

ПРИЛОЖЕНИЕ I

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

Лекарствен продукт, който вече не е разрешен за употреба

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Zerene 5 mg капсули, твърди

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка капсула съдържа по 5 mg залеплон (*zaleplon*).

Помощни вещества: Лактоза монохидрат 54 mg

За пълния списък на помощните вещества, вж. точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Капсули, твърди.

Капсулите имат непрозрачна бяла и непрозрачна светлокафява твърда обвивка със златиста лента, знак "W" и означение на концентрацията "5 mg".

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Zerene е показан за лечение на пациенти с безсъние, които имат трудности със заспиването. Той е показан само когато нарушението е тежко, водещо до неспособност, или поставя лицето в краен дистрес.

4.2 Дозировка и начин на приложение

При възрастни, препоръчваната доза е 10 mg.

Лечението трябва да бъде възможно най-кратко с максимална продължителност от две седмици.

Zerene може да се приема непосредствено преди лягане или след като пациентът е легнал и има затруднения със заспиването. Приемът след хранене забавя достигането на максималните стойности на плазмена концентрация с около 2 часа и по тази причина Zerene не бива да се приема непосредствено след или по време на хранене.

Общата дневна доза на Zerene не трябва да превишава 10 mg, при който и да е пациент. Пациентите трябва да бъдат посветени да не приемат втора доза в рамките на една нощ.

Пациенти в напреднала възраст:

Пациентите в напреднала възраст могат да са чувствителни към ефектите на хипнотиците и затова препоръчваната доза от Zerene е 5 mg.

Педиатрични пациенти:

Zerene е противопоказан при деца (виж точка 4.3)

Чернодробни увреждания: тъй като клирънсът е понижен, пациентите с леко до умерено тежко чернодробно увреждане трябва да бъдат лекувани със Zerene 5 mg. За тежки чернодробни увреждания виж точка 4.3.

Бъбречни увреждания: не е необходима промяна на дозата при пациенти с лека до умерена бъбречна недостатъчност, тъй като фармакокинетиката на Zerene не е променена при тези пациенти. тежко бъбречно увреждане противопоказан при (виж точка 4.3.)

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към залеплон (zaleplon) или някое от помощните вещества
Тежко чернодробно увреждане
Тежко бъбречно увреждане
Синдром на апнея по време на сън
Миастения гравис
Тежка дихателна недостатъчност
Деца (под 18 годишна възраст)

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

При пациенти, приемащи седативни хипнотици, се съобщава за комплексни поведения като „шофиране в сънно състояние” (т.е. шофиране в ненапълно будно състояние след поглъщане на седативен хипнотик, с амнезия за събитието). Тези събития може да възникнат както при „наивни”, така и при привикнали към употребата на седативни хипнотици лица. Въпреки че поведения като шофиране в сънно състояние може да възникнат при употребата само на седативен хипнотик в терапевтични дози, оказва се, че консумацията на алкохол и други депресанти на централната нервна система (ЦНС) със седативни хипнотици, а също и надвишаването на максималната препоръчана доза, повишават риска от подобни поведения. Поради риска за пациента и обществото, прекратяването на залеплон се препоръчва при пациенти, съобщаващи случай на „шофиране в сънно състояние”. Други комплексни поведения (напр. приготвяне и консумиране на храна, провеждане на телефонни разговори или сексуален контакт) се съобщават при пациенти, които не са в напълно събудено състояние след приемане на седативен хипнотик. Подобно на шофирането в сънно състояние, пациентите обикновено не помнят тези събития.

При употребата на седативни хипнотици, вт. ч. залеплон, се съобщава за тежки анафилактични/анафилactoидни реакции. При някои пациенти се съобщава за случаи на ангиоедем, засягащ езика, глотиса или ларинкса, след приемане на първата или последващи дози от седативни хипнотици, вт. ч. залеплон. Някои пациенти, приемащи седативни хипнотици, имат допълнителни симптоми като диспнея, запушване на гърлото или гадене и повръщане. При някои пациенти се налага медицинска терапия в отделение за спешна помощ. Ако ангиоедемът засяга езика, глотиса или ларинкса, може да се стигне до обструкция на дихателните пътища с фатален изход. Пациенти, развили ангиоедем след лечението със залеплон, не трябва да бъдат повторно лекувани с това лекарствено вещество..

Безсънието може да се дължи на определено физическо или психично нарушение. Безсъние, което персистира или се влошава след кратък курс лечение със залеплон, може да показва нужда за преоценка на пациента.

Поради краткия плазмен елиминационен полуживот на залеплон, трябва да се има предвид алтернативна терапия, ако са налице събуждания рано сутринта. Пациентите трябва да бъдат посъветвани да не приемат втора доза в рамките на една нощ.

Очаква се приложението на Zerene заедно с лекарства, за които е известно, че повлияват CYP3A4, да доведе до промени в плазмените концентрации на залеплон (вж. точка 4.5).

Привикване

Може да се развие известна загуба на ефикасност на хипнотичните ефекти на кратко-действащите бензодиазепини и бензодиазепин-подобните средства след многократно приложение в продължение на няколко седмици.

Зависимост

Употребата на бензодиазепини и бензодиазепин-подобни средства може да доведе до физическа и психична зависимост. Рискът от зависимост се повишава с дозата и продължителността на лечението и е по-голям при пациентите с анамнеза за злоупотреба с алкохол и лекарствена зависимост. След

като се развие физическа зависимост, рязкото спиране на лечението ще бъде съпроводено от симптоми на отнемане. Те могат да включват главоболие, мускулна болка, крайна тревожност, напрегнатост, неспокойство, обърканост и раздразнителност. В тежки случаи могат да се развият следните симптоми: илюзорни представи, деперсонализация, хиперакузис, скованост и изтръпване на крайниците, свръхчувствителност към светлина, шум и физически контакт, халюцинации или епилептични гърчове. Има съобщения след пускането на пазара за зависимост, свързана със залеплон, предимно в комбинация с други антипсихотични средства.

Възобновяващо се безсъние и тревожност

При спиране на лечението може да се развие преходен синдром, при който симптомите, които са довели до лечение с бензодиазепин или бензодиазепин-подобно средство, се появяват отново в засилена форма. Той може да е съпроводен от други реакции, включващи промени в настроението, тревожност или нарушение на съня и неспокойство.

Продължителност на лечението

Продължителността на лечението трябва да е колкото е възможно по-кратка (вж. точка 4.2) и не трябва да превишава две седмици. Продължението след тези периоди не трябва да се извършва без клинична преоценка на пациента.

Може да е полезно при започване на лечението пациентът да бъде уведомен, че то ще бъде с ограничена продължителност. Важно е пациентите да знаят за възможността за т.н. „ребаунд“ феномен или повторна поява на безсъние, което би свело до минимум тревожността, ако се развият такива симптоми, когато лекарството се спре.

Увреждане на паметта и психомоторните функции

Бензодиазепините и бензодиазепин-подобните средства могат да предизвикат антероградна амнезия или психомоторно увреждане. Те възникват най-често до няколко часа след приема на лекарството. За да се намали рискът пациентите не трябва да извършват дейности, изискващи психомоторна координация, до 4 или повече часа след прием на Zetene (вж. точка 4.7).

Психични и „парадоксални“ реакции

Известно е, че при употреба на бензодиазепини и бензодиазепин-подобни средства възникват реакции като неспокойство, възбуда, раздразнителност, намалени задръжки, агресивност, патологично мислене, делузии, гняв, кошмари, деперсонализация, халюцинации, психози, неадекватно поведение, екстроверсия, която изглежда неестествена, и други поведенчески ефекти. Те могат да са индуцирани от лекарственото вещество, спонтанни по произход, или резултат от основно психично или физическо нарушение. Тези реакции е по-вероятно да възникнат при хора в напреднала възраст. Ако това се случи, употребата на този продукт трябва да се преустанови. Всеки нов поведенчески признак или симптом налага внимателна и навременна оценка.

Специални групи пациенти

Злоупотреба с алкохол и лекарства

Бензодиазепините и бензодиазепин-подобните средства трябва да се използват изключително предпазливо при пациентите с анамнеза за злоупотреба с алкохол и лекарства (виж точка 4.7).

Чернодробно увреждане

Бензодиазепините и бензодиазепин-подобните средства не са показани за лечение на пациенти с тежка чернодробна недостатъчност, тъй като те могат да ускорят развитието на енцефалопатия (вж. точка 4.2). При пациенти с лека до умерена чернодробна недостатъчност бионаличността на залеплон се повишава поради понижения клирънс, и затова дозата при тези пациенти трябва да се промени.

Бъбречна недостатъчност

Zetene не се препоръчва при тежко бъбречно увреждане, тъй като проучванията при такива пациенти са недостатъчни. При пациенти с лека до умерена бъбречна недостатъчност фармакокинетичният профил на залеплон не се различава съществено от този при здрави лица. Това не налага промени в дозата при тези пациенти.

Дихателна недостатъчност

Трябва да се внимава, когато се предписват седативни лекарствени продукти на пациенти с хронична дихателна недостатъчност.

Психоза

Бензодиазепините и бензодиазепин-подобните средства не се препоръчват като основно лечение на психотичните разстройства.

Депресия

Бензодиазепините и бензодиазепин-подобните средства не трябва да се използват самостоятелно за лечение на депресия или тревожност, свързана с депресия (може да доведе до самоубийство при такива пациенти). Освен това поради повишения риск от преднамерено предозиране при пациентите с депресия като цяло, количеството на лекарството, включително залеплон, предписвано на такива пациенти, трябва да се държи до необходимия минимум.

Деца

Липсват данни при деца (под 18 годишна възраст) и затова не се препоръчва предписването на Zerene при деца.

Zerene съдържа лактоза. Пациентите с редките наследствени състояния на галактозна непоносимост, лактазен дефицит на Lapp или малабсорбция на глюкоза-галактоза не трябва да приемат това лекарство.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Не се препоръчва приемане заедно с алкохол. Седативният ефект може да се засили, когато продуктът се използва в комбинация с алкохол. Това повлиява способността за шофиране или работа с машини.

