

**ПРИЛОЖЕНИЕ I**  
**КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА**

## **1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

NETLIOZ 20 mg твърди капсули

## **2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ**

Всяка твърда капсула съдържа 20 mg тазимелтеон (tasimelteon).

### Помощни вещества с известно действие

Всяка твърда капсула съдържа 183,25 mg лактоза (безводна) и 0,03 mg оранжево жълто S (E110).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

## **3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА**

Твърда капсула

Тъмносиня, непрозрачна, твърда капсула (размери 19,4 mm x 6,9 mm) с надпис 'VANDA 20 mg' с бяло мастило.

## **4. КЛИНИЧНИ ДАННИ**

### **4.1. Терапевтични показания**

NETLIOZ е показан за лечението на нарушение на 24-часовата цикличност на сън и бодърстване (Non-24-Hour Sleep-Wake Disorder, Non-24) при възрастни с пълна слепота.

### **4.2. Дозировка и начин на приложение**

#### Дозировка

##### *Доза и време за прием*

Препоръчителната доза е 20 mg (1 капсула) тазимелтеон дневно, приета един час преди лягане, по едно и също време всяка нощ.

NETLIOZ е предназначен за хронично приложение.

##### *Старческа възраст*

Не се препоръчва коригиране на дозата при лица на възраст над 65 години (вж. точка 5.2).

##### *Бъбречно увреждане*

Не се препоръчва коригиране на дозата при пациенти с бъбречно увреждане (вж. точка 5.2).

### *Чернодробно увреждане*

Не е необходимо коригиране на дозата при пациенти с лека или умерена степен на чернодробно увреждане (вж. точка 5.2). Тазимелтеон не е проучен при пациенти с тежка степен на чернодробно увреждане (клас C по Child-Pugh). Поради това се препоръчва внимание при предписване на тазимелтеон на пациенти с тежка степен на чернодробно увреждане.

### *Педиатрична популация*

Безопасността и ефикасността на тазимелтеон при деца и юноши на възраст от 0 до 18 години не са установени. Липсват данни.

### Начин на приложение

Перорално приложение. Твърдите капсулите трябва да се гълтат цели. Да се избягва раздробяване, тъй като прахът има неприятен вкус.

Тазимелтеон трябва да се приема без храна; ако пациентите приемат храна, богата на мазнини, се препоръчва да изчакат поне 2 часа преди прием на тазимелтеон (вж. точка 5.2).

### **4.3. Противопоказания**

Свръхчувствителност към активните вещества или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

### **4.4. Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба**

След прием на тазимелтеон пациентите трябва да ограничат активността до подготовка за сън.

Трябва да се внимава при приложение на тазимелтеон в комбинация с флувоксамин или други силни инхибитори на CYP1A2, особено тези, които инхибират и други ензими, участващи в клирънс на тазимелтеон, поради потенциално голямо повишение на експозицията на тазимелтеон и по-висок риск от нежелани реакции (вж. точка 4.5).

Трябва да се внимава при приложение на тазимелтеон в комбинация с рифампин или други индуктори на CYP3A4 поради потенциално голямо намаляване на експозицията на тазимелтеон, придружено с понижена ефикасност (вж. точка 4.5).

Пациентите трябва да бъдат инструктирани да започнат лечение с тазимелтеон независимо от циркадната фаза. Лекарите трябва да оценят отговора на пациентите към тазимелтеон 3 месеца след началото на лечението чрез интервю с лекаря за оценка на цялостното функциониране на пациентите, като се набляга на оплаквания от заспиване-събуждане.

### Помощни вещества

NETLIOZ твърди капсули съдържат лактоза. Пациенти с редки наследствени проблеми на непоносимост към галактоза, пълен лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат този лекарствен продукт.

NETLIOZ твърди капсули съдържат азооцветителя оранжево жълто S (E110), който може да причини алергични реакции.

Този лекарствен продукт съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на твърда капсула, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

#### 4.5. Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

##### Потенциал на други лекарствени продукти да повлияят на тазимелтеон

CYP1A2 и CYP3A4 са ензими, за които е установено, че играят роля в метаболизма на тазимелтеон с незначителна роля за CYP2C9/C19. Лекарствените продукти, които инхибират CYP1A2 и CYP3A4 са показали, че променят метаболизма на тазимелтеон *in vivo*.

##### *Силни инхибитори на CYP1A2 (напр. флувоксамин, ципрофлоксацин и еноксацин)*

Трябва да се внимава при приложение на тазимелтеон в комбинация с флувоксамин или други силни инхибитори на CYP1A2, като ципрофлоксацин и еноксацин, поради потенциално голямо повишение на експозицията на тазимелтеон и по-висок риск от нежелани реакции:  $AUC_{0-inf}$  и  $C_{max}$  на тазимелтеон се повишават съответно 7-кратно и 2-кратно при едновременно приложение на флувоксамин 50 mg (след 6 дни прием на флувоксамин 50 mg дневно). Това се счита още по-важно за силните инхибитори на CYP1A2, които инхибират и други ензими, участващи в клирънса на тазимелтеон (например флувоксамин и ципрофлоксацин).

##### *Силни инхибитори на CYP3A4 (напр. кетоконазол)*

Експозицията на тазимелтеон се увеличава с приблизително 50% при едновременно приложение на кетоконазол 400 mg (след 5 дни прием на кетоконазол 400 mg дневно). Клиничната значимост на този отделен фактор не е изяснена, но при увеличена експозиция се препоръчва пациентът да се проследява внимателно.

##### *Силни индуктори на CYP3A4 (напр. рифампин)*

Трябва да се избягва употреба на тазимелтеон в комбинация с рифампин или други индуктори на CYP3A4 поради потенциално голямо намаляване на експозицията на тазимелтеон, придружено с понижена ефикасност: експозицията на тазимелтеон намалява с приблизително 90% при едновременно приложение на рифампин 600 mg (след 11 дни прием на рифампин 600 mg дневно).

