

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

HETLIOZ 20 mg tvrdé tobolky

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tvrdá tobolka obsahuje tasimelteonum 20 mg.

Pomocné látky se známým účinkem: jedna tvrdá tobolka obsahuje 183,25 mg laktózy a 0,03 mg oranžové žluti (E110).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Tvrdá tobolka.

Tmavě modrá neprůhledná tvrdá tobolka (rozměry 19,4 x 6,9 mm) potištěná bílým inkoustovým nápisem „VANDA 20 mg“.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1. Terapeutické indikace

Přípravek HETLIOZ je indikován k léčbě poruchy 24hodinového cyklu spánku a bdění (Non-24, volně běžící cyklus) u dospělých s úplnou ztrátou zraku.

4.2. Dávkování a způsob podání

Dávkování

Dávka a časové schéma

Doporučená dávka je 20 mg (1 tobolka) tasimelteonu denně užívaná hodinu před spaním, každou noc ve stejnou dobu.

Přípravek HETLIOZ je určen k dlouhodobému užívání.

Starší lidé

U pacientů starších 65 let se nedoporučuje úprava dávky (viz bod 5.2).

Porucha funkce ledvin

U pacientů s poruchou funkce ledvin se nedoporučuje úprava dávky (viz bod 5.2).

Porucha funkce jater

U pacientů s lehkou až středně těžkou poruchou funkce jater není nutná žádná úprava dávky (viz bod 5.2). Tasimelteon nebyl zkoumán u pacientů s těžkou poruchou jater (třídy C dle Child-Pugha); při předepisování tasimelteonu pacientům s těžkou poruchou jater je proto nutná obezřetnost.

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost tasimelteonu u dětí a dospívajících ve věku od 0 do 18 let nebyla stanovena. Nejsou dostupné žádné údaje.

Způsob podání

Perorální podání. Tvrdé tobolky se mají polykat vcelku. Není vhodné je lámat, protože prášek má nepříjemnou chuť.

Tasimelteon se užívá nalačno. Pokud pacient sní nějaké tučné jídlo, doporučuje se počkat před užitím tasimelteonu alespoň 2 hodiny (viz bod 5.2).

4.3. Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

4.4. Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Po užití tasimelteonu mají pacienti omezit svou aktivitu pouze na přípravu ke spání.

Při podávání tasimelteonu v kombinaci s fluvoxaminem nebo jinými silnými inhibitory CYP1A2 je třeba opatrnosti, zejména u těch, které také inhibují další enzymy zapojené do clearance tasimelteonu, kvůli potenciálně značnému nárůstu expozice tasimelteonu a vyššímu riziku výskytu nežádoucích účinků (viz bod 4.5).

Při podávání tasimelteonu v kombinaci s rifampicinem nebo jinými induktory CYP3A4 je třeba opatrnosti kvůli potenciálně značnému poklesu expozice tasimelteonu a snížené účinnosti (viz bod 4.5).

Pacienty je nutné poučit, aby léčbu tasimelteonem zahájili bez ohledu na cirkadiánní fázi. Po 3 měsících od zahájení léčby mají lékaři vyhodnotit reakci pacienta na tasimelteon prostřednictvím klinického rozhovoru zaměřeného na posouzení jejich celkového fungování s důrazem na obtíže s cyklem spánku a bdění.

Pomocné látky

Tvrdé tobolky přípravku HETLIOZ obsahují laktózu. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktózy, úplným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukózy a galaktózy nemají tento přípravek užívat. Tvrdé tobolky přípravku HETLIOZ obsahují také oranžovou žluť (E110), která může způsobit alergické reakce.

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné tvrdé tobolce, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

4.5. Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Možné účinky jiných léčivých přípravků na tasimelteon

CYP1A2 a CYP3A4 jsou enzymy, o kterých bylo zjištěno, že se podílejí na metabolismu tasimelteonu, s malou úlohou pro CYP2C9/C19. Bylo prokázáno, že léčivé přípravky, které inhibují CYP1A2 a CYP3A4, ovlivňují *in vivo* metabolismus tasimelteonu.

Silné inhibitory CYP1A2 (např. fluvoxamin, ciprofloxