORIZZAZIONE (DELLE AUTORIZZAZIONI) ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/99/099/004-006

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 12 Marzo 1999

Data del rinnovo: 12 Marzo 2009

DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Dettagliate informazioni su questo farmaco sono disponibili sul sito web dell'Agenzia Europea dei Medicinali (EMA) <http://www.emea.europa.eu/>

Medicinale non più autorizzato

ALLEGATO II

- A. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALLA PRODUZIONE
RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN
COMMERCIO**

**A. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE(I) ALLA PRODUZIONE RESPONSABILE
DEL RILASCIO DEI LOTTI**

Nome ed indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

MEDA Manufacturing GmbH
Neurather Ring 1
51063 Colonia
Germania

B. CONDIZIONI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

- **CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZAZIONE IMPOSTE AL
TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

- **CONDIZIONI O RESTRIZIONI RIGUARDANTI LA SICUREZZA E L'IMPIEGO
DEL MEDICINALE**

Non applicabile

Medicinale non più autorizzato

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

Medicinale non più autorizzato

A. ETICHETTATURA

Medicinale non più autorizzato

INFORMAZIONI DA APPORRE SULL'IMBALLAGGIO ESTERNO
TESTO PER ZERENE 5 MG CAPSULE – CONFEZIONI DA 7, 10 E 14 CAPSULE

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

ZERENE capsule rigide da 5 mg
zaleplon

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni capsula rigida contiene 5 mg di zaleplon.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene inoltre: lattosio monoidrato
Per ulteriori informazioni vedere il foglietto illustrativo.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

7 capsule rigide
10 capsule rigide
14 capsule rigide

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso orale.

6. AVVERTENZA SPECIALE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA PORTATA E DALLA VISTA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) SPECIALE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Non conservare a temperatura superiore ai 30°C

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE

**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE
ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Meda AB
Pipers väg 2A
170 09 Solna
Svezia

**12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE (DELLE AUTORIZZAZIONI)
ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

13. NUMERO DI LOTTO

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Zerene 5 mg

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTERS PER ZERENE 5 MG CAPSULE

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE
--

Zerene 5 mg capsule rigide
zaleplon

2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Meda AB

3. DATA DI SCADENZA

4. NUMERO DI LOTTO

5. ALTRO

Medicinale non più autorizzato

INFORMAZIONI DA APPORRE SULL'IMBALLAGGIO ESTERNO
TESTO PER ZERENE 10 MG CAPSULE – CONFEZIONI DA 7, 10 E 14 CAPSULE

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Zerene capsule rigide da 10 mg
zaleplon

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni capsula rigida di Zerene contiene 10 mg di zaleplon.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene inoltre: lattosio monoidrato
Per ulteriori informazioni vedere il foglietto illustrativo.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

7 capsule rigide
10 capsule rigide
14 capsule rigide

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso orale.

6. AVVERTENZA SPECIALE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA PORTATA E DALLA VISTA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) SPECIALE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Non conservare a temperatura superiore ai 30°C

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO
--

Meda AB
Pipers väg 2A
170 09 Solna
Svezia

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE (DELLE AUTORIZZAZIONI ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO
--

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

13. NUMERO DI LOTTO

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Zerene 10 mg

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTERS TESTO PER ZERENE 10 MG CAPSULE
--

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE
--

Zerene 10 mg capsule rigide
zaleplon

2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Meda AB

3. DATA DI SCADENZA

4. NUMERO DI LOTTO

5. ALTRO

Medicinale non più autorizzato

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Medicinale non più autorizzato

FOGLIO ILLUSTRATIVO: INFORMAZIONI PER L'UTILIZZATORE

Zerene 5 mg capsule rigide
zaleplon

Legga attentamente tutto il foglio illustrativo prima di iniziare a prendere questo medicinale.

- Conservi questo foglio illustrativo. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al Suo medico o al Suo farmacista.
- Questo medicinale è stato prescritto per Lei. Non lo dia mai ad altri. Infatti, per altri individui questo medicinale potrebbe essere pericoloso, anche se i loro sintomi sono uguali ai Suoi.
- Se uno qualsiasi degli effetti indesiderati si aggrava o se nota la comparsa di un qualsiasi effetto indesiderato non elencato in questo foglio, informi il medico o il farmacista.