##### *Тютюнопушене (умерено силен индуктор на CYP1A2)*

Експозицията на тазимелтеон намалява с приблизително 40% при пушачите в сравнение с непушачите (вж. точка 5.2). Пациентите трябва да бъдат инструктирани да спрат или да намалят пушенето, докато приемат тазимелтеон.

##### *Бета блокери*

Ефикасността на тазимелтеон може да е понижена при пациенти, на които съпътстващо се прилагат антагонисти на бета адренергичните рецептори. Проследяване на ефикасността се препоръчва когато, ако не се постига ефикасност при пациент на лечение с бета-блокери, лекарят може да обмисли, дали е оправдано заместване на бета-блокера с друго лекарство, което не е бета-блокери, или употребата на Netlioz трябва да се преустанови.

##### Потенциален ефект на алкохола върху тазимелтеон

В проучване с 28 здрави доброволци е приложена единична доза етанол (0,6 g/kg за жени и 0,7 g/kg за мъже) едновременно с тазимелтеон в доза 20 mg. При някои показатели от психомоторните изследвания (интоксикация, опиянение, бдителност/сънливост, изследване с платформа за оценка на равновесието) има тенденция за по-големи ефекти от тазимелтеон в допълнение към етанол в сравнение само с етанол, но ефектите не се считат за значими.

#### 4.6. Фертилитет, бременност и кърмене

##### Бременност

Липсват или има ограничени данни от употребата на тазимелтеон при бременни жени. В проучванията при животни приложението на тазимелтеон по време на бременност в дози, по-високи от клинично използваните, води до токсичност за развитието (ембриофетална смъртност, невроповеденческо

разстройство и забавен растеж и развитие на поколението). Като предпазна мярка се препоръчва избягване на употребата на тазимелтеон по време на бременност.

### Кърмене

Не е известно дали тазимелтеон/метаболитите се екскретират в кърмата. Не може да се изключи риск за кърмачето. Трябва да се вземе решение дали да се преустанови кърменето, или да се преустанови/да не се приложи терапията с тазимелтеон, като се вземат предвид ползата от кърменето за детето и ползата от терапията за жената.

### Фертилитет

Липсват данни относно ефектите на тазимелтеон върху човешкия фертилитет. Проучванията на репродуктивна токсичност и токсичност за развитието показват, че при плъхове, на които са прилагани високи дози тазимелтеон, има удължаване на естралните цикли, без ефект върху способността за чифтосване или мъжкия фертилитет и само незначителен ефект върху женския фертилитет.

#### **4.7. Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини**

Тазимелтеон може да причини сънливост и затова може да повлияе способността за шофиране и работа с машини. След прием на тазимелтеон пациентите трябва да ограничат активността до подготовка за сън и да не използват машини, тъй като тазимелтеон може да влоши способността за извършване на дейности, изискващи пълна умствена концентрация.

#### **4.8. Нежелани лекарствени реакции**

##### Обобщение на профила на безопасност

Най-честите нежелани реакции (>3%) по време на клиничните изпитвания са главоболие (10,4%), сънливост (8,6%), гадене (4,0%) и замаяност (3,1%). Най-често съобщаваните нежелани реакции са предимно леки до умерени по тежест и преходни по характер.

Нежелани реакции, водещи до преустановяване на приема, възникват при 2,3% от пациентите, лекувани с тазимелтеон. Най-честите нежелани реакции, водещи до преустановяване на приема са: сънливост (0,23%), кошмари (0,23%) и главоболие (0,17%).

##### Табличен списък на нежеланите реакции

Следните нежелани реакции са съобщени при възрастни пациенти, лекувани с тазимелтеон и получени от изпитвания, обхващащи 1 772 пациенти, лекувани с тазимелтеон. Следните термини и честоти се прилагат и са представени по системно-органни класове по MedDRA: много чести ( $\geq 1/10$ ), чести ( $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ), нечести ( $\geq 1/1\ 000$  до  $< 1/100$ ), редки ( $\geq 1/10\ 000$  до  $< 1/1\ 000$ ), много редки ( $< 1/10\ 000$ ). В рамките на всяка група по честота, нежеланите реакции са представени в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

**Таблица 1: Обобщение на нежеланите лекарствени реакции**

Системо-органен клас	Много чести	Чести	Нечести
Психични нарушения		Нарушение на съня, безсъние, патологични сънища	Кошмари

Нарушения на нервната система	Главоболие	Сънливост, замаяност	Дисгеузия
Нарушения на ухото и лабиринта			Тинитус
Стомашно-чревни нарушения		Диспепсия, гадене, сухота в устата	
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища			Полакурия
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение		Умора	Усещане за замъгляване на съзнанието
Изследвания		Повишена аланин аминотрансфераза	Повишена аспартат аминотрансфераза, повишена гама-глутамилтрансфераза

#### Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез националната система за съобщаване, посочена в [Приложение V](#).

#### **4.9. Предозиране**

Има ограничен клиничен опит по отношение на ефектите от предозирането с тазимелтеон.

Както при лечението на всяко предозиране, трябва да се използват общи симптоматични и поддържащи мерки, заедно с незабавна промивка на стомаха, където е подходящо. Трябва да се прилагат течности интравенозно според нуждата. Трябва да се наблюдават дишането, пулсът, кръвното налягане и други подходящи жизнени показатели и да се използват общи поддържащи мерки.

Въпреки че хемодиализата е била ефективна за изчистване на тазимелтеон и на по-голямата част от неговите основни метаболити при пациенти с бъбречни увреждания, не е известно дали хемодиализата ефективно намалява експозицията в случай на предозиране.