Трябва да се вземе под внимание комбинирането с други действащи на ЦНС вещества. Може да възникне засилване на централното седирание в случаи на употреба заедно с антипсихотици (невролептици), хипнотици, анксиолитици/седативни средства, антидепресанти, наркотични аналгетици, антиепилептични лекарства, анестетици и антихистамини със седативен ефект.

Съвместното приложение на единична доза залеплон от 10 mg и венлафаксин (удължено освобождаване) 75 mg или 150 mg дневно не води до никакво повлияване на паметта (непосредственото и на по-късен етап, повтаряне на думи) или психомоторната функция (тест за замяна на цифри). Освен това липсва фармакокинетично взаимодействие между залеплон и венлафаксин (удължено освобождаване).

При употреба на наркотични аналгетици може да се засили еуфорията, което води до засилване на физическата зависимост.

Циметидин, който е неспецифичен умерен инхибитор на няколко чернодробни ензима, включително и на алдехид оксидазата и CYP3A4, води до 85% повишение на плазмените концентрации на залеплон, тъй като инхибира първичния (алдехид оксидаза) и вторичния (CYP3A4) ензими, отговарящи за метаболизма на залеплон. Ето защо, се препоръчва повишено внимание при съвместното приложение на циметидин и Zerene.

Съвместното приложение на Zerene с единична доза от 800 mg еритромицин, който е мощен селективен инхибитор на CYP3A4, води до 34% повишение на плазмените концентрации на залеплон. Рутинната промяна на дозировката на Zerene не се счита за необходима, но пациентите трябва да бъдат уведомени, че седативните ефекти може да се засилят.

Обратно, рифампицин, който е мощен индуктор на няколко чернодробни ензима, включително CYP3A4, води до четирикратно понижение на плазмената концентрация на залеплон. Съвместното

прилагане на Zereene заедно с индуктори на CYP3A4 като рифампицин, карбамазепин и фенobarбитон може да доведе до намаляване на ефикасността на залеплон.

Zereene не повлиява фармакокинетичния и фармакодинамичен профил на дигоксин и варфарин, две вещества с тесен терапевтичен индекс. Освен това ибупрофен, като пример за съставка, която променя бъбречната екскреция, не показва никакво взаимодействие със Zereene.

4.6 Бременност и кърмене

Въпреки че проучванията при животни не показват никакви тератогенни или ембриотоксични ефекти, липсват достатъчно клинични данни за Zereene, за да се оцени безопасността му по време на бременност и кърмене. Употребата на Zereene не се препоръчва по време на бременност. Ако лекарството се предписва на жена в детеродна възраст, тя трябва да бъде предупредена да се свърже със своя лекар с оглед спиране на лекарството, ако възнамерява да забременее или подозира, че е бременна.

Ако по наложителни медицински причини лекарството се прилага в последните месеци на бременността или по време на раждането във високи дози, може да се очакват ефекти върху новороденото като хипотермия, хипотония и умерено потискане на дишането поради фармакологичното действие на веществото.

Кърмачетата, родени от майки, които са приемали продължително бензодиазепини или бензодиазепин-подобни средства в последните месеци на бременността, могат да развият физическа зависимост и при тях може да има известен риск за развитие на симптоми на отнемане в постнаталния период.

Тъй като залеплон се екскретира в кърмата, Zereene не трябва да се прилага при кърмещи жени.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Zereene повлиява в значителна степен способността за шофиране и работа с машини. Седирането, амнезията, нарушената концентрация и увредената мускулна функция могат да повлияят неблагоприятно способността за шофиране и работа с машини. При недостатъчна продължителност на съня вероятността за нарушение на бдителността може да е по-голяма (вж. точка 4.5). Препоръчва се предпазливост при пациентите, които извършват изискващи сръчност задачи.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Най-често наблюдаваните нежелани лекарствени реакции са амнезия, парестезия, сънливост и дисменорея.

Реакциите се определят по честота като:

Много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$), редки ($\geq 1/10000$ до $< 1/1000$), много редки ($< 1/10000$), в това число изолирани случаи.

При всяко групиране в зависимост от честотата, нежеланите лекарствени реакции се изброяват в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност:

Орган/система

(Честота)

Нарушения на нервната система

Чести,

Нечести

Вж също по-долу Амнезия

Нарушения на очите

Нечести

Нарушения на ухото и лабиринта

Нечести

Стомашно-чревни нарушения

Нечести

Нарушения на кожата и подкожната тъкан

Нечести

С неопределена честота

Нарушения в метаболизма и храненето

Нечести:

Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение

Нечести:

Нарушения на имунната система

Много редки:

Чернодробни и жлъчни нарушения

С неопределена честота

Нарушения на възпроизводителната система и гърдата

Чести:

Психични нарушения

Нечести:

С неопределена честота

Вж. също по-долу Депресия и Психични и „парадоксални” реакции.

Амнезия

Антероградна амнезия може да се развие при употреба на препоръчаните терапевтични дозировки като рискът нараства при по-високите дозировки. Ефектите на амнезия може да са свързани с неадекватно поведение (вж. точка 4.4).

Депресия

При употреба на бензодиазепин или бензодиазепин-подобно средство може да се прояви съществуваща депресия.

Нежелани реакции

Амнезия, парестезия, сънливост, атаксия/нарушена координация, замаяност, нарушено внимание, паросмия, речеви нарушения (дизартрия, неясен говор), хипоестезия

Зрителни нарушения, диплопия

Хиперакузис

Гадене

Реакция на свръхчувствителност

Ангиедем

Анорексия

Умора, общо неразположение

Анафилактични/ анафилактоидни реакции

Хепатотоксичност (най-често описвана като повишени нива на трансаминазите)

Дисменорея

Деперсонализация, халюцинации, депресия, замаяност, апатия, сомнамбулизъм

Психични и “парадоксални” реакции

Известно е, че при употреба на бензодиазепини или бензодиазепин-подобни средства възникват реакции като неспокойство, възбуда, раздразнителност, намалени задръжки, агресивност, патологично мислене, делузии, изблици на гняв, кошмари, деперсонализация, халюцинации, психози, неподходящо поведение, екстроверсия, която изглежда неуместна, и други нежелани поведенчески реакции. Подобни реакции са по-вероятни при пациенти в напреднала възраст.

Зависимост

Употребата (дори в терапевтични дози) може да доведе до развитие на физическа зависимост: спирането на лечението може да доведе до реакции на отнемане или рикошетни феномени (вж. точка 4.4). Може да възникне физическа зависимост. Съобщава се за злоупотреба с бензодиазепини и бензодиазепин-подобни лекарствени вещества.

4.9 Предозиране

Клиничният опит с ефектите на острото предозиране на Zerenе е ограничен и нивата на предозиране при хора не са определени.

Както при други бензодиазепини или бензодиазепин-подобни средства, предозирането не би трябвало да представлява заплаха за живота, освен ако не е комбинирано с други потискащи ЦНС средства (включително алкохол).

За поведението при предозиране, на което и да е лекарство трябва да се има предвид, че може да са приети няколко средства.

След предозиране на перорални бензодиазепини или бензодиазепин-подобни средства трябва да се предизвика повръщане (в рамките на един час), ако пациентът е в съзнание, или да се извърши стомашна промивка с протекция на дихателните пътища, ако пациентът е в безсъзнание. Ако няма подобрение след изпразването на стомаха, трябва да се даде активен въглен, за да се понижи абсорбцията. При интензивните грижи специално внимание трябва да се обърне на дихателните или сърдечно-съдовите функции.

Предозирането на бензодиазепините или бензодиазепин-подобните средства обикновено се проявява в различно по степен потискане на централната нервна система от сънливост до кома. При леки случаи симптомите включват сънливост, умствено объркване и летаргия, а в по-сериозните случаи, симптомите може да включват атаксия, хипотония, хипотензия, потискане на дишането, рядко кома и много рядко смърт.

При предозиране на залеплон се съобщава за хроматурия (оцветяване на урината в синьо-зелено).

Флумазенил може да бъде от полза като антидот. Проучванията при животни предполагат, че флумазенил е антагонист на залеплон и трябва да се има предвид при лечението на предозирането на Zerenе. Въпреки това, няма клиничен опит с употребата на флумазенил като антидот на предозирането на Zerenе.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Бензодиазепин-подобни лекарства, АТС код: N05CF03

Залеплон е пиразолопирамидинов хипнотик, който се различава структурно от бензодиазепините и останалите хипнотици. Залеплон се свързва избирателно с бензодиазепиновия тип I рецептор.

Фармакокинетичният профил на залеплон показва бързи абсорбция и елиминиране (вж. точка 5.2). В комбинация с неговото селективно свързване с определен подтип рецептори с висока селективност и нисък афинитет за бензодиазепиновия тип I рецептор, тези свойства са отговорни за цялостните характеристики на Zerene.

Ефикасността на Zerene е показана както при лабораторно изследване на съня чрез обективни полисомнографски (ПСГ) показатели на съня, така и при проучвания на амбулаторни пациенти чрез въпросници за пациентите за оценка на съня. При тези проучвания пациентите са имали диагноза първично (психофизиологично) безсъние.

Латентността на съня при амбулаторните проучвания е била понижена за максимум 4 седмици при пациентите, които не са били в напреднала възраст, със Zerene 10 mg. При пациентите в напреднала възраст латентността на съня често е значително понижена със Zerene 5 mg и е съответно понижена със Zerene 10 mg в сравнение с плацебо при двуседмичните проучвания. Тази понижена латентност на съня се различава значимо от наблюдаваната при плацебо. Резултатите от дву- и четириседмичните проучвания показват, че не се развива фармакологично привикване, при която и да е доза на Zerene.

При проучвания на Zerene, използващи обективни PSG показатели, Zerene 10 mg е с предимство пред плацебо при понижаване на латентността на съня и удължаване продължителността на съня през първата половина на нощта. При контролирани проучвания с измерване на процента на прекараното в сън време за всеки от етапите на съня, за Zerene е доказано, че запазва етапите на съня.