Contenuto di questo foglio illustrativo:

1. Che cos'è Zerene e a che cosa serve
2. Prima di prendere Zerene
3. Come prendere Zerene
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Zerene
6. Altre informazioni

1. CHE COS'È ZERENE E A CHE COSA SERVE

Zerene appartiene ad una classe di sostanze chiamate farmaci benzodiazepine-correlate, che consistono in preparazioni con azione ipnotica.

Zerene l'aiuterà a dormire. I disturbi del sonno generalmente non durano a lungo e la maggior parte delle persone necessita soltanto di un breve periodo di trattamento. La durata del trattamento in genere varia da pochi giorni a due settimane. Se dopo aver terminato le capsule lei avesse ancora disturbi del sonno, contatti di nuovo il suo medico.

2. PRIMA DI PRENDERE ZERENE

Non prenda Zerene nel caso che lei

- abbia allergia (ipersensibilità) a zaleplon o ad uno qualsiasi degli eccipienti di Zerene
- soffra di sindrome di apnea durante il sonno (sospensione della respirazione per brevi periodi durante il sonno)
- soffra di gravi affezioni renali o epatiche
- soffra di miastenia grave (debolezza o stanchezza muscolare molto marcata)
- soffra di gravi problemi respiratori o toracici

Se avesse dei dubbi sulla presenza di una di queste condizioni, chieda consiglio al suo medico. I bambini al di sotto dei 18 anni di età non devono assumere Zerene .

Faccia attenzione con Zerene soprattutto

- Non beva mai alcoolici durante il trattamento con Zerene . L'alcool può aumentare gli effetti collaterali di qualsiasi farmaco che aiuta a dormire.
- Utilizzi il prodotto con estrema cautela nel caso abbia avuto dipendenza da farmaci o da alcool.
- Se sta assumendo medicinali appartenenti alla classe degli inducenti del sonno, in cui è inclusa anche Zerene, c'è la possibilità che Lei possa sviluppare dipendenza a questi farmaci. Se si sviluppa dipendenza, la sospensione improvvisa del trattamento può accompagnarsi a sintomi da astinenza. Questi sintomi possono consistere in mal di testa, dolore muscolare, grave ansietà,

- tensione, confusione, irritabilità e irrequietezza.
- Non utilizzi Zerene o qualsiasi altro farmaco induttore di sonno per periodi più lunghi di quelli indicati dal Suo medico.
- Non assuma un'altra dose di Zerene nella medesima notte.
- Se persiste o peggiora la sua insonnia, contatti il suo medico.
- Con l'assunzione di farmaci per il sonno, esiste la possibilità che si possa verificare un certo tipo di perdita temporanea della memoria (amnesia) e perdita di coordinazione. Solitamente ciò può essere escluso evitando qualsiasi tipo di attività per almeno 4 ore dopo aver preso Zerene.
- E' possibile che si possa manifestare sonnambulismo (camminare durante il sonno) compresi mangiare o guidare pur non essendo completamente svegli, senza avere memoria dell'evento. Se dovesse manifestarsi uno qualsiasi di questi eventi contatti il suo medico immediatamente.
- Reazioni quali irrequietezza, agitazione, irritabilità, aggressività, alterazioni del pensiero, delusione, incubi, depersonalizzazione, allucinazioni, psicosi, collera, comportamento alterato, estroversione, non compatibili con il carattere, e altri effetti sul comportamento, sono stati segnalati a seguito dell'uso di medicinali per il trattamento dell'insonnia, incluso Zerene. Queste reazioni possono essere indotte da medicinali, spontanee in origine, o causate da un'affezione psicofisica sottostimata. Sono più frequenti negli anziani. Se avviene queste reazioni, contatti subito il suo medico.
- Sono stati riportati rari casi di gravi reazioni allergiche. Una reazione allergica può comprendere rash, prurito, difficoltà respiratoria, o gonfiore a viso, labbra, faringe e lingua, o nausea e vomito. Se dovesse manifestarsi uno qualsiasi di questi eventi contatti il suo medico immediatamente.

Assunzione di Zerene con altri medicinali

Non prenda nessun altro medicinale senza aver prima consultato il suo medico o il farmacista. Questo vale anche per i medicinali che possono essere acquistati senza prescrizione medica. Alcuni farmaci possono causare sonnolenza e non devono essere presi durante l'assunzione di Zerene.