### **5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА**

#### **5.1. Фармакодинамични свойства**

Фармакотерапевтична група: психолептици, агонисти на мелатониновите рецептори, АТС код: N05CH03

#### Механизъм на действие

Тазимелтеон представлява регулатор на циркадните ритми, който настройва главния биологичен часовник в супрахиазмалното ядро (SCN). Тазимелтеон действа като двоен агонист на мелатониновите рецептори (DMRA), със селективно агонистично действие на рецепторите MT<sub>1</sub> и MT<sub>2</sub>. Счита се, че тези рецептори участват в контрола на циркадните ритми.

Главният биологичен часовник регулира циркадните ритми на хормоните, включително мелатонин и кортизол, и настройва/синхронизира физиологичните процеси в цикъла на сън и бодърстване и метаболитната и сърдечносъдова хомеостаза.

### Фармакодинамични ефекти

Тазимелтеон действа като DMRA в рецепторите MT<sub>1</sub> и MT<sub>2</sub>. Тазимелтеон показва по-голям афинитет към рецептора MT<sub>2</sub> в сравнение с рецептора MT<sub>1</sub>. Преобладаващите метаболити на тазимелтеон имат по-малко от една десета от афинитета за свързване на изходната молекула, както за рецептора MT<sub>1</sub>, така и за рецептора MT<sub>2</sub>.

Тазимелтеон и неговите преобладаващи метаболити нямат значим афинитет за над 160 други рецептори с фармакологично значение. Това включва рецепторния комплекс GABA, мястото на свързване за седативни хипнотици, и рецепторите, които свързват невропептиди, цитокини, серотонин, норадреналин, ацетилхолин и опиати.

### Клинична ефикасност и безопасност

Ефективността на тазимелтеон за лечение на нарушение на 24-часовата цикличност на сън и бодърстване (Non-24) е установена в две рандомизирани, двойномаскирани, плацебо-контролирани, многоцентрови, паралелно-групови проучвания (SET и RESET) при пациенти с пълна слепота, страдащи от Non-24.

В SET 84 пациенти с Non-24 (медиана на възрастта 54 години) са рандомизирани за прием на тазимелтеон 20 mg или плацебо един час преди лягане, по едно и също време всяка нощ, за не повече от 6 месеца.

RESET е рандомизирано, изпитване за отнемане при 20 пациенти с Non-24 (медианна възраст 55 години), предназначено да оцени поддържането на ефикасността на тазимелтеон след 12 седмици. Пациентите са лекувани за приблизително 12 седмици с тазимелтеон 20 mg един час преди лягане, по едно и също време всяка нощ. Пациентите, при които изчисленото време на пиково ниво на мелатонин (мелатонинова акрофаза) настъпва приблизително по едно и също време от деня (за разлика от очакваното всекидневно закъснение) през въвеждащата фаза, са рандомизирани за прием на плацебо или продължаване на всекидневното лечение с тазимелтеон 20 mg за 8 седмици.

SET и RESET оценяват синхронизацията на главния биологичен часовник съгласно измереното чрез aMT6s и кортизол. Двете проучвания показват способността на тазимелтеон да синхронизира главния биологичен часовник при пациенти с Non-24 и RESET демонстрира, че за поддържане на синхронизацията е необходимо всекидневното прилагане на дозите тазимелтеон да продължи.

### Синхронизация при нарушение на 24-часовата цикличност на сън и бодърстване

В SET тазимелтеон синхронизира циркадните ритми през 1-ия месец в значително по-висок процент от плацебо, съгласно измереното чрез aMT6s и кортизол (съответно 20% в сравнение с 2,6 % и 17,5% в сравнение с 2,6%). Анализите на синхронизацията в 7-ия месец при подгрупа пациенти показва, че до 7-ия месец синхронизация има при 59% от пациентите, лекувани с тазимелтеон, което указва, че отговорът към лечението може да отнеме седмици или месеци за някои пациенти. RESET показва поддържане на синхронизацията при лечение с тазимелтеон в сравнение с отнемането, при което се прилага плацебо (aMT6s: 90% в сравнение с 20% и кортизол: 80% в сравнение с 20%).

### Клиничен отговор при нарушение на 24-часовата цикличност на сън и бодърстване

В SET и RESET е установена ефективността на тазимелтеон за лечението на клинични симптоми, включително циркадния цикъл на сън и бодърстване и клиничното общо функциониране, при

пациенти с Non-24 (Таблица 3). Използвана е комбинирана скала от 4 показателя за продължителност и време на нощния и дневния сън и общото функциониране е използвано за оценка на клиничния отговор в SET. За да се класифицира пациентът като клиничен респондент, се изисква синхронизация в допълнение към скор  $\geq 3$  по тази скала, наречена Скала на клиничния отговор при Non-24 (Non-24 Clinical Response Scale, N24CRS). Компонентите на скалата могат да се намерят в Таблица 2.

**Таблица 2: Скала на клиничния отговор при Non-24**

Оценка	Пределна стойност на отговора
Нощен сън през 25% от нощите с най-изявени симптоми	увеличение на средната продължителност на нощния сън $\geq 45$ минути
Дневен сън през 25% от дните с най-изявени симптоми	намаляване на средната продължителност на дневния сън $\geq 45$ минути
Време на сън	увеличение $\geq 30$ минути и стандартно отклонение $\leq 2$ часа през двойно маскираната фаза
CGI-C	$\leq 2,0$ от средната стойност от ден 112 и ден 183 в сравнение с изходно ниво

Клиничен отговор при показателите за стойностите на сън и бодърстване и показателите за времето

SET и RESET оценяват продължителността и времето на нощния сън и дневните епизоди на сън чрез дневници, попълвани от пациентите. По време на SET пациентските дневници са попълвани за средно 88 дни по време на скрининг и 133 дни по време на рандомизация. По време на RESET пациентските дневници са попълвани за средно 57 дни по време на въвеждащата фаза и 59 дни по време на рандомизираната фаза на отнемане.