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

Залеплон се абсорбира бързо и почти напълно след перорално приложение, а пиковите концентрации се достигат след приблизително 1 час. Поне 71% от перорално приложената доза се абсорбира. Залеплон се подлага на пресистемен метаболизъм, което води до абсолютна бионаличност от приблизително 30%.

Разпределение

Залеплон е липофилен с обем на разпределение от около $1,4 \pm 0,3$ l/kg след интравенозно приложение. Свързването с плазмените белтъци *in vitro* е приблизително 60%, което предполага малък риск за лекарствено взаимодействие поради свързване с белтъците.

Метаболизъм

Залеплон се метаболизира първоначално от алдехид оксидазата до 5-оксо-залеплон. Освен това залеплон се метаболизира от CYP3A4 до дезетилзалеплон, който след това се метаболизира от алдехид оксидазата до 5-оксо-дезетилзалеплон. Метаболитите от окислението след това се метаболизират с конюгиране чрез глюкоронидиране. Всички метаболити на залеплон са неактивни както при посъединчески животински модели, така и при *in vitro* тестове за активност.

Плазмените концентрации на залеплон нарастват линейно с дозата и залеплон не показва признаци на натрупване след приложение на дози до 30 mg/ден. Елиминационният полуживот на залеплон е приблизително 1 час.

Екскреция

Залеплон се екскретира под формата на неактивни метаболити, главно в урината (71%) и фецеса (17%). Петдесет и седем процента (57%) от дозата се отделя в урината под формата на 5-оксо-залеплон и глюкоронирания му метаболит, други 9% се отделят като 5-оксо-дезетилзалеплон и глюкоронирания му метаболит. Останалата част от отделеното в урината количество се състои от второстепенни метаболити. По-голямата част от отделеното с фецеса количество се състои от 5-оксо-залеплон.

Чернодробно увреждане

Залеплон се метаболизира първоначално в черния дроб и претърпява значително преобразуване преди да постъпи в системното кръвообращение. Затова пероралният клирънс на залеплон е понижен със 70% и 87% при пациенти със съответно компенсирани и декомпенсирани цироза, което води до значителни повишения на средните C_{max} и AUC (до 4 пъти и 7 пъти съответно при компенсирани и декомпенсирани пациенти) в сравнение със здрави лица. Дозата на залеплон трябва да се понижи при пациенти с леко до умерено чернодробно увреждане и залеплон не се препоръчва за употреба при пациенти с тежко чернодробно увреждане.

Бъбречно увреждане

Фармакокинетиката на единичната доза на залеплон е проучвана при пациенти с леко (креатининов клирънс 40 до 89 ml/min) и умерено тежко (20 до 39 ml/min) бъбречно увреждане и при пациенти на диализа. При пациентите с умерено тежко увреждане и тези на диализа има понижение от приблизително 23% на пиковата плазмена концентрация в сравнение със здрави доброволци. Степента на експозиция на залеплон е подобна при всички групи. Затова не са необходими никакви промени в дозата при пациенти с леко до умерено тежко бъбречно увреждане. Залеплон не е изследван достатъчно при пациенти с тежко бъбречно увреждане.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Многократното перорално приложение на залеплон при плъхове и кучета показва повишение на теглото на черния дроб и надбъбречните жлези. Това повишение на теглото обаче настъпва при дози, многократно по-високи от максималната терапевтична доза, обратимо е и не е свързано с дегенеративни микроскопски промени в черния дроб и надбъбречните жлези и съответства на ефектите при животни на други вещества, които се свързват с бензодиазепиновите рецептори. При едно тримесечно проучване при кучета, недостигнали полова зрялост, е наблюдавано значимо понижение на теглото както на простатата, така и на тестисите, при дози, многократно по-високи от максималната терапевтична доза. Пероралното приложение на залеплон на плъхове за 104 последователни седмици в дозови нива до 20 mg/kg/ден не води до свързана с веществото туморогенност. Пероралното приложение на залеплон на мишки за 65 или 104 последователни седмици във високи дозови нива (≥ 100 mg/kg/ден) показва статистически значимо повишение на доброкачествените, но не и на злокачествените тумори на черния дроб. Повишената честота на доброкачествените тумори на черния дроб при мишки вероятно е адаптивно събитие.

Като цяло резултатите от предклиничните проучвания не предполагат никакъв значим риск по отношение безопасността на употребата на Zerene в препоръчаните дози при хора.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Капсулно съдържимо;
Микрокристалинна целулоза,
прежегатиализирано нишесте,
силиконов диоксид,
натриев лаурилсулфат,
магнезиев стеарат,
лактоза монохидрат,
индиго кармин (E132),
титанов диоксид (E171).

Съставки на покритието на капсулата:
желатин,
титанов диоксид (E171),
червен железен оксид (E172),

жълт железен оксид (E172),
черен железен оксид (E172),
натриев лаурилсулфат,
силиконов диоксид.

Масилото на надписа съдържа следното (златно мастило S-13050):

шеллак,
лецитин,
симетикон,
жълт железен оксид (E172).

6.2 Несъвместимости

Не е приложимо

6.3 Срок на годност

3 години.

6.4 Специални условия на съхранение

Да не се съхранява над 30 °C.

6.5 Данни за опаковката

PVC / PVDC алуминиеви блистери от 7, 10 и 14 капсули в перфорирани еднодозови блистери. Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Няма специални изисквания.

Zerene е така създаден, че ако съдържанието на капсулата се разтвори в течност, тя ще промени цвета си и ще помътнее.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

8. НОМЕРА НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/99/099/001-003

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първото разрешаване: 12 март 1999 г.

Дата на последно подновяване на разрешението: 12 март 2009 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уеб сайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.emea.europa.eu/>.

Лекарствен продукт, който вече не е разрешен за употреба

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Zerene 10 mg капсули, твърди

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка капсула съдържа по 10 mg залеплон (*zaleplon*).

Помощни вещества: Лактоза монохидрат 49 mg

За пълния списък на помощните вещества, вж. точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Капсули, твърди.

Капсулите имат непрозрачна бяла твърда обвивка с розова лента, знак "W" и означение на концентрацията "10 mg".

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Zerene е показан за лечение на пациенти с безсъние, които имат трудности със заспиването. Той е показан само когато нарушението е тежко, водещо до неспособност, или поставя лицето в краен дистрес.

4.2 Дозировка и начин на приложение

При възрастни препоръчваната доза е 10 mg.

Лечението трябва да бъде възможно най-кратко с максимална продължителност от две седмици.

Общата дневна доза на Zerene не трябва да превишава 10 mg, при който и да е пациент. Пациентите трябва да бъдат посъветвани да не приемат втора доза в рамките на една нощ.

Zerene може да се приема непосредствено преди лягане или след като пациентът е легнал и има затруднения със заспиването. Приемът след хранене забавя достигането на максималните стойности на плазмена концентрация с около 2 часа и по тази причина Zerene не бива да се приема непосредствено след или по време на хранене.

Пациенти в напреднала възраст:

Пациентите в напреднала възраст могат да са чувствителни към ефектите на хипнотиците и затова препоръчваната доза от Zerene е 5 mg.

Педиатрични пациенти:

Zerene е противопоказан при деца (виж точка 4.3)

Чернодробно увреждане: тъй като клирънсът е понижен, пациентите с леко до умерено тежко чернодробно увреждане трябва да бъдат лекувани със Zerene 5 mg.

За тежки чернодробни увреждания виж точка 4.3.

Бъбречни увреждания: не е необходима промяна на дозата при пациенти с лека до умерена бъбречна недостатъчност, тъй като фармакокинетиката на Zerene не е променена при тези пациенти. тежко бъбречно увреждане противопоказан при (виж точка 4.3.)

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към залеплон (zaleplon) или някое от помощните вещества

Тежко чернодробно увреждане

Тежко бъбречно увреждане

Синдром на апнея по време на сън

Миастения гравис

Тежка дихателна недостатъчност

Деца (под 18 годишна възраст)

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

При пациенти, приемащи седативни хипнотици, се съобщава за комплексни поведения като „шофиране в сънно състояние” (т.е. шофиране в ненапълно будно състояние след поглъщане на седативен хипнотик, с амнезия за събитието). Тези събития може да възникнат както при „наивни”, така и при привикнали към употребата на седативни хипнотици лица. Въпреки че поведения като шофиране в сънно състояние може да възникнат при употребата само на седативен хипнотик в терапевтични дози, оказва се, че консумацията на алкохол и други депресанти на централната нервна система (ЦНС) със седативни хипнотици, а също и надвишаването на максималната препоръчана доза, повишават риска от подобни поведения. Поради риска за пациента и обществото, прекратяването на залеплон се препоръчва при пациенти, съобщаващи случай на „шофиране в сънно състояние”. Други комплексни поведения (напр. приготвяне и консумиране на храна, провеждане на телефонни разговори или сексуален контакт) се съобщават при пациенти, които не са в напълно събудено състояние след приемане на седативен хипнотик. Подобно на шофирането в сънно състояние, пациентите обикновено не помнят тези събития.

При употребата на седативни хипнотици, вт. ч. залеплон, се съобщава за тежки анафилактични/анафлактоидни реакции. При някои пациенти се съобщава за случаи на ангиоедем, засягащ езика, глотиса или ларинкса, след приемане на първата или последващи дози от седативни хипнотици, вт. ч. залеплон. Някои пациенти, приемащи седативни хипнотици, имат допълнителни симптоми като диспнея, запушване на гърлото или гадене и повръщане. При някои пациенти се налага медицинска терапия в отделение за спешна помощ. Ако ангиоедемът засяга езика, глотиса или ларинкса, може да се стигне до обструкция на дихателните пътища с фатален изход. Пациенти, развили ангиоедем след лечението със залеплон, не трябва да бъдат повторно лекувани с това лекарствено вещество.

Безсънието може да се дължи на определено физическо или психично нарушение. Безсъние, което персистира или се влошава след кратък курс лечение със залеплон, може да показва нужда за преоценка на пациента.

Поради краткия плазмен елиминационен полуживот на залеплон, трябва да се има предвид алтернативна терапия, ако са налице събуждания рано сутринта. Пациентите трябва да бъдат посъветвани да не приемат втора доза в рамките на една нощ.