Nel caso Zerene venga assunto con altri farmaci che agiscono sul cervello, questa associazione può causarle maggiore sonnolenza di quanto previsto. Tenga presente che tali associazioni possono causarle sonnolenza il giorno successivo. Questi medicinali comprendono: sostanze utilizzate nel trattamento di condizioni mentali (antipsicotici, ipnotici, ansiolitici/sedativi, antidepressivi), farmaci utilizzati nel trattamento del dolore acuto (analgesici narcotici), farmaci utilizzati per il trattamento degli attacchi epilettici/convulsioni (farmaci antiepilettici), anestetici e farmaci utilizzati nel trattamento delle allergie (antistaminici sedativi).

Informi il suo medico o il farmacista se sta assumendo cimetidina (un farmaco per lo stomaco) o eritromicina (un antibiotico).

Assunzione di Zerene con cibi e bevande

Non si consiglia di prendere Zerene durante o immediatamente dopo un pasto abbondante in quanto il medicinale potrebbe agire più lentamente. Inghiotta la(e) capsula(e) con un bicchiere d'acqua. Non beva mai alcolici durante il trattamento con Zerene (v. "Faccia attenzione soprattutto")

Gravidanza e allattamento

Informi il suo medico se è incinta o se intende iniziare una gravidanza.

Zerene non deve essere preso durante questi periodi poiché non ci sono sufficienti dati clinici disponibili per determinare la sua sicurezza durante la gravidanza.

Informi il suo medico se sta allattando.

Zerene non deve essere preso durante questo periodo poiché non ci sono sufficienti dati clinici disponibili per determinare la sua sicurezza durante l'allattamento.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Zerene può causare sonnolenza, perdita di concentrazione, di memoria o debolezza muscolare. Questa sintomatologia può peggiorare se la durata del sonno è inferiore a 7 o 8 ore dopo l'assunzione del medicinale. Se si presentano questi sintomi non guidare od usare macchinari.

Informazione importante sugli eccipienti di Zerene

Se il suo medico le ha riferito che è intollerante ad alcuni zuccheri, lo contatti prima di assumere questo farmaco.

3. COME PRENDERE ZERENE

- Prenda la dose esatta prescritta dal suo medico. Non la modifichi senza aver prima consultato il suo medico.
La dose consigliata per gli adulti è di 10 mg prima di coricarsi o se, dopo essersi coricato, si ha difficoltà ad addormentarsi. Non deve assumere una seconda dose nella medesima notte.
- Ci sono dosaggi diversi per le persone che hanno 65 anni o più e per quelle che hanno problemi epatici da lievi a moderati:

65 anni o più: prendere una capsula da 5 mg
Problemi epatici da lievi a moderati: prendere una capsula da 5 mg.

Zerene è stato studiato in modo tale che se il contenuto di una capsula è dissolto in un liquido, questo cambia colore e diviene opaco.

Se prende più Zerene del dovuto

Contattare immediatamente un medico e riferire quante capsule sono state prese. Non recarsi da soli per ricevere assistenza medica.

In caso di assunzione di una dose superiore a quella indicata comparirà velocemente sonnolenza, dosi elevate probabilmente possono causare coma.

Se dimentica di prendere Zerene

E' sufficiente prendere la successiva dose al momento stabilito, quindi proseguire come in precedenza. Non provare a incrementare la dose successiva a quella non assunta.

Se interrompe il trattamento con Zerene

Quando si interrompe il trattamento, la sua insonnia iniziale potrebbe ripresentarsi e lei potrebbe soffrire di disturbi quali cambio d'umore, ansia e agitazione. Se avverte tali sintomi, chieda chiarimenti al suo medico.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo prodotto, si rivolga al medico o al farmacista.

4. POSSIBILI EFFETTI INDESIDERATI

Come tutti i medicinali Zerene può causare effetti indesiderati, ma non in tutti i soggetti. Se nota uno dei seguenti effetti indesiderati oppure ogni altro cambiamento dello stato di salute, informi il medico il più velocemente possibile.

La frequenza con cui si manifestano gli effetti indesiderati sotto riportati è la seguente:

molto comune (più di 1 su 10 pazienti)

comune (da 1 a 10 su 100 pazienti)

non comune (da 1 a 10 su 1000 pazienti)

raro (da 1 a 10 su 10.000 pazienti)

molto raro (meno di 1 su 10.000 pazienti)

non noto (la frequenza non può essere stimata con i dati disponibili)

Come tutti i medicinali, Zerene può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino. Se nota uno qualsiasi dei seguenti sintomi, o un qualsiasi problema di salute, lo riferisca al suo medico il più velocemente possibile.