Тъй като симптомите на нарушение на нощния сън и сънливост през деня са циклични при пациенти с Non-24, като тежестта е различна в зависимост от състоянието на настройката на циркадния ритъм на отделния пациент към 24-часов ден (най-малка тежест при пълно настройване, най-голяма тежест при 12-часово изместване), крайните точки за ефикасност при общо време на сън през нощта и продължителност на дневните епизоди на сън се базират на 25% от нощите с най-малко нощен сън и на 25% от дните с най-голяма продължителност на дневните епизоди на сън. При изходно ниво в SET пациентите в групата с тазимелтеон имат средно 195 минути нощен сън и 137 минути дневни епизоди на сън съответно през 25% от нощите и дните с най-изявени симптоми. Оценено е средното време на сън спрямо желанието от лицето период на консолидиран сън през поне един циркаден период. Лечението с тазимелтеон води до значително подобрене в сравнение с плацебо за всички тези крайни точки в SET и RESET (вж. Таблица 3).

**Таблица 3: Ефекти от лечението с тазимелтеон 20 mg върху клиничния отговор при Non-24**

	Тазимелтеон 20 mg	Плацебо	% разлика	P- стойно ст
<b>Проучване SET</b>				



<b>Клиничен отговор (синхронизация + N24CRS <math>\geq 3</math>)<sup>(1)</sup></b>	9/38 (23,7)	0/34 (0,0)	23,7	0,0028
<b>N24CRS <math>\geq 3</math></b> <sup>(2)</sup>	11/38 (28,9)	1/34 (2,9)	26,0	0,0031
<b>N24CRS <math>\geq 2</math></b> <sup>(2)</sup>	22/38 (57,9)	7/34 (20,6)	37,3	0,0014
<b>Нощен сън през 25% от нощите с най-изявени симптоми (минути)</b> <sup>(3)</sup>	56,80	17,08	39,71	0,0055
<b>Продължителност на дневния сън през 25% от дните с най-изявени симптоми (минути)</b> <sup>(3),(4)</sup>	-46,48	-17,87	-28,61	0,0050
<b>подобрене на дневния и нощния сън <math>\geq 45</math> минути (%)</b> <sup>(5)</sup>	31,6	8,8	22,8	0,0177
<b>Време на сън (минути)</b> <sup>(1),(3)</sup>	35,00	14,48	20,52	0,0123
<b>Проучване RESET</b>				
<b>Нощен сън през 25% от нощите с най-изявени симптоми (минути)</b> <sup>(3)</sup>	-6,74	-73,74	67,00	0,0233
<b>Продължителност на дневния сън през 25% от дните с най-изявени симптоми (минути)</b> <sup>(3),(4)</sup>	-9,31	49,95	-59,25	0,0266
<b>Време на сън (минути)</b> <sup>(1),(3)</sup>	19,99	-16,05	36,04	0,0108

<sup>(1)</sup> По-високите стойности показват подобрене

<sup>(2)</sup> Анализ на чувствителността

<sup>(3)</sup> Р-стойността се базира на анализ на ковариационен модел, единиците са минути, чиято средна стойност е изчислена по метода на най-малките квадрати

<sup>(4)</sup> По-ниските стойности показват подобрене

<sup>(5)</sup> Post-hoc анализ

#### Отговор при показателите за клинично общо функциониране

При пациентите, лекувани с тазимелтеон, има цялостно подобрене на клиничното общо функциониране (CGI-C = 2,6) в сравнение с пациентите, лекувани с плацебо, за които не е показано подобрене (CGI-C = 3,4) на тежестта на Non-24 спрямо изходно ниво (средна разлика по метода на най-малките квадрати = -0,8; p=0,0093) (Таблица 4). Ефективността на тазимелтеон за подобряване на клиничното общо функциониране е оценена в SET. Клиничното общо впечатление за промяна (Clinical Global Impression of Change, CGI-C) отразява общото социално, професионално и здравно функциониране на пациента и се оценява върху 7-точкова скала с център *Без промяна* (4). Използва се от изследователите за оценка на подобрението спрямо изходно ниво на симптомите на общо функциониране при пациентите. То е оценено като: 1 = много голямо подобрене; 2 = голямо подобрене; 3 = минимално подобрене; 4 = без промяна; 5 = минимално влошаване; 6 = голямо влошаване; или 7 = много голямо влошаване.

**Таблица 4: Клинично общо функциониране при пациенти с Non-24**

	Тазимелтеон 20 mg	Плацебо	P-стойност
CGI-C (средна стойност по метода на най-малките квадрати)	2,6	3,4	0,0093

Вижте точка 4.8 за информация относно безопасността.

#### Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата отлага задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с HETLIOZ в една или повече подгрупи от педиатричната популация с пълна слепота при Non-24. Вижте точка 4.2 за информация относно употреба в педиатрията.

#### **5.2. Фармакокинетични свойства**

Фармакокинетиката на тазимелтеон е линейна в дози, вариращи от 3 до 300 mg (от 0,15 до 15 пъти над препоръчителната дневна доза). Фармакокинетиката на тазимелтеон и неговите метаболити не се променя при многократно, ежедневно прилагани дози.

#### Абсорбция

Пиковите концентрации ( $T_{max}$ ) на тазимелтеон настъпват приблизително 0,5 часа след перорално приложение на гладно. Средната абсолютна бионаличност на тазимелтеон при перорално приложение е 38%.

При приложение с богата на мазнини храна  $C_{max}$  на тазимелтеон е 44% по-ниска отколкото при приложение на гладно, а медианната  $T_{max}$  се забавя с приблизително 1,75 часа. Поради това тазимелтеон не трябва да се приема с храна. Ако пациентите приемат храна, богата на мазнини, се препоръчва да изчакаат поне 2 часа преди прием на тазимелтеон (вж. точка 5.2).

#### Разпределение

Привидният обем на разпределение в стационарно състояние на тазимелтеон след перорално приложение при млади, здрави участници е около 59 – 126 l. В терапевтични концентрации свързването на тазимелтеон с протеините е около 88,6 – 90,1%.