Очаква се приложението на Zerene заедно с лекарства, за които е известно, че повлияват CYP3A4, да доведе до промени в плазмените концентрации на залеплон (вж. точка 4.5).

Привикване

Може да се развие известна загуба на ефикасност на хипнотичните ефекти на кратко-действащите бензодиазепини и бензодиазепин-подобните средства след многократно приложение в продължение на няколко седмици.

Зависимост

Употребата на бензодиазепини и бензодиазепин-подобни средства може да доведе до физическа и психична зависимост. Рискът от зависимост се повишава с дозата и продължителността на лечението и е по-голям при пациентите с анамнеза за злоупотреба с алкохол и лекарствена зависимост. След като се развие физическа зависимост, рязкото спиране на лечението ще бъде съпроводено от

симптоми на отнемане. Те могат да включват главоболие, мускулна болка, крайна тревожност, напрегнатост, неспокойство, обърканост и раздразнителност. В тежки случаи могат да се развият следните симптоми: илюзорни представи, деперсонализация, хиперакузис, скованост и изтръпване на крайниците, свръхчувствителност към светлина, шум и физически контакт, халюцинации или епилептични гърчове. Има съобщения след пускането на пазара за зависимост, свързана със залеплон, предимно в комбинация с други антипсихотични средства.

Възобновяващо се безсъние и тревожност

При спиране на лечението може да се развие преходен синдром, при който симптомите, които са довели до лечение с бензодиазепин или бензодиазепин-подобно средство, се появяват отново в засилена форма. Той може да е съпроводен от други реакции, включващи промени в настроението, тревожност или нарушение на съня и неспокойство.

Продължителност на лечението

Продължителността на лечението трябва да е колкото е възможно по-кратка (вж. точка 4.2) и не трябва да превишава две седмици. Продължението след тези периоди не трябва да се извършва без клинична преоценка на пациента.

Може да е полезно при започване на лечението пациентът да бъде уведомен, че то ще бъде с ограничена продължителност. Важно е пациентите да знаят за възможността за т.н. „ребаунд“ феномен или повторна поява на безсъние, което би свело до минимум тревожността, ако се развият такива симптоми, когато лекарството се спре.

Увреждане на паметта и психомоторните функции

Бензодиазепините и бензодиазепин-подобните средства могат да предизвикат антероградна амнезия или психомоторно увреждане. Те възникват най-често до няколко часа след приема на лекарството. За да се намали рискът пациентите не трябва да извършват дейности, изискващи психомоторна координация, до 4 или повече часа след прием на Zerenе (вж. точка 4.7).

Психични и „парадоксални“ реакции

Известно е, че при употреба на бензодиазепини и бензодиазепин-подобни средства възникват реакции като неспокойство, възбуда, раздразнителност, намалени задръжки, агресивност, патологично мислене, делюзии, гняв, кошмари, деперсонализация, халюцинации, психози, неадекватно поведение, екстроверсия, която изглежда неестествена, и други поведенчески ефекти. Те могат да са лекарственоиндуцирани, спонтанни по произход, или резултат от основно психично или физическо нарушение. Тези реакции е по-вероятно да възникнат при хора в напреднала възраст. Ако това се случи, употребата на този продукт трябва да се преустанови. Всеки нов поведенчески признак или симптом налага внимателна и навременна оценка.

Специални групи пациенти

Злоупотреба с алкохол и лекарства

Бензодиазепините и бензодиазепин-подобните средства трябва да се използват изключително предпазливо при пациентите с анамнеза за злоупотреба с алкохол и лекарства.

Чернодробно увреждане

Бензодиазепините и бензодиазепин-подобните средства не са показани за лечение на пациенти с тежка чернодробна недостатъчност, тъй като те могат да ускорят развитието на енцефалопатия (вж. точка 4.2). При пациенти с лека до умерена чернодробна недостатъчност бионаличността на залеплон се повишава поради понижения клирънс, и затова дозата при тези пациенти трябва да се промени.

Бъбречно увреждане

Zerenе не се препоръчва при тежко бъбречно увреждане, тъй като проучванията при такива пациенти са недостатъчни. При пациенти с лека до умерена бъбречна недостатъчност фармакокинетичният профил на залеплон не се различава съществено от този при здрави лица. Това не налага промени в дозата при тези пациенти.

Дихателна недостатъчност

Трябва да се внимава, когато се предписват седативни лекарствени продукти на пациенти с хронична дихателна недостатъчност.

Психоза

Бензодиазепините и бензодиазепин-подобните средства не се препоръчват като основно лечение на психотичните разстройства.

Депресия

Бензодиазепините и бензодиазепин-подобните средства не трябва да се използват самостоятелно за лечение на депресия или тревожност, свързана с депресия (може да доведе до самоубийство при такива пациенти). Освен това поради повишения риск от преднамерено предозиране при пациентите с депресия като цяло, количеството на лекарството, включително залеплон, предписвано на такива пациенти, трябва да се държи до необходимия минимум.

Zerene съдържа лактоза. Пациентите с редките наследствени състояния на галактозна непоносимост, лактазен дефицит на Lapp или малабсорбция на глюкоза-галактоза не трябва да приемат това лекарство.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Не се препоръчва приемане заедно с алкохол. Седативният ефект може да се засили, когато продуктът се използва в комбинация с алкохол. Това повлиява способността за шофиране или работа с машини (вж точка 4.7).

Трябва да се вземе под внимание комбинирането с други действащи на ЦНС вещества. Може да възникне засилване на централното седирание в случаи на употреба заедно с антипсихотици (невролептици), хипнотици, анксиолитици/седативни средства, антидепресанти, наркотични аналгетици, антиепилептични лекарства, анестетици и антихистамини със седативен ефект.

Съвместното приложение на единична доза залеплон от 10 mg и венлафаксин (удължено освобождаване) 75 mg или 150 mg дневно не води до никакво повлияване на паметта (непосредственото и на по-късен етап, повтаряне на думи) или психомоторната функция (тест за замяна на цифри). Освен това липсва фармакокинетично взаимодействие между залеплон и венлафаксин (удължено освобождаване).

При употреба на наркотични аналгетици може да се засили еуфорията, което води до засилване на физическата зависимост.

Циметидин, който е неспецифичен умерен инхибитор на няколко чернодробни ензима, включително и на алдехид оксидазата и CYP3A4, води до 85% повишение на плазмените концентрации на залеплон, тъй като инхибира първичния (алдехид оксидаза) и вторичния (CYP3A4) ензими, отговарящи за метаболизма на залеплон. Ето защо, се препоръчва повишено внимание при съвместното приложение на циметидин и Zerene.

Съвместното приложение на Zerene с единична доза от 800 mg еритромицин, който е мощен селективен инхибитор на CYP3A4, води до 34% повишение на плазмените концентрации на залеплон. Рутинната промяна на дозировката на Zerene не се счита за необходима, но пациентите трябва да бъдат уведомени, че седативните ефекти може да се засилят.

Обратно, рифампицин, който е мощен индуктор на няколко чернодробни ензима, включително CYP3A4, води до четирикратно понижение на плазмената концентрация на залеплон. Съвместното прилагане на Zerene заедно с индуктори на CYP3A4 като рифампицин, карбамазепин и фенobarбитон може да доведе до намаляване на ефикасността на залеплон.

Zerene не повлиява фармакокинетичния и фармакодинамичен профил на дигоксин и варфарин, две вещества с тесен терапевтичен индекс. Освен това ибупрофен, като пример за съставка, която променя бъбречната екскреция, не показва никакво взаимодействие със Zerene.

4.6 Бременност и кърмене

Въпреки че проучванията при животни не показват никакви тератогенни или ембриотоксични ефекти, липсват достатъчно клинични данни за Zerene, за да се оцени безопасността му по време на бременност и кърмене. Употребата на Zerene не се препоръчва по време на бременност. Ако лекарството се предписва на жена в детеродна възраст, тя трябва да бъде предупредена да се свърже със своя лекар с оглед спиране на лекарството, ако възнамерява да забременее или подозира, че е бременна.

Ако по наложителни медицински причини лекарството се прилага в последните месеци на бременността или по време на раждането във високи дози, може да се очакват ефекти върху новороденото като хипотермия, хипотония и умерено потискане на дишането поради фармакологичното действие на веществото.

Кърмачетата, родени от майки, които са приемали продължително бензодиазепини или бензодиазепин-подобни средства в последните месеци на бременността, могат да развият физическа зависимост и при тях може да има известен риск за развитие на симптоми на отнемане в постнаталния период.

Тъй като залеплон се екскретира в кърмата, Zerene не трябва да се прилага при кърмещи жени.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Zerene повлиява в значителна степен способността за шофиране и работа с машини.

Седирането, амнезията, нарушената концентрация и увредената мускулна функция могат да повлияят неблагоприятно способността за шофиране и работа с машини. При недостатъчна продължителност на съня вероятността за нарушение на бдителността може да е по-голяма (вж. точка 4.5). Препоръчва се предпазливост при пациентите, които извършват изискващи сръчност задачи.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Най-често наблюдаваните нежелани лекарствени реакции са амнезия, парестезия, сънливост и дисменорея.

Реакциите се определят по честота като:

Много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$), редки ($\geq 1/10000$ до $< 1/1000$), много редки ($< 1/10000$), в това число изолирани случаи.

При всяко групиране в зависимост от честотата, нежеланите лекарствени реакции се изброяват в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност:

Орган/система (Честота)

Нарушения на нервната система
Чести,
Нечести

Нежелани реакции

Амнезия, парестезия, сънливост, атаксия/
нарушена координация, замаяност,
нарушено внимание, паросмия, речеви
нарушения (дизартрия, неясен говор),
хипоестезия

Вж също по-долу Амнезия

Нарушения на очите

Нечести

Зрителни нарушения, диплопия

Нарушения на ухото и лабиринта

Нечести

Хиперакузис

Стомашно-чревни нарушения

Нечести

Гадене

Нарушения на кожата и подкожната тъкан

Нечести:

Реакция на свръхчувствителност

С неопределена честота

Ангиедем

Нарушения в метаболизма и храненето

Нечести:

Анорексия

Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение

Нечести:

Умора, общо неразположение

Нарушения на имунната система

Много редки:

Анафилактични/анафилактоидни реакции

Чернодробни и жлъчни нарушения

С неопределена честота

Хепатотоксичност (най-често описвана като повишени нива на трансаминазите)

Нарушения на възпроизводителната система и гърдата

Чести:

Дисменорея

Психични нарушения

Нечести:

Деперсонализация, халюцинации, депресия, замаяност, апатия, сомнамбулизъм

С неопределена честота

Вж. също по-долу Депресия и Психични и „парадоксални” реакции.

Амнезия

Антероградна амнезия може да се развие при употреба на препоръчваните терапевтични дози, като рискът нараства при по-високите дози. Ефектите на амнезия може да са свързани с неадекватно поведение (вж. точка 4.4).

Депресия

При употреба на бензодиазепин или бензодиазепин-подобно средство може да се прояви съществуваща депресия.

Психични и “парадоксални” реакции

Известно е, че при употреба на бензодиазепини или бензодиазепин-подобни средства възникват реакции като неспокойство, възбуда, раздразнителност, намалени задръжки, агресивност, патологично мислене, делузии, изблици на гняв, кошмари, деперсонализация, халюцинации, психози, неподходящо поведение, екстровеерсия, която изглежда неуместна, и други нежелани поведенчески реакции. Подобни реакции са по-вероятни при пациенти в напреднала възраст.

Зависимост

Употребата (дори в терапевтични дози) може да доведе до развитие на физическа зависимост: спирането на лечението може да доведе до реакции на отнемане или рикошетни феномени (вж. точка

4.4). Може да възникне физическа зависимост. Съобщава се за злоупотреба с бензодиазепини и бензодиазепин-подобни лекарствени вещества.

4.9 Предозиране

Клиничният опит с ефектите на острото предозиране на Zerene е ограничен и нивата на предозиране при хора не са определени.

Както при други бензодиазепини или бензодиазепин-подобни средства, предозирането не би трябвало да представлява заплаха за живота, освен ако не е комбинирано с други потискащи ЦНС средства (включително алкохол).

За поведението при предозиране, на което и да е лекарство трябва да се има предвид, че може да са приети няколко средства.

След предозиране на перорални бензодиазепини или бензодиазепин-подобни средства трябва да се предизвика повръщане (в рамките на един час), ако пациентът е в съзнание, или да се извърши стомашна промивка с протекция на дихателните пътища, ако пациентът е в безсъзнание. Ако няма подобрение след изпразването на стомаха, трябва да се даде активен въглен, за да се понижи абсорбцията. При интензивните грижи специално внимание трябва да се обърне на дихателните или сърдечно-съдовите функции.

Предозирането на бензодиазепините или бензодиазепин-подобните средства обикновено се проявява в различно по степен потискане на централната нервна система от сънливост до кома. При леки случаи симптомите включват сънливост, умствено объркване и летаргия, а в по-сериозните случаи, симптомите може да включват атаксия, хипотония, хипотензия, потискане на дишането, рядко кома и много рядко смърт.

При предозиране на залеплон се съобщава за хроматурия (оцветяване на урината в синьо-зелено).

Флумазенил може да бъде от полза като антидот. Проучванията при животни предполагат, че флумазенил е антагонист на залеплон и трябва да се има предвид при лечението на предозирането на Zerene. Въпреки това, няма клиничен опит с употребата на флумазенил като антидот на предозирането на Zerene.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Бензодиазепин-подобни лекарства, АТС код: N05CF03

Залеплон е пиразолопирамидинов хипнотик, който се различава структурно от бензодиазепините и останалите хипнотици. Залеплон се свързва избирателно с бензодиазепиновия тип I рецептор.

Фармакокинетичният профил на залеплон показва бързи абсорбция и елиминиране (вж. точка 5.2). В комбинация с неговото селективно свързване с определен подтип рецептори с висока селективност и нисък афинитет за бензодиазепиновия тип I рецептор, тези свойства са отговорни за цялостните характеристики на Zerene.

Ефикасността на Zerene е показана както при лабораторно изследване на съня чрез обективни полисомнографски (ПСГ) показатели на съня, така и при проучвания на амбулаторни пациенти чрез въпросници за пациентите за оценка на съня. При тези проучвания пациентите са имали диагноза първично (психофизиологично) безсъние.

Латентността на съня при амбулаторните проучвания е била понижена за максимум 4 седмици при пациентите, които не са били в напреднала възраст, със Zerenе 10 mg. При пациентите в напреднала възраст латентността на съня често е значително понижена със Zerenе 5 mg и е съответно понижена със Zerenе 10 mg в сравнение с плацебо при двуседмичните проучвания. Тази понижена латентност на съня се различава значимо от наблюдаваната при плацебо. Резултатите от дву- и четириседмичните проучвания показват, че не се развива фармакологично привикване, при която и да е доза на Zerenе.

При проучвания на Zerenе, използващи обективни ПСГ показатели, Zerenе 10 mg е с предимство пред плацебо при понижаване на латентността на съня и удължаване продължителността на съня през първата половина на нощта. При контролирани проучвания с измерване на процента на прекарването в сън време за всеки от етапите на съня, за Zerenе е доказано, че запазва етапите на съня.

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

Залеплон се абсорбира бързо и почти напълно след перорално приложение, а пиковите концентрации се достигат след приблизително 1 час. Поне 71% от перорално приложената доза се абсорбира. Залеплон се подлага на пресистемен метаболизъм, което води до абсолютна сионаличност от приблизително 30%.

Разпределение

Залеплон е липофилен с обем на разпределение от около $1,4 \pm 0,3$ l/kg след интравенозно приложение. Свързването с плазмените белтъци *in vitro* е приблизително 60%, което предполага малък риск за лекарствено взаимодействие поради свързване с белтъците.

Метаболизъм

Залеплон се метаболизира първоначално от алдехид оксидазата до 5-оксо-залеплон. Освен това залеплон се метаболизира от CYP3A4 до дезетилзалеплон, който след това се метаболизира от алдехид оксидазата до 5-оксо-дезетилзалеплон. Метаболитите от окислението след това се метаболизират с конюгиране чрез глюкоронидиране. Всички метаболити на залеплон са неактивни както при поведенчески животински модели, така и при *in vitro* тестове за активност.

Плазмените концентрации на залеплон нарастват линейно с дозата и залеплон не показва признаци на натрупване след приложение на дози до 30 mg/ден. Елиминационният полуживот на залеплон е приблизително 1 час.

Екскреция

Залеплон се екскретира под формата на неактивни метаболити, главно в урината (71%) и фецеса (17%). Петдесет и седем процента (57%) от дозата се отделя в урината под формата на 5-оксо-залеплон и глюкоронирания му метаболит, други 9% се отделят като 5-оксо-дезетилзалеплон и глюкоронирания му метаболит. Останалата част от отделеното в урината количество се състои от второстепенни метаболити. По-голямата част от отделеното с фецеса количество се състои от 5-оксо-залеплон.

Чернодробно увреждане

Залеплон се метаболизира първоначално в черния дроб и претърпява значително преобразуване преди да постъпи в системното кръвообращение. Затова пероралният клирънс на залеплон е понижен със 70% и 87% при пациенти със съответно компенсирани и декомпенсирани цироза, което води до значителни повишения на средните C_{max} и AUC (до 4 пъти и 7 пъти съответно при компенсирани и декомпенсирани пациенти) в сравнение със здрави лица. Дозата на залеплон трябва да се понижи при пациенти с леко до умерено чернодробно увреждане и залеплон не се препоръчва за употреба при пациенти с тежко чернодробно увреждане.

Бъбречно увреждане

Фармакокинетиката на единичната доза на залеплон е проучвана при пациенти с леко (креатининов клирънс 40 до 89 ml/min) и умерено тежко (20 до 39 ml/min) бъбречно увреждане и при пациенти на диализа. При пациентите с умерено тежко увреждане и тези на диализа има понижение от приблизително 23% на пиковата плазмена концентрация в сравнение със здрави доброволци. Степента на експозиция на залеплон е подобна при всички групи. Затова не са необходими никакви промени в дозата при пациенти с леко до умерено тежко бъбречно увреждане. Залеплон не е изследван достатъчно при пациенти с тежко бъбречно увреждане.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Многократното перорално приложение на залеплон при плъхове и кучета показва повишение на теглото на черния дроб и надбъбречните жлези. Това повишение на теглото обаче настъпва при дози, многократно по-високи от максималната терапевтична доза, обратимо е и не е свързано с дегенеративни микроскопски промени в черния дроб и надбъбречните жлези и съответства на ефектите при животни на други вещества, които се свързват с бензодиазепиновите рецептори. При едно тримесечно проучване при кучета, недостигнали полова зрялост, е наблюдавано значимо понижение на теглото както на простатата, така и на тестисите, при дози, многократно по-високи от максималната терапевтична доза. Пероралното приложение на залеплон на плъхове за 104 последователни седмици в дозови нива до 20 mg/kg/ден не води до свързана с веществото туморогенност. Пероралното приложение на залеплон на мишки за 65 или 104 последователни седмици във високи дозови нива (≥ 100 mg/kg/ден) показва статистически значимо повишение на доброкачествените, но не и на злокачествените тумори на черния дроб. Повишената честота на доброкачествените тумори на черния дроб при мишки вероятно е адаптивно събитие.

Като цяло резултатите от пред клиничните проучвания не предполагат никакъв значим риск по отношение безопасността на употребата на Zerene в препоръчаните дози при хора.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Капсулно съдържимо

Микрокристалинна целулоза,
прежелатинизирано нишесте,
силиконов диоксид,
натриев лаурилсулфат,
магнезиев стеарат,
лактоза монохидрат,
индиго кармин (E132),
титанов диоксид (E171).

Съставки на покритието на капсулата:

желатин,
титанов диоксид (E171),
натриев лаурилсулфат,
силиконов диоксид.

Масилото на надписа съдържа следното (розово мастило SW-1105):

шеллак,
титанов диоксид (E171),
амониев хидроксид,
червен железен оксид (E172),
жълт железен оксид (E172).