Effetti indesiderati che possono comparire comunemente sono: sonnolenza; difficoltà della memoria; sensazione di formicolio, per esempio alle estremità (parestesia); mestruazioni dolorose.

Gli effetti indesiderati non comuni includono: senso di barcollamento; debolezza; coordinazione dei movimenti ridotta; instabilità e/o cadute (atassia); concentrazione ridotta; apatia; agitazione notturna; depressione; agitazione; irritabilità; confusione; pensiero e comportamento alterato (estroversione che sembra non appartenere al carattere, inibizione diminuita, aggressività, collera, delusione, depersonalizzazione, psicosi); incubi; allucinazioni; sdoppiamento della visione o altri problemi visivi; aumentata sensibilità al rumore (iperacusia); disturbi dell'olfatto (parosmia); disturbi del linguaggio compreso eloquio incespato; intorpidimento, per esempio alle estremità (ipoestesia); nausea; diminuzione dell'appetito; aumento della sensibilità alla luce (luce del sole, luce UV); vaga sensazione di malessere (indisposizione).

In casi molto rari, sono state riportate, e possono necessitare di immediata assistenza medica, reazioni allergiche, alcune severe, che a volte si accompagnano a difficoltà respiratoria. Una reazione allergica può comprendere anche rash, prurito, difficoltà respiratoria, o gonfiore a viso, labbra, faringe o lingua.

Se viene riportato un aumento delle transaminasi (un gruppo di enzimi epatici presenti naturalmente nel sangue) potrebbe essere un segno di problemi al fegato.

Se uno qualsiasi degli effetti indesiderati si aggrava, o se nota la comparsa di un qualsiasi effetto indesiderato non elencato in questo foglio, informi il medico o il farmacista.

5. COME CONSERVARE ZERENE

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

Non usi Zerene dopo la data di scadenza che è riportata sull'astuccio di cartone. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno del mese.

Non conservare a temperatura superiore a 30°C.

Nel caso avesse ulteriori domande, consulti il suo medico o il farmacista.

I medicinali non dovrebbero essere esposti all'umidità o mal conservati. Chieda al suo farmacista come eliminare i medicinali scaduti. Ciò aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. ALTRE INFORMAZIONI

Cosa contiene Zerene

Il principio attivo in ogni capsula rigida di Zerene è zaleplon 5 mg.

Le capsule contengono anche cellulosa microcristallina, amido pregelatinizzato, silicio biossido, sodio lauril solfato, magnesio stearato, lattosio monoidrato, indigo carminio (E132), titanio biossido (E171).

Ingredienti dell'involucro della capsula: gelatina, titanio biossido (E171), ossido di ferro rosso (E172), ossido di ferro giallo (E172), ossido di ferro nero (E172), sodio lauril solfato e silicio biossido. Gli inchiostri di stampa sull'involucro contengono (inchiostro dorato S-13050): lacca, lecitina, simeticone, ossido di ferro giallo (E172).

Descrizione dell'aspetto di Zerene e contenuto della confezione

Zerene 5 mg capsule rigide, che contengono una polvere blu intensamente scura, posseggono un cappuccio marrone chiaro con impressa la scritta in oro "W" ed un corpo bianco con impressa la scritta in oro "5 mg". Sono confezionate in blister. Ciascuna confezione contiene 7, 10 o 14 capsule rigide. Potrebbero non essere commercializzate tutte le confezioni.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e produttore

Titolare dell'Autorizzazione
all'Immissione in Commercio:

Meda AB
Pipers väg 2A
170 09 Solna
Svezia

Produttore
MEDA Manufacturing GmbH
Neerather Ring 1
51363 Colonia
Germania

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Ireland
Meda Health Sales Ireland Ltd.
Office 10
Dunboyne Business Park
Dunboyne
IRL - Co Meath
Tel: +353 1 862 66 24

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Questo foglio è stato approvato l'ultima volta il

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia Europea dei Medicinali (EMA): <http://www.ema.europa.eu/>.

FOGLIO ILLUSTRATIVO: INFORMAZIONI PER L'UTILIZZATORE

Zerene 10 mg capsule rigide
zaleplon

Legga attentamente tutto il foglio illustrativo prima di iniziare a prendere questo medicinale.