#### Биотрансформация

Тазимелтеон се метаболизира екстензивно. Метаболизмът на тазимелтеон се състои основно от оксидация, протичаща на множество места, и оксидативно деалкилиране, водещо до отваряне на дихидрофурановия пръстен, последвано от допълнителна оксидация до получаване на карбоксилна киселина. CYP1A2 (35,4%) и CYP3A4 (24,3%) са ензими, за които е определено, че играят роля в метаболизма на тазимелтеон. CYP2C9 (18,8%) и CYP2C19 (15,1%) допринасят също и за метаболизма на тазимелтеон. Клирънсът на тазимелтеон не изглежда да бъде повлиян от полиморфизмите в тези ензими.

Фенолното глюкурониране е основният метаболитен път във фаза II.

В сравнение с тазимелтеон действието на основните метаболити в мелатониновите рецептори е 13 пъти по-слабо или под тази стойност.

### Елиминиране

След перорално приложение на радиомаркиран тазимелтеон 80% от общата радиоактивност се екскретира в урината и приблизително 4% във фецеса, което води до средно възстановяване от 84%. По-малко от 1% от дозата се екскретира в урината под формата на основното съединение.

Наблюдаваният среден полуживот на елиминиране за тазимелтеон е  $1,3 \pm 0,4$  часа. Средният терминален полуживот на елиминиране  $\pm$  стандартно отклонение за основните метаболити варира от  $1,3 \pm 0,5$  до  $3,7 \pm 2,2$ .

Многократното прилагани дози веднъж дневно при тазимелтеон не води до промени във фармакокинетичните параметри или кумулирането на тазимелтеон.

### Специални популации

#### *Старческа възраст*

При участници в старческа възраст експозицията на тазимелтеон нараства приблизително двукратно в сравнение с възрастни участници. Поради общата интериндивидуална вариабилност на тазимелтеон, това нарастване не е клинично значимо и не се препоръчва корекция на дозата.

#### *Пол*

Средната обща експозиция на тазимелтеон е приблизително 1,6 пъти по-голяма при участниците от женски пол в сравнение с участниците от мъжки пол. Поради общата интериндивидуална вариабилност на тазимелтеон, това нарастване не е клинично значимо и не се препоръчва корекция на дозата.

#### *Раса*

Расата не влияе на привидния клирънс на тазимелтеон.

#### *Чернодробно увреждане*

Фармакокинетичният профил на тазимелтеон в доза 20 mg е сравнен при 8 участници с лека степен на чернодробно увреждане (скор по Child-Pugh  $\geq 5$  и  $\leq 6$  точки), 8 участници с умерена степен на чернодробно увреждане (скор по Child-Pugh  $\geq 7$  и  $\leq 9$  точки) и 13 здрави, съответстващи контроли. Експозицията на тазимелтеон нараства по-малко от два пъти при участници с умерена степен на чернодробно увреждане. Поради това при пациенти с лека или умерена степен на чернодробно увреждане не е необходима корекция на дозата. Тазимелтеон не е проучен при пациенти с тежка степен на чернодробно увреждане (клас C по Child-Pugh). Поради това се препоръчва внимание при предписване на HETLIOZ на пациенти с тежка степен на чернодробно увреждане.

#### *Бъбречно увреждане*

Фармакокинетичният профил на тазимелтеон в доза 20 mg е сравнен при 8 участници с тежка степен на бъбречно увреждане (изчислена скорост на гломерулна филтрация [eGFR]  $\leq 29$  ml/min/1,73m<sup>2</sup>), 8 участници с терминален стадий на бъбречна болест (ESRD) (GFR  $< 15$  ml/min/1,73m<sup>2</sup>), които се нуждаят от хемодиализа, и 16 здрави, съответстващи контроли. Няма привидна връзка между CL/F на тазимелтеон и бъбречната функция, съгласно измереното чрез изчисления креатининов клирънс или eGFR. Участниците с тежка степен на бъбречно увреждане имат 30% по-нисък CL/F клирънс в сравнение със съответстващите контроли. Въпреки това, предвид вариабилността, разликата не е значителна. При пациенти с бъбречно увреждане не се налага корекция на дозата.

*Пушачи (тютюнопушенето е умерен индуктор на CYP1A2)*

Експозицията на тазимелтеон намалява с приблизително 40% при пушачите в сравнение с непушачите (вж. точка 4.5). Пациентите трябва да бъдат инструктирани да спрат или да намалят пушенето, докато приемат тазимелтеон.

### **5.3. Предклинични данни за безопасност**

Неклиничните данни не показват особен риск за хората на базата на конвенционалните фармакологични проучвания за безопасност, токсичност при многократно прилагане, генотоксичност, канцерогенен потенциал, репродуктивна токсичност и токсичност за развитието.

При неклинични проучвания само при експозиции, за които се счита, че са в достатъчна степен по-големи от максималната експозиция при хора, се наблюдават ефекти, които показват малко значение за клиничната употреба.

#### Репродуктивна токсикология

При бременни плъхове, на които тазимелтеон е прилаган през периода на органогенеза, няма ефекти върху ембриофеталното развитие. При бременни зайци, на които тазимелтеон е прилаган през периода на органогенеза, е наблюдаван ембриолеталитет и ембриофетална токсичност (понижено телесно тегло на фетуса и забавена осификация) при най-високата изследвана доза (200 mg/kg/ден).

Пероралното приложение на тазимелтеон при плъхове през целия период на органогенеза и лактация води до персистиращо намаляване на телесното тегло, забавено полово съзряване и физикално развитие, невроповеденческо нарушение при поколенията при най-високата изследвана доза и намалено телесно тегло на поколенията при средното изследвано ниво на дозата. Дозата, при която не се наблюдава ефект (50 mg/kg/ден), е приблизително 25 пъти по-голяма от RHD на база mg/m<sup>2</sup>.