6.2 Несъвместимости

Не е приложимо

6.3 Срок на годност

3 години.

6.4 Специални условия на съхранение

Да не се съхранява над 30 °C.

6.5 Данни за опаковката

PVC / PVDC алуминиеви блистери от 7, 10 и 14 капсули в перфорирани еднодозови блистери. Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Няма специални изисквания.

Zerene е така създаден, че ако съдържанието на капсулата се разтвори в течност, тя ще промени цвета си и ще помътнее.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

8. НОМЕРА НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/99/099/004-006

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първото разрешаване: 12 март 1999 г.

Дата на последно подновяване на разрешението: 12 март 2009 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уеб сайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.emea.europa.eu/>.

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕ ЗА ПРОИЗВОДСТВО,
ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- B. УСЛОВИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

A. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕ ЗА ПРОИЗВОДСТВО, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителя, отговорен за освобождаване на партидите

MEDA Manufacturing GmbH,
Neurather Ring 1,
51063 Кьолн,
Германия

B. УСЛОВИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

- **УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ПО ОТНОШЕНИЕ НА ДОСТАВКАТА И УПОТРЕБАТА, НАЛОЖЕНИ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Лекарствен продукт, отпускан по лекарско предписание.

- **УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ПО ОТНОШЕНИЕ НА БЕЗОПАСНАТА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Неприложимо

ПРИЛОЖЕНИЕ III

ОЗНАЧЕНИЯ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКАТА

A. ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА КАРТОНЕНА ОПАКОВКА
С КАПСУЛИ ZERENE ОТ 5 MG – ГОЛЕМИНА НА ОПАКОВКИТЕ 7, 10 И 14 КАПСУЛИ**

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Zerene 5 mg капсули, твърди
Zaleplon

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО/ИТЕ ВЕЩЕСТВО/А

Всяка капсула съдържа 5 mg залеплон

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа също: лактоза монохидрат
За повече информация виж листовката

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

7 твърда капсули
10 твърда капсули
14 твърда капсули

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ/ИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката
Перорално приложение.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ
СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да не се съхранява над 30°C.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Meda AB
Pipers väg 2A
170 09 Solna
Швеция

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Zerene 5 mg

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ
ТЕКСТ ЗА БЛИСТЕРИ С КАПСУЛИ 5 MG**

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Zerene 5 mg капсули, твърди
Zaleplon

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

MEDA AB

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

5. ДРУГО

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА КАРТОНЕНА ОПАКОВКА
С КАПСУЛИ ZERENE ОТ 10 MG – ГОЛЕМИНА НА ОПАКОВКИТЕ 7, 10 И 14 КАПСУЛИ**

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Zerene 10 mg капсули, твърди
Zaleplon

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО/ИТЕ ВЕЩЕСТВО/А

Всяка капсула съдържа 10 mg залеплон

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа също: лактоза монохидрат
За повече информация виж листовката

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

7 твърда капсули
10 твърда капсули
14 твърда капсули

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ/ИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката
Перорално приложение.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ
СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да не се съхранява над 30°C.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Zerene 10 mg

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ
ТЕКСТ ЗА БЛИСТЕРИ С КАПСУЛИ 10 MG**

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

ZERENE 10 mg капсули, твърди
(zaleplon)

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Meda AB

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

5. ДРУГО

Б. ЛИСТОВКА

Лекарствен продукт, който вече не е разрешен за употреба

ЛИСТОВКА: ИНФОРМАЦИЯ ЗА ПОТРЕБИТЕЛЯ

Zerene 5 mg капсули, твърди
Zaleplon (Залеплон)

Прочетете внимателно цялата листовка преди да започнете да приемате това лекарство.

- Запазете тази листовка. Може да имате нужда да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо от това, че техните симптоми са същите както Вашите.
- Ако някоя от нежеланите лекарствени реакции стане сериозна, или забележите други, неописани в тази листовка нежелани реакции, моля уведомете Вашия лекар или фармацевт.

В тази листовка:

1. Какво представлява Zerene и за какво се използва
2. Преди да приемете Zerene
3. Как да приемате Zerene
4. Възможни нежелани реакции
5. Съхранение на Zerene
6. Допълнителна информация

1. КАКВО ПРЕДСТАВЛЯВА ZERENE И ЗА КАКВО СЕ ИЗПОЛЗВА

Zerene принадлежи към клас вещества, наречени бензодиазепин-подобни лекарствени продукти, който включва продукти с хипнотично действие.

Zerene ще Ви помогне да заспите. Проблемите със съня обикновено не траят дълго и повечето хора се нуждаят само от кратък курс на лечение. Продължителността на лечението обикновено варира от няколко дни до две седмици. Ако все още имате проблеми със съня, след като сте свършили капсулите си, свържете се отново с Вашия лекар.

2. ПРЕДИ ДА ПРИЕТЕ ZERENE

Не приемайте Zerene, ако имате

- свръхчувствителност (алергия) към залеплон или към някоя от останалите съставки на Zerene, включително индиго кармин (E132)
- апнея по време на сън (спиране на дишането за кратки периоди, докато спите)
- Тежки събуждени или чернодробни проблеми
- миастения гравис (много слаби или уморени мускули)
- тежки проблеми с дишането или гръдния кош

Ако се съмнявате относно това дали имате някое от тези състояния, попитайте Вашия лекар. Деца под 18 годишна възраст не трябва да приемат Zerene.

Обърнете специално внимание при лечението със Zerene

- Никога не приемайте алкохол, докато се лекувате със Zerene. Алкохолът може да засили нежеланите реакции на всяко лекарство, приемано за да Ви помогне да заспите.
- Използвайте го крайно предпазливо, ако някога сте били зависими от лекарства или алкохол.
- Ако приемате някакви лекарства, принадлежащи към групата на сънотворните, включително Zerene, има възможност да станете зависими от тях. След като веднъж развиете физическа зависимост, рязкото спиране на лечението е съпътствано от симптоми на отнемане.

Те включват главоболие, мускулни болки, повишена тревожност, нервно напрежение, ажитация, объркване и раздразнителност.

- Не използвайте Zerenе или което и да било друго сънотворно по-дълго отколкото Ви е казал Вашия лекар.
- Не приемайте втора доза в рамките на 1 нощ.
- Ако безсънието Ви продължава или се влоши след кратко лечение със Zerenе, обърнете се към Вашия лекар.
- Има вероятност да получите определен вид временна загуба на паметта (амнезия) и липса на координация, когато приемате сънотворни. Това обикновено може да се предотврати, ако останете в покой за поне 4 часа след като приемете Zerenе.
- Съществува вероятност да получите сомнамбулизъм (ходене на сън), вт.ч. ядене или шофиране в ненапълно будно състояние без спомен за станалото. Ако получите тези реакции, незабавно уведомете Вашия лекар.
- Реакции като ажитация, раздразнителност, агресивност, нарушения в мисленето, видения, пристъпи на силен гняв, кошмари, загуба на представа за собствена личност, халюцинации, психози, поведенчески отклонения, екстровеерност, неприсъща за личността и други ефекти върху поведението са наблюдавани след употреба на лекарствени продукти, принадлежащи към групата на сънотворните, включително Zerenе. Тези реакции могат да бъдат лекарствено индуцирани, спонтанни, или в резултат на съществуващо психично или друго заболяване. Те по-често се наблюдават при пациенти в напреднала възраст. Ако получите тези реакции, незабавно уведомете Вашия лекар.
- Съобщават се редки случаи на тежки алергични реакции. Алергичната реакция може да включва обрив, сърбеж, затруднено дишане или подуванена лицето, устните, гърлото или езика, гадене или повръщане. Ако получите някоя от тези реакции, незабавно уведомете Вашия лекар.

Прием на други лекарства

Не приемайте никакви други лекарства, без първо да попитате Вашия лекар или фармацевт. Това включва и лекарствата, които могат да се закупят без рецепта. Някои могат да причинят сънливост и не трябва да се вземат, докато се приема Zerenе.

Когато Zerenе се приема с други лекарства, които действат на мозъка, комбинацията може да Ви направи по-сънливи, отколкото би трябвало. Имайте предвид, че такива комбинации могат да Ви накарат да се чувствате сънливи на следващия ден. Тези лекарства включват: вещества, използвани при лечението на психични разстройства (антипсихотици, хипнотици, анксиолитици/седативни средства, антидепресанти), лекарства, използвани за облекчаване на силна болка (наркотични аналгетици), лекарства, използвани за лечение на припадъци/гърчове (антиепилептични лекарства), лекарства, използвани за загуба на чувствителност (анестетици), , и лекарства, използвани за лечение на алергии (сидиращи антихистаминови средства).

Трябва да кажете на Вашия лекар или фармацевт, ако приемате циметидин (лекарство за стомах) или еритромицин (антибиотик).

Прием на Zerenе с храни и напитки

Не се препоръчва да приемате Zerenе по време на или непосредствено след прием на голямо количество храна, тъй като лекарството може да действа по-бавно. Погълнете капсулата(ите) с малка чаша вода. Никога не пийте алкохол, докато се лекувате със Zerenе (вижте “Обърнете специално внимание при лечението със Zerenе”).

Бременност и кърмене

Кажете на Вашия лекар, ако сте бременна или възнамерявате да забременеете. Zerenе не трябва да се приема по това време, тъй като липсват достатъчно клинични данни, за да се оцени безопасността на лекарството по време на бременност.

Кажете на Вашия лекар, ако кърмите. Zerepe не трябва да се приема по това време, тъй като липсват достатъчно клинични данни, за да се оцени безопасността на лекарството по време на кърмене.

Шофиране и работа с машини

Zerepe може да Ви накара да се чувствате замаяни, с понижено внимание, влошена памет или да почувствате слабост в мускулите. Тези усещания могат и да се влошат ако сте спали по-малко от 7-8 часа след приема на Вашето лекарство. Ако се чувствате така, не шофирайте и не работете с машини.

Важна информация относно една от съставките на Zerepe

ПРЕДУРЕЖДЕНИЕ: Ако Вашият лекар Ви е казал, че имате непоносимост към някои захари, свържете се с Вашия лекар, преди да приемате това лекарство.