- Conservi questo foglio illustrativo. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al Suo medico o al Suo farmacista.
- Questo medicinale è stato prescritto per Lei. Non lo dia mai ad altri. Infatti per altri individui questo medicinale potrebbe essere pericoloso, anche se i loro sintomi sono uguali ai Suoi.
- Se uno qualsiasi degli effetti indesiderati si aggrava o se nota la comparsa di un qualsiasi effetto indesiderato non elencato in questo foglio, informi il medico o il farmacista.

Contenuto di questo foglio illustrativo:

1. Che cos'è Zerene e a che cosa serve
2. Prima di prendere Zerene
3. Come prendere Zerene
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Zerene
6. Altre informazioni

1. CHE COS'È ZERENE E A CHE COSA SERVE

Zerene appartiene ad una classe di sostanze chiamate farmaci benzodiazepine-correlate, che consistono in preparazioni con azione ipnotica.

Zerene l'aiuterà a dormire. I disturbi del sonno generalmente non durano a lungo e la maggior parte delle persone necessita soltanto di un breve periodo di trattamento. La durata del trattamento in genere varia da pochi giorni a due settimane. Se dopo aver terminato le capsule lei avesse ancora disturbi del sonno, contatti di nuovo il suo medico.

2. PRIMA DI PRENDERE ZERENE

Non prenda Zerene nel caso che lei

- abbia allergia (ipersensibilità) a zaleplon o ad uno qualsiasi degli altri eccipienti di Zerene
- soffra di sindrome di apnea durante il sonno (sospensione della respirazione per brevi periodi durante il sonno)
- soffra di gravi affezioni renali o epatiche
- soffra di miastenia grave (debolezza o stanchezza muscolare molto marcata)
- soffra di gravi problemi respiratori o toracici

Se avesse dei dubbi sulla presenza di una di queste condizioni, chieda consiglio al suo medico. I bambini al di sotto dei 18 anni di età non devono assumere Zerene .

Faccia attenzione con Zerene soprattutto

- Non beva mai alcoolici durante il trattamento con Zerene . L'alcool può aumentare gli effetti collaterali di qualsiasi farmaco che aiuta a dormire.
- Utilizzi il prodotto con estrema cautela nel caso abbia avuto dipendenza da farmaci o da alcool.
- Se sta assumendo medicinali appartenenti alla classe degli inducenti del sonno, in cui è inclusa anche Zerene, c'è la possibilità che Lei possa sviluppare dipendenza a questi farmaci. Se si sviluppa dipendenza, la sospensione improvvisa del trattamento può accompagnarsi a sintomi

da astinenza. Questi sintomi possono consistere in mal di testa, dolore muscolare, grave ansietà, tensione, confusione, irritabilità e irrequietezza.

- Non utilizzi Zerene o qualsiasi altro farmaco induttore di sonno per periodi più lunghi di quelli indicati dal Suo medico.
- Non assuma un'altra dose di Zerene nella medesima notte.
- Se persiste o peggiora la sua insonnia, contatti il suo medico.
- Con l'assunzione di farmaci per il sonno, esiste la possibilità che si possa verificare un certo tipo di perdita temporanea della memoria (amnesia) e perdita di coordinazione. Solitamente ciò può essere escluso evitando qualsiasi tipo di attività per almeno 4 ore dopo aver preso Zerene.
- E' possibile che si possa manifestare sonnambulismo (camminare durante il sonno) compresi mangiare o guidare pur non essendo completamente svegli, senza avere memoria dell'evento. Se dovesse manifestarsi uno qualsiasi di questi eventi contatti il suo medico immediatamente.
- Reazioni quali irrequietezza, agitazione, irritabilità, aggressività, alterazioni del pensiero, delusione, incubi, depersonalizzazione, allucinazioni, psicosi, collera, comportamento alterato, estroversione non compatibili con il carattere e altri effetti sul comportamento, sono stati segnalati a seguito dell'uso di medicinali per il trattamento dell'insonnia, incluso Zerene. Queste reazioni possono essere indotte da medicinali, spontanee in origine, o causate da un'affezione psicofisica sottostimata. Sono più frequenti negli anziani. Se avete queste reazioni, contatti subito il suo medico.
- Sono stati riportati rari casi di gravi reazioni allergiche. Una reazione allergica può comprendere rash, prurito, difficoltà respiratoria, o gonfiore a viso, labbra, faringe o lingua, o nausea e vomito. Se dovesse manifestarsi uno qualsiasi di questi eventi contatti il suo medico immediatamente.