#### Канцерогенност

При мишки се наблюдава липса на доказателства за канцерогенен потенциал. Най-високата изследвана доза е приблизително 75 пъти по-голяма от RHD, възлизаща на 20 mg/ден, на база mg/m<sup>2</sup>. При плъхове честотата на чернодробни тумори нараства при мъжките животни (аденом и карцином) и женските животни (аденом) при дози 100 и 250 mg/kg/ден. Честотата на тумори на матката (ендометриален аденокарцином) и на матката и маточната шийка (плоскоклетъчен карцином) нараства при доза 250 mg/kg/ден. Няма увеличение на туморите при най-ниската доза, изследвана при плъхове, която е приблизително 10 пъти по-висока от препоръчителната доза при хората, на база mg/m<sup>2</sup>.

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

### **6.1. Списък на помощните вещества**

#### Ядро на твърдата капсула

Безводна лактоза  
Микрокристална целулоза  
Кроскармелоза натрий  
Силициев диоксид, колоиден безводен  
Магнезиев стеарат

#### Състав на твърдата капсула

Желатин  
Титанов диоксид

Брилянтно синьо FCF  
Еритрозин  
Оранжево жълто S (E 110)

Бяло печатарско мастило

Шеллак  
Пропиленгликол  
Натриев хидроксид  
Повидон  
Титанов диоксид

## **6.2. Несъвместимости**

Неприложимо

## **6.3. Срок на годност**

4 години

След първото отваряне на бутилката: 30 дни

## **6.4. Специални условия на съхранение**

Този лекарствен продукт не изисква специални температурни условия на съхранение.  
Да се съхранява в оригиналната опаковка и бутилката да се държи плътно затворена, за да се предпази от влага и светлина.

## **6.5. Вид и съдържание на опаковката**

Бутилка от полиетилен с висока плътност (HDPE), съдържаща 30 твърди капсули, със защитена от деца запушалка от полипропилен, индукционно запечатана с полипропиленова смола. Всяка бутилка съдържа и кутийка с 1,5 g сушител от силикагел и уплътнител от полиестер.  
Опаковка: 30 твърди капсули.

## **6.6. Специални предпазни мерки при изхвърляне**

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

## **7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Vanda Pharmaceuticals Netherlands B.V.  
Basisweg 10  
1043 AP Amsterdam  
Нидерландия

## **8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/15/1008/001

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

Дата на първо разрешаване: 3 юли 2015 г.

Дата на последно подновяване: 3 юли 2020 г.

**10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

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

## **ПРИЛОЖЕНИЕ II**

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- B. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- C. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- D. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

## **A. ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**

Име и адрес на производителя, отговорен за освобождаване на партидите

AcertiPharma B.V.  
Boschstraat 51  
4811 GC Breda  
Нидерландия

## **B. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ**

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

## **C. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Изискванията за подаване на ПАДБ за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

## **D. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

- План за управление на риска (ПУР)

ПРУ трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на Разрешението за употреба, както и във всички следващи одобрени актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).



**ПРИЛОЖЕНИЕ III**  
**ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА**

## **A. ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА**

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**

**КАРТОНЕНА ОПАКОВКА НА БУТИЛКАТА С 30 КАПСУЛИ**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

НЕТЛИОZ 20 mg твърди капсули  
тазимелтеон

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)**

Всяка твърда капсула съдържа 20 mg тазимелтеон.

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

Съдържа лактоза и оранжево жълто S (E110).  
Вижте листовката за допълнителна информация.

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

Твърда капсула

30 твърди капсули

**5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Преди употреба прочетете листовката.  
Перорално приложение.

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

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

Да не се гълта сушителят.

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

Да се използва в рамките на 30 дни след първото отваряне.

Дата на отваряне:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

Да се съхранява в оригиналната опаковка и бутилката да бъде плътно затворена, за да се предпази от влага и светлина.

**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**

Vanda Pharmaceuticals Netherlands B.V.  
Basisweg 10  
1043 AP Amsterdam  
Нидерландия

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/15/1008/001

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партида:

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

NETLIOZ  
20 mg

**17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

PC  
SN  
NN

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ПЪРВИЧНАТА ОПАКОВКА**

**ЕТИКЕТ НА БУТИЛКАТА С 30 КАПСУЛИ**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

NETLIOZ 20 mg твърди капсули  
тазимелтеон

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)**

Всяка твърда капсула съдържа 20 mg тазимелтеон.

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

Съдържа лактоза и оранжево-жълто S (E110).  
Вижте листовката за допълнителна информация.

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

Твърда капсула

30 твърди капсули

**5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Преди употреба прочетете листовката.  
Перорално приложение.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ 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 се съхранява в оригиналната опаковка и бутилката да бъде плътно затворена, за да се предпази от влага и светлина.

**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**

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/15/1008/001

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партида:

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

NETLIOZ  
20 mg

**17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**

**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

## **Б. ЛИСТОВКА**

## Листовка: информация за пациента

### НЕТЛИОЗ 20 mg твърди капсули тазимелтеон (tasimelton)

**Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да приемате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.**

- Запазете тази листовка. Може да се наложи 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 че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

#### Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява НЕТЛИОЗ и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да приемете НЕТЛИОЗ
3. Как да приемате НЕТЛИОЗ
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате НЕТЛИОЗ
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

#### 1. Какво представлява НЕТЛИОЗ и за какво се използва

НЕТЛИОЗ съдържа активното вещество тазимелтеон. Този вид лекарство се нарича „мелатонинов агонист“ и действа като регулатор на денонощните ритми в организма.

Използва се за лечение на нарушение на 24-часовата цикличност на сън и бодърстване при възрастни с пълна слепота.

#### Как действа НЕТЛИОЗ

При хората с нормално зрение промяната в светлината между деня и нощта помага да се синхронизират вътрешните ритми на организма, включително сънливостта през нощта и активността през деня. Организмът контролира тези ритми по много начини, включително чрез увеличаване и намаляване на производството на хормона мелатонин.