3. КАК ДА ПРИЕМАТЕ ZERENE

- Приемайте точната доза, която Ви е предписал Вашият лекар. Не я променяйте, без първо да говорите с Вашия лекар.
- Обичайната доза за възрастни е 10 mg. Трябва да приемате Zerepe само непосредствено преди да си легнете или след като сте легнали и имате трудности със заспиването. Не трябва да приемате втора доза в рамките на една нощ.
- Има различни дози за хора, които са на 65 години или по-възрастни, и такива, които имат леки или умерено тежки чернодробни проблеми:
65 години или по-възрастни: Приемете една капсула от 5 mg
Леки до умерено тежки чернодробни проблеми: Приемете една капсула от 5 mg
- Ако имате тежко бъбречно заболяване, Вашият лекар ще прецени дали можете да приемате Zerepe.

Zerepe е така създаден, че ако съдържанието на капсулата се разтвори в течност, тя ще промени цвета си и ще помътнее.

Ако сте приели повече от необходимата доза Zerepe

Свържете се незабавно с Вашия лекар и кажете колко капсули сте приели. Не тръгвайте да търсите медицинска помощ без придружител.

Ако сте приели доза по-висока от необходимата, бързо можете да се почувствате много сънливи, а високите дози могат да доведат и до кома.

Ако сте пропуснали да приемете Zerepe

Вземете следващата си капсула по обичайното време, а след това продължете както преди. Не се опитвайте да наваксате дозите, които сте пропуснали.

Ако сте спрели приема на Zerepe

При спиране на лечението първоначалното Ви безсъние може да се възобнови и можете да получите симптоми като промени в настроението, тревожност и неспокойство. Ако страдате от тези симптоми, помолете Вашия лекар за съвет.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на този продукт, моля попитайте Вашия лекар или фармацевт.

4. ВЪЗМОЖНИ НЕЖЕЛАНИ РЕАКЦИИ

Както всички лекарства, Zerene може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава. Ако забележите някоя от следните или каквито и да било други промени във Вашето здраве, кажете на Вашия лекар колкото е възможно по-скоро.

Честотата на възможните нежелани реакции, описани по-долу е определена въз основа на следната класификация:

Много чести (засягат повече от 1 пациент на всеки 10)

Чести (засягат 1 до 10 пациента на всеки 100)

Нечести (засягат 1 до 10 пациента на 1,000)

Редки (засягат 1 до 10 пациента на 10,000)

Много редки (засягат по-малко от 1 на всеки 10,000 пациента)

С неизвестна честота (честотата не може да бъде определена въз основа на наличните данни)

Чести нежелани лекарствени реакции: сънливост; затруднено помнене; усещания като изтръпване, напр. на крайниците (парестезия); болезнена менструация.

По-редките нежелани реакции включват: замаяност; слабост; влошена координация на движенията; нестабилност и/или падания (атаксия); намалена концентрация; апатия; нощта; депресия; възбуда; раздразнителност; обърканост; патологично мислене или поведение (екстровеерсия, която изглежда неуместна, отслабени задръжки, агресивност, изблици на гняв, делизии, деперсонализация, психоза); кошмари; халюцинации; двойно виждане или други проблеми със зрението; повишена чувствителност към шум (хиперакузис); нарушение на обонянието (паросмия); нарушения на речта, включително неразбираема реч; скованост, напр. на крайниците (хипоестезия); гадене; намален апетит; повишена чувствителност към светлина (слънчева светлина, УВ светлина); неясно усещане за болест (неразположение).

В много редки случаи се съобщават и налагат незабавни медицински грижи алергични реакции, някои, от които са тежки със затруднено дишане. Алергичната реакция може да включва обрив, сърбеж, затруднено дишане или подуване на лицето, устните, гърлото или езика.

Съобщава се повишение на трансаминазите (група чернодробни ензими, които нормално се откриват в кръвта), което може да е признак на чернодробни проблеми.

Ако някоя от нежеланите лекарствени реакции стане сериозна, или забележите други, неописани в тази листовка нежелани реакции, моля уведомете Вашия лекар или фармацевт.

5. СЪХРАНЕНИЕ НА ZERENE

Съхранявайте на място недостъпно за деца.

Не използвайте Zerene след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Да не се съхранява над 30°C.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, моля попитайте Вашия лекар или фармацевт.

Лекарствата не бива да бъдат изхвърляни в канализацията или заедно с домакинските отпадъци. Обърнете се към Вашия фармацевт как да постъпите с ненужните Ви лекарства. Тези мерки ще помогнат за опазване на околната среда.

6. ДОПЪЛНИТЕЛНА ИНФОРМАЦИЯ

Какво съдържа Zerene

Активното вещество на всяка твърда капсула Zerene е залеплон 5 mg.

Другите съставки са: микрокристалинна целулоза, прежелатинизирано нишесте, силиконов диоксид, натриев лаурилсулфат, магнезиев стеарат, лактоза монохидрат, индиго кармин (E132), титанов диоксид (E171).

Състав на капсулата: желатин, титанов диоксид (E171), червен железен оксид (E172), жълт железен оксид (E172), черен железен оксид (E172), натриев лаурилсулфат и силиконов диоксид. Мазилото на надписа съдържа следното (златисто мазило S-13050): шеллак, лецитин, симетикон, жълт железен оксид (E172).

Как изглежда Zerene и какво съдържа опаковката

Zerene 5 mg капсули, твърди, които съдържат наситен тъмно син прах, имат светлокафява капачка със златист надпис "W" и бяло тяло със златист надпис "5 mg". Те са опаковани в блистери. Всяка опаковка съдържа 7, 10 или 14 капсули, твърди. Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

Притежател на разрешението за употреба и производител

Притежател на разрешението за употреба:	Производител:
Meda AB	MEDA Manufacturing GmbH,
Pipers väg 2A	Neurather Ring 1,
170 09 Solna	51063 Кьолн,
Швеция	Германия

За допълнителна информация относно този лекарствен продукт, моля свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

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 1 802 66 24

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Дата на последно одобрение на листовката

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уеб сайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.emea.europa.eu/>.

ЛИСТОВКА: ИНФОРМАЦИЯ ЗА ПОТРЕБИТЕЛЯ

Zerene 10 mg капсули, твърди
Zaleplon (Залеплон)

Прочетете внимателно цялата листовка преди да започнете да приемате това лекарство.

- Запазете тази листовка. Може да имате нужда да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо от това, че техните симптоми са същите както Вашите.
- Ако някоя от нежеланите лекарствени реакции стане сериозна, или забележите други, неописани в тази листовка нежелани реакции, моля уведомете Вашия лекар или фармацевт.

Zerene принадлежи към клас вещества, наречени бензодиазепин-подобни лекарствени продукти, който включва продукти с хипнотично действие.

Zerene ще Ви помогне да заспите. Проблемите със съня обикновено не траят дълго и повечето хора се нуждаят само от кратък курс на лечение. Продължителността на лечението обикновено варира от няколко дни до две седмици. Ако все още имате проблеми със съня, след като сте свършили капсулите си, свържете се отново с Вашия лекар.

2. ПРЕДИ ДА ПРИЕТЕ ZERENE

Не приемайте Zerene, ако имате

- свръхчувствителност (алергия) към залеплон или към някоя от останалите съставки на Zerene, включително индиго кармин (E132)
- апнея по време на сън (спиране на дишането за кратки периоди, докато спите)
- Тежки бъбречни или чернодробни проблеми
- миастения гравис (много слаби или уморени мускули)
- тежки проблеми с дишането или гърдният кош

Ако се съмнявате относно това дали имате някое от тези състояния, попитайте Вашия лекар. Деца под 18 годишна възраст не трябва да приемат Zerene.

Обърнете специално внимание при лечението със Zerene

- Никога не приемайте алкохол, докато се лекувате със Zerene. Алкохолът може да засили нежеланите реакции на всяко лекарство, приемано за да Ви помогне да заспите.
- Използвайте го крайно предпазливо, ако някога сте били зависими от лекарства или алкохол.
- Ако приемате някакви лекарства, принадлежащи към групата на сънотворните, включително Zerene, има възможност да станете зависими от тях. След като веднъж развиете физическа зависимост, рязкото спиране на лечението е съпътствано от симптоми на отнемане. Те включват главоболие, мускулни болки, повишена тревожност, нервно напрежение, агитация, объркване и раздразнителност.
- Не използвайте Zerene или което и да било друго сънотворно по-дълго отколкото Ви е казал Вашия лекар.
- Не приемайте втора доза в рамките на 1 нощ.
- Ако безсънието Ви продължава или се влоши след кратко лечение със Zerene, обърнете се към Вашия лекар.
- Има вероятност да получите определен вид временна загуба на паметта (амнезия) и липса на координация, когато приемате сънотворни. Това обикновено може да се предотврати, ако останете в покой за поне 4 часа след като приемете Zerene.

- Съществува вероятност да получите сомнамбулизъм (ходене на сън), вт.ч. ядене или шофиране в ненапълно будно състояние без спомен за станалото. Ако получите тези реакции, незабавно уведомете Вашия лекар.
- Реакции като ажитация, раздразнителност, агресивност, нарушения в мисленето, видения, пристъпи на силен гняв, кошмари, загуба на представа за собствена личност, халюцинации, психози, поведенчески отклонения, екстровеерност, неприсъща за личността и други ефекти върху поведението са наблюдавани след употреба на лекарствени продукти, принадлежащи към групата на сънотворните, включително Zerene. Тези реакции могат да бъдат лекарствено индуцирани, спонтанни, или в резултат на съществуващо психично или друго заболяване. Те по-често се наблюдават при пациенти в напреднала възраст. Ако получите тези реакции, незабавно уведомете Вашия лекар.
- Съобщават се редки случаи на тежки алергични реакции. Алергичната реакция може да включва обрив, сърбеж, затруднено дишане или подуванена лицето, устните, гърлото или езика, гадене или повръщане. Ако получите някоя от тези реакции, незабавно уведомете Вашия лекар.