Assunzione di Zerene con altri medicinali:

Non prenda nessun altro medicinale senza aver prima consultato il suo medico o il farmacista. Questo vale anche per i medicinali che possono essere acquistati senza prescrizione medica. Alcuni farmaci possono causare sonnolenza e non devono essere presi durante l'assunzione di Zerene.

Nel caso Zerene venga assunto con altri farmaci che agiscono sul cervello, questa associazione può causarle maggiore sonnolenza di quanto previsto. Tenga presente che tali associazioni possono causarle sonnolenza il giorno successivo. Questi medicinali comprendono: sostanze utilizzate nel trattamento di condizioni mentali (antipsicotici, ipnotici, ansiolitici/sedativi, antidepressivi), farmaci utilizzati nel trattamento del dolore acuto (analgesici narcotici), farmaci utilizzati per il trattamento degli attacchi epilettici/convulsioni (farmaci antiepilettici), anestetici e farmaci utilizzati nel trattamento delle allergie (antistaminici sedativi).

Informi il suo medico o il farmacista se sta assumendo cimetidina (un farmaco per lo stomaco) o eritromicina (un antibiotico).

Assunzione di Zerene con cibi e bevande

Non si consiglia di prendere Zerene durante o immediatamente dopo un pasto abbondante in quanto il medicinale potrebbe agire più lentamente. Inghiotta la(e) capsula(e) con un bicchiere d'acqua. Non beva mai alcolici durante il trattamento con Zerene (v. "Faccia attenzione soprattutto")

Gravidanza e allattamento

Informi il suo medico se è incinta o se intende iniziare una gravidanza.

Zerene non deve essere preso durante questi periodi poiché non ci sono sufficienti dati clinici disponibili per determinare la sua sicurezza durante la gravidanza.

Informi il suo medico se sta allattando.

Zerene non deve essere preso durante questo periodo poiché non ci sono sufficienti dati clinici disponibili per determinare la sua sicurezza durante l'allattamento.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Zerene può causare sonnolenza, perdita di concentrazione, di memoria o debolezza muscolare. Questa sintomatologia può peggiorare se la durata del sonno è inferiore a 7 o 8 ore dopo l'assunzione del medicinale. Se si presentano questi sintomi non guidare od usare macchinari.

Informazione importante sugli eccipienti di Zerene

Se il suo medico le ha riferito che è intollerante ad alcuni zuccheri, lo contatti prima di assumere questo farmaco.

3. COME PRENDERE ZERENE

- Prenda la dose esatta prescritta dal suo medico. Non la modifichi senza aver prima consultato il suo medico.
La dose consigliata per gli adulti è di 10 mg prima di coricarsi o se, dopo essersi coricato, si ha difficoltà ad addormentarsi. Non deve assumere una seconda dose nella medesima notte.
- Ci sono dosaggi diversi per le persone che hanno 65 anni o più e per quelle che hanno problemi epatici da lievi a moderati:

65 anni o più: prendere una capsula da 5 mg
Problemi epatici da lievi a moderati: prendere una capsula da 5 mg.

Zerene è stato studiato in modo tale che se il contenuto di una capsula è dissolto in un liquido, questo cambia colore e diviene opaco.

Se prende più Zerene del dovuto

Contattare immediatamente un medico e riferire quante capsule sono state prese. Non recarsi da soli per ricevere assistenza medica.

In caso di assunzione di una dose superiore a quella indicata comparirà velocemente sonnolenza, dosi elevate probabilmente possono causare coma.

Se dimentica di prendere Zerene

E' sufficiente prendere la successiva dose al momento stabilito, quindi proseguire come in precedenza. Non provare a incrementare la dose successiva a quella non assunta.

Se interrompe il trattamento con Zerene

Quando si interrompe il trattamento, la sua insonnia iniziale potrebbe ripresentarsi e lei potrebbe soffrire di disturbi quali cambio d'umore, ansia e agitazione. Se avverte tali sintomi, chieda chiarimenti al suo medico.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo prodotto, si rivolga al medico o al farmacista.

4. POSSIBILI EFFETTI INDESIDERATI

Come tutti i medicinali Zerene può causare effetti indesiderati, ma non in tutti i soggetti. Se nota uno dei seguenti effetti indesiderati oppure ogni altro cambiamento dello stato di salute, informi il medico il più velocemente possibile.