Пациентите с нарушение на 24-часовата цикличност на сън и бодърстване, които страдат от пълна слепота, не могат да виждат светлината, затова ритмите на организма се изместват от синхронизация с 24-часовото денонощие, което води до периоди на сънливост през деня и неспособност за заспиване през нощта. Активното вещество в НЕТЛИОЗ, тазимелтеон, има способност да действа като регулатор на времето за ритмите на организма и да ги пренастройва всеки ден. Той синхронизира ритмите на организма с обичайния 24-часов цикъл на деня и нощта и така подобрява моделите на съня. Поради индивидуалните разлики в ритмите на организма при всеки човек може да отнеме няколко седмици или до 3 месеца, за да се забележи подобрене на симптомите.

#### 2. Какво трябва да знаете, преди да приемете НЕТЛИОЗ

##### Не приемайте НЕТЛИОЗ

- ако сте алергични към тазимелтеон или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6);



### **Предупреждения и предпазни мерки**

След прием на HETLIOZ трябва да се подготвите за сън и да извършите само дейностите, които обикновено извършвате преди лягане.

### **Деца и юноши**

HETLIOZ не трябва да се прилага при деца на възраст под 18 години. Това се дължи на факта, че HETLIOZ не е изследван при лица на възраст под 18 години и ефектите са неизвестни.

### **Други лекарства и HETLIOZ**

Трябва да кажете на Вашия лекар или фармацевт, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемате други лекарства. Това включва:

- лекарства, за които е известно, че намаляват действието на ензим, наречен „CYP1A2“. Пример за това е флувоксамин, който се използва за лечение на депресия и обесивно-компулсивно разстройство (ОКР).
- лекарства, за които е известно, че намаляват действието на ензим, наречен „CYP3A4“. Пример за това е кетоконазол, който се използва за лечение на гъбични инфекции.
- лекарства, за които е известно, че увеличават действието на ензим, наречен „CYP3A4“. Пример за това е рифампицин, който се използва за лечение на туберкулоза (ТБ).
- лекарства, за които е известно, че намаляват действието на ензим, наречен „CYP2C19“. Пример за това е омепразол, който се използва за лечение на киселини и гастроезофагеална рефлуксна болест (ГЕРБ).
- лекарства, наречени „бета блокери“, които се използват за лечение на високо кръвно налягане и други проблеми със сърцето. Някои примери включват атенолол, метопролол и пропранолол.

Ако някое от гореизброените се отнася за Вас (или не сте сигурни), говорете с Вашия лекар или фармацевт, преди да приемете HETLIOZ.

### **Бременност и кърмене**

Ако сте бременна или кърмите, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт преди употребата на това лекарство. Като предпазна мярка е за предпочитане да се избягва употребата на тазимелтеон по време на бременност. Ако забременеете, докато приемате HETLIOZ, незабавно се консултирайте с Вашия лекар, тъй като приемът на HETLIOZ не се препоръчва по време на бременност или кърмене.

### **HETLIOZ съдържа лактоза.**

Ако Ви е казано от Вашия лекар, че имате непоносимост към някои захари, свържете с Вашия лекар преди прием на това лекарство.

### **HETLIOZ съдържа оранжево-жълто S (E110)**

Трябва да кажете на Вашия лекар, ако имате алергия към оранжево жълто S (E110). HETLIOZ съдържа оранжево жълто S (E110), който може да причини алергични реакции.

### **HETLIOZ съдържа натрий**

Това лекарство съдържа по-малко 1 mmol натрий (23 mg) на капсула, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

## **3. Как да приемате HETLIOZ**

Винаги приемайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар или фармацевт. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

### **Каква доза да приемате**

Препоръчителната доза е една капсула всяка вечер, приета един час преди лягане. Опитайте се да приемате лекарството по едно и също време всяка вечер. Поради индивидуалните разлики в ритмите

на организма при всеки човек може да отнеме няколко седмици или месеца, за да забележите подобрене на симптомите. Поради това Вашият лекар може да Ви помоли да приемате HETLIOZ в продължение на до 3 месеца, преди да провери дали действа при Вас.

#### **Прием на HETLIOZ**

- Приемете лекарството през устата.
- Глътнете капсулата цяла.
- Най-добре е да приемате HETLIOZ на празен стомах, тъй като храната може да намали количеството на лекарството, което се абсорбира от организма. Ако консумирате богата на мазнини храна около времето, когато обичайно приемате лекарството, е най-добре да изчакате 2 часа, преди да приемете HETLIOZ.
- За да отворите бутилката, натиснете капачката надолу и я завъртете обратно на часовниковата стрелка.

#### **Ако сте приели повече от необходимата доза HETLIOZ**

Ако случайно приемете доза HETLIOZ, по-голяма от препоръчаната от Вашия лекар, незабавно се свържете с Вашия лекар или се свържете с най-близката болница за консултация. Вземете бутилката с Вас, за да можете лесно да опишете какво сте приели.

#### **Ако сте пропуснали да приемете HETLIOZ**

- Не приемайте пропуснатата доза. Приемете следващата доза по обичайното време на следващия ден. Не приемайте двойна доза.

#### **Ако сте спрели приема на HETLIOZ**

Не трябва да спирате приема на HETLIOZ, без да говорите с Вашия лекар.

- Ако HETLIOZ не се приема всяка вечер, ритмите на организма отново ще се отклонят от обичайния 24-часов цикъл на деня и нощта. Това означава, че симптомите ще се върнат.

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

#### **4. Възможни нежелани реакции**

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава. При прием на това лекарство може да възникнат следните нежелани реакции.