Прием на други лекарства

Не приемайте никакви други лекарства, без първо да попитате Вашия лекар или фармацевт. Това включва и лекарствата, които могат да се закупят без рецепта. Някои могат да причинят сънливост и не трябва да се вземат, докато се приема Zerene.

Когато Zerene се приема с други лекарства, които действат на мозъка, комбинацията може да Ви направи по-сънливи, отколкото би трябвало. Имайте предвид, че такива комбинации могат да Ви накарат да се чувствате сънливи на следващия ден. Тези лекарства включват: вещества, използвани при лечението на психични разстройства (антипсихотици, хипнотици, анксиолитици/седативни средства, антидепресанти), лекарства, използвани за облекчаване на силна болка (наркотични аналгетици), лекарства, използвани за лечение на припадъци/гърчове (antiepileptични лекарства), лекарства, използвани за загуба на чувствителност (анестетици), , и лекарства, използвани за лечение на алергии (сидиращи антихистаминови средства).

Трябва да кажете на Вашия лекар или фармацевт, ако приемате циметидин (лекарство за стомах) или еритромицин (антибиотик).

Прием на Zerene с храни и напитки

Не се препоръчва да приемате Zerene по време на или непосредствено след прием на голямо количество храна, тъй като лекарството може да действа по-бавно. Погълнете капсулата(ите) с малка чаша вода. Никога не пиете алкохол, докато се лекувате със Zerene (вижте “Обърнете специално внимание при лечението със Zerene”).

Бременност и кърмене

Кажете на Вашия лекар, ако сте бременна или възнамерявате да забременеете. Zerene не трябва да се приема по това време, тъй като липсват достатъчно клинични данни, за да се оцени безопасността на лекарството по време на бременност.

Кажете на Вашия лекар, ако кърмите. Zerene не трябва да се приема по това време, тъй като липсват достатъчно клинични данни, за да се оцени безопасността на лекарството по време на кърмене.

Шофиране и работа с машини

Zerene може да Ви накара да се чувствате замаяни, с понижено внимание, влошена памет или да почувствате слабост в мускулите. Тези усещания могат и да се влошат ако сте спали по-малко от 7-8 часа след приема на Вашето лекарство. Ако се чувствате така, не шофирайте и не работете с машини.

Важна информация относно една от съставките на Zerene

ПРЕДУРЕЖДЕНИЕ: Ако Вашият лекар Ви е казал, че имате непоносимост към някои захари, свържете се с Вашия лекар, преди да приемате това лекарство.

3. КАК ДА ПРИЕМАТЕ ZERENE

- Приемайте точната доза, която Ви е предписал Вашият лекар. Не я променяйте, без първо да говорите с Вашия лекар.
- Обичайната доза за възрастни е 10 mg. Трябва да приемате Zerene само непосредствено преди да си легнете или след като сте легнали и имате трудности със заспиването. Не трябва да приемате втора доза в рамките на една нощ.
- Има различни дози за хора, които са на 65 години или по-възрастни, и такива, които имат леки или умерено тежки чернодробни проблеми:
65 години или по-възрастни: Приемете една капсула от 5 mg
Леки до умерено тежки чернодробни проблеми: Приемете една капсула от 5 mg
- Ако имате тежко бъбречно заболяване, Вашият лекар ще прецени дали можете да приемате Zerene.

Zerene е така създаден, че ако съдържанието на капсулата се разтвори в течност, тя ще промени цвета си и ще помътнее.

Ако сте приели повече от необходимата доза Zerene

Свържете се незабавно с Вашия лекар и кажете колко капсули сте приели. Не търгвайте да търсите медицинска помощ без придружител.

Ако сте приели доза по-висока от необходимата, бързо можете да се почувствате много сънливи, а високите дози могат да доведат и до кома.

Ако сте пропуснали да приемете Zerene

Вземете следващата си капсула по обичайното време, а след това продължете както преди. Не се опитвайте да наваксате дозите, които сте пропуснали.

Ако сте спрели приема на Zerene

При спиране на лечението първоначалното Ви безсъние може да се възобнови и можете да получите симптоми като промени в настроението, тревожност и неспокойство. Ако страдате от тези симптоми, помолете Вашия лекар за съвет.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на този продукт, моля попитайте Вашия лекар или фармацевт.

4. ВЪЗМОЖНИ НЕЖЕЛАНИ РЕАКЦИИ

Както всички лекарства, Zerene може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава. Ако забележите някоя от следните или каквито и да било други промени във Вашето здраве, кажете на Вашия лекар колкото е възможно по-скоро

Честотата на възможните нежелани реакции, описани по-долу е определена въз основа на следната класификация:

Много чести (засягат повече от 1 пациент на всеки 10)

Чести (засягат 1 до 10 пациента на всеки 100)

Нечести (засягат 1 до 10 пациента на 1,000)

Редки (засягат 1 до 10 пациента на 10,000)

Много редки (засягат по-малко от 1 на всеки 10,000 пациента)

С неизвестна честота (честотата не може да бъде определена въз основа на наличните данни)

Чести нежелани лекарствени реакции: сънливост; затруднено помнене; усещания като изтръпване, напр. на крайниците (парестезия); болезнена менструация.

По-редките нежелани реакции включват: замаяност; слабост; влошена координация на движенията; нестабилност и/или падания (атаксия); намалена концентрация; апатия; неспокойство през нощта; депресия; възбуда; раздразнителност; обърканост; патологично мислене или поведение (екстроверсия, която изглежда неуместна, отслабени задръжки, агресивност, изблици на гняв, делюзии, деперсонализация, психоза); кошмари; халюцинации; двойно виждане или други проблеми със зрението; повишена чувствителност към шум (хиперакузис); нарушение на обонянието (паросмия); нарушения на речта, включително неразбираема реч; скованост, напр. на крайниците (хипестезия); гадене; намален апетит; повишена чувствителност към светлина (слънчева светлина, УВ светлина); неясно усещане за болест (неразположение).

В много редки случаи се съобщават и налагат незабавни медицински грижи алергични реакции, някои, от които са тежки със затруднено дишане. Алергичната реакция може да включва обрив, сърбеж, затруднено дишане или подуване на лицето, устните, гърлото или езика.

Съобщава се повишение на трансаминазите (група чернодробни ензими, които нормално се откриват в кръвта), което може да е признак на чернодробни проблеми.

Ако някоя от нежеланите лекарствени реакции стане сериозна, или забележите други, неописани в тази листовка нежелани реакции, моля уведомете Вашия лекар или фармацевт.

5. СЪХРАНЕНИЕ НА ZERENE

Съхранявайте на място недостъпно за деца.

Не използвайте Zerene след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Да не се съхранява над 30°C.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, моля попитайте Вашия лекар или фармацевт.

Лекарствата не бива да бъдат изхвърляни в канализацията или заедно с домакинските отпадъци. Обърнете се към Вашия фармацевт как да постъпите с ненужните Ви лекарства. Тези мерки ще помогнат за опазване на околната среда.

6. ДОПЪЛНИТЕЛНА ИНФОРМАЦИЯ

Какво съдържа Zerene

Активното вещество на всяка твърда капсула Zerene е залеплон 10 mg.

Другите съставки са: микрокристалинна целулоза, прежелатинизирано нишесте, силиконов диоксид, натриев лаурилсулфат, магнезиев стеарат, лактоза монохидрат, индиго кармин (E132), титанов диоксид (E171).

Състав на капсулата: желатин, титанов диоксид (E171), натриев лаурилсулфат и силиконов диоксид. Масилото на надписа съдържа следното (розово мастило SW-1105): шеллак, титанов диоксид (E171), амониев хидроксид, червен железен оксид (E172), жълт железен оксид (E172).

Как изглежда Zerene и какво съдържа опаковката

Zerene 10 mg капсули, твърди, които съдържат наситен тъмно син прах, имат бяла капачка с розов надпис "W" и бяло тяло с розов надпис "10 mg". Те са опаковани в блистери. Всяка опаковка съдържа 7, 10 или 14 капсули, твърди. Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

Притежател на разрешението за употреба и производител

Притежател на разрешението за употреба:	Производител:
Meda AB	MEDA Manufacturing GmbH,
Pipers väg 2A	Neurather Ring 1,
170 09 Solna	51063 Кьолн,
Швеция	Германия

За допълнителна информация относно този лекарствен продукт, моля свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

België/Belgique/Belgien	Luxembourg/Luxemburg
MEDA Pharma S.A./N.V.	MEDA Pharma S.A./N.V.
Chaussée de la Hulpe 166/	Chaussée de la Hulpe 166/
Terhulpsessesteenweg 166	Terhulpsessesteenweg 166
B-1170 Brussels	B-1170 Brussels
Tél/Tel: +32 2 5 04 08 11	Belgique/Belgien
	Tél/Tel: +32 2 5 04 08 11
България:	Magyarország
MEDA Pharma GmbH & Co. KG	MEDA PHARMA Hungary Kereskedelmi Kft.
Benzstraße 1	H-1139 Budapest
D-61352 Bad Homburg v.d.H.	Váci ut 91
Германия	Tel.: +36 1 236 3410
Тел.: + 49 6172 888 01	
Česká republika	Malta
MEDA Pharma s.r.o.	Vivian Corporation Ltd.
Kodáňská 1441/46	Sanitas Building, Tower Street
CZ 100 10 Praha 10	Msida MSD 1824
Tel: +420 224 064 203	Tel: +356 21 320 338
Danmark	Nederland
Meda A/S	MEDA Pharma B.V.
Salvang 8	Krijgsman 20
DK-3450 Allerød	NL-1186 DM Amstelveen
Tlf: +45 44 52 88 88	Tel: +31 20 751 65 00
Deutschland	Norge
MEDA Pharma GmbH & Co. KG	Meda A/S
Benzstraße 1	Askerveien 61
D-61352 Bad Homburg v.d.H.	N-1384 Asker
Tel: + 49 6172 888 01	Tlf: +47 66 75 33 00

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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
Tālrunis: +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

Дата на последно одобрение на листовката

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уеб сайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.emea.europa.eu/>.

Лекарствен продукт, който вече не е разрешен за употреба