La frequenza con cui si manifestano gli effetti indesiderati più sotto riportati è la seguente:

molto comune (più di 1 su 10 pazienti)

comune (da 1 a 10 su 100 pazienti)

non comune (da 1 a 10 su 1000 pazienti)

raro (da 1 a 10 su 10.000 pazienti)

molto raro (meno di 1 su 10.000 pazienti)

non noto (la frequenza non può essere stimata con i dati disponibili)

Come tutti i medicinali, Zerene può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino. Se nota uno qualsiasi dei seguenti sintomi, o un qualsiasi problema di salute, lo riferisca al suo medico il più velocemente possibile.

Effetti indesiderati che possono comparire comunemente sono: sonnolenza; difficoltà della memoria; sensazione di formicolio, per esempio alle estremità (parestesia); mestruazioni dolorose.

Gli effetti indesiderati non comuni includono: senso di barcollamento; debolezza; coordinazione dei movimenti ridotta; instabilità e/o cadute (atassia); concentrazione ridotta; apatia; agitazione notturna; depressione; agitazione; irritabilità; confusione; pensiero e comportamento alterato (estroversione che sembra non appartenere al carattere, inibizione diminuita, aggressività, collera, delusione, depersonalizzazione, psicosi); incubi; allucinazioni; sdoppiamento della visione o altri problemi visivi; aumentata sensibilità al rumore (iperacusia); disturbi dell'olfatto (parosmia); disturbi del linguaggio compreso eloquio incespitato; intorpidimento, per esempio alle estremità (ipoestesia); nausea; diminuzione dell'appetito; aumento della sensibilità alla luce (luce del sole, luce UV); vaga sensazione di malessere (indisposizione).

In casi molto rari, sono state riportate, e possono necessitare di immediata assistenza medica, reazioni allergiche, alcune severe, che a volte si accompagnano a difficoltà respiratoria. Una reazione allergica può comprendere anche rash, prurito, difficoltà respiratoria, o gonfiore a viso, labbra, faringe o lingua.

Se viene riportato un aumento delle transaminasi (un gruppo di enzimi epatici presenti naturalmente nel sangue) potrebbe essere un segno di problemi al fegato.

Se uno qualsiasi degli effetti indesiderati si aggrava, o se nota la comparsa di un qualsiasi effetto indesiderato non elencato in questa foglio, informi il medico o il farmacista.

5. COME CONSERVARE ZERENE

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

Non usi Zerene dopo la data di scadenza che è riportata sull'astuccio di cartone. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno del mese.

Non conservare a temperatura superiore a 30°C.

Nel caso avesse ulteriori domande, consulti il suo medico o il farmacista.

I medicinali non dovrebbero essere esposti all'umidità o mal conservati. Chieda al suo farmacista come eliminare i medicinali scaduti. Ciò aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. ALTRE INFORMAZIONI

Cosa contiene Zerene

Il principio attivo in ogni capsula rigida di Zerene è zaleplon 10 mg.

Le capsule contengono anche cellulosa microcristallina, amido pregelatinizzato, silicio biossido, sodio lauril solfato, magnesio stearato, lattosio monoidrato, indigo carminio (E132), titanio biossido (E171).

Ingredienti dell'involucro della capsula: gelatina, titanio biossido (E171), sodio lauril solfato e silicio biossido. Gli inchiostri di stampa sull'involucro contengono (inchiostro rosa SW-1105): lacca, titanio biossido (E171), idrossido di ammonio, ossido di ferro rosso (E172), ossido di ferro giallo (E172).

Descrizione dell'aspetto di Zerene e contenuto della confezione

Zerene 10 mg capsule rigide, che contengono una polvere blu intensamente scura, posseggono un cappuccio bianco con impressa la scritta in rosa "W" ed un corpo bianco con impressa la scritta in rosa "10 mg". Sono confezionate in blister. Ciascuna confezione contiene 7, 10 o 14 capsule rigide. Potrebbero non essere commercializzate tutte le confezioni.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e produttore

Titolare dell'Autorizzazione
all'Immissione in Commercio:

Meda AB
Pipers väg 2A
170 09 Solna
Svezia

Produttore
MEDA Manufacturing GmbH
Neurather Ring 1
51063 Colonia
Germania

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Ireland
Meda Health Sales Ireland Ltd.
Office 10
Dunboyne Business Park
Dunboyne
IRL - Co Meath
Tel: +353 1 862 66 24

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Questo foglio è stato approvato l'ultima volta il

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia Europea dei Medicinali (EMA): <http://www.ema.europa.eu/>.