**Много чести:** може да засегнат повече от 1 на 10 души

- главоболие

**Чести:** може да засегнат до 1 на 10 души

- промяна в протичането на съня
- трудно заспиване
- замаяност
- сухота в устата
- умора
- лошо храносмилане
- чувство на гадене в стомаха
- кръвни изследвания, които показват промени във функцията на черния дроб (аланин аминотрансфераза)
- необичайни сънища
- сънливост

**Нечести:** може да засегнат до 1 на 100 души

- отклонение или промяна във вкуса
- кръвни изследвания, които показват промени в начина на работа на черния дроб (аспартат аминотрансфераза и гама-глутамилтрансфераза)
- повишено уриниране през деня

- кошмари
- шум в ушите
- усещане на „замъгляване в главата“

### **Съобщаване на нежелани реакции**

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез националната система за съобщаване, посочена в [Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

## **5. Как да съхранявате HETLIOZ**

- Да се съхранява на място, недостъпно за деца.
- Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху бутилката и картонената опаковка след „Годен до:“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.
- Това лекарство не изисква специални температурни условия на съхранение.
- Съхранявайте в оригиналната опаковка и дръжте бутилката плътно затворена, за да предпазите от влага и светлина.
- Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

## **6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация**

### **Какво съдържа HETLIOZ**

- Активно вещество: тазимелтеон. Всяка твърда капсула съдържа 20 mg тазимелтеон.
- Други съставки: безводна лактоза, микрокристална целулоза, кроскарамелоза натрий, колоиден безводен силициев диоксид и магнезиев стеарат.
- Обвивка на твърдата капсулна: желатин, титанов диоксид, брилятно синьо FCF, еритрозин и оранжево-жълто S (E 110).
- Бяло печатарско мастило: шеллак, пропиленгликол, натриев хидроксид, повидон и титанов диоксид.

### **Как изглежда HETLIOZ и какво съдържа опаковката**

HETLIOZ твърди капсули са непрозрачни, тъмносини, с надпис „VANDA 20 mg“ в бяло. Всяка бутилка има защитена от деца капачка и съдържа 30 твърди капсули.

### **Притежател на разрешението за употреба**

Vanda Pharmaceuticals Netherlands B.V.

Basisweg 10  
1043 AP Amsterdam  
Нидерландия

### **Производител**

AcertiPharma B.V.  
Boschstraat 51  
4811 GC Breda  
Нидерландия

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

**België/Belgique/Belgien**

Vanda Pharmaceuticals Netherlands B.V.  
Tél/Tel: +49 (0)30 800 98845

**България**

Vanda Pharmaceuticals Netherlands B.V.  
Тел: +49 (0)30 800 98845

**Česká republika**

Vanda Pharmaceuticals Netherlands B.V.  
Tel: +49 (0)30 800 98845

**Danmark**

Vanda Pharmaceuticals Netherlands B.V.  
Tlf: +49 (0)30 800 98845

**Deutschland**

Vanda Pharmaceuticals Netherlands B.V.  
Tel: +49 (0)30 800 98845

**Eesti**

Vanda Pharmaceuticals Netherlands B.V.  
Tel: +49 (0)30 800 98845

**Ελλάδα**

Vanda Pharmaceuticals Netherlands B.V.  
Τηλ: +49 (0)30 800 98845

**España**

Vanda Pharmaceuticals Netherlands B.V.  
Tel: +49 (0)30 800 98845

**France**

Vanda Pharmaceuticals Netherlands B.V.  
Tél: +49 (0)30 800 98845

**Hrvatska**

Vanda Pharmaceuticals Netherlands B.V.  
Tel: +49 (0)30 800 98845

**Ireland**

Vanda Pharmaceuticals Netherlands B.V.  
Tel: +49 (0)30 800 98845

**Ísland**

Vanda Pharmaceuticals Netherlands B.V.  
Sími: +49 (0)30 800 98845

**Italia**

Vanda Pharmaceuticals Netherlands B.V.  
Tel: +49 (0)30 800 98845

**Κύπρος**

Vanda Pharmaceuticals Netherlands B.V.

**Lietuva**

Vanda Pharmaceuticals Netherlands B.V.  
Tel. +49 (0)30 800 98845

**Luxembourg/Luxemburg**

Vanda Pharmaceuticals Netherlands B.V.  
Tél/Tel: +49 (0)30 800 98845

**Magyarország**

Vanda Pharmaceuticals Netherlands B.V.  
Tel.: +49 (0)30 800 98845

**Malta**

Vanda Pharmaceuticals Netherlands B.V.  
Tel: +49 (0)30 800 98845

**Nederland**

Vanda Pharmaceuticals Netherlands B.V.  
Tel: +49 (0)30 800 98845

**Norge**

Vanda Pharmaceuticals Netherlands B.V.  
Tlf: +49 (0)30 800 98845

**Österreich**

Vanda Pharmaceuticals Netherlands B.V.  
Tel: +49 (0)30 800 98845

**Polska**

Vanda Pharmaceuticals Netherlands B.V.  
Tel.: +49 (0)30 800 98845

**Portugal**

Vanda Pharmaceuticals Netherlands B.V.  
Tel: +49 (0)30 800 98845

**România**

Vanda Pharmaceuticals Netherlands B.V.  
Tel: +49 (0)30 800 98845

**Slovenija**

Vanda Pharmaceuticals Netherlands B.V.  
Tel: +49 (0)30 800 98845

**Slovenská republika**

Vanda Pharmaceuticals Netherlands B.V.  
Tel: +49 (0)30 800 98845

**Suomi/Finland**

Vanda Pharmaceuticals Netherlands B.V.  
Puh/Tel: +49 (0)30 800 98845

**Sverige**

Vanda Pharmaceuticals Netherlands B.V.  
Tel: +49 (0)30 800 98845

Тηλ: +49 (0)30 800 98845

**Latvija**

Vanda Pharmaceuticals Netherlands B.V.

+49 (0)30 800 98845

**United Kingdom (Северна Ирландия)**

Vanda Pharmaceuticals Netherlands B.V. Tel: +49

(0)30 800 98845

**Дата на последно преразглеждане на листовката**

**Други източници на информация**

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата: <http://www.ema.europa.eu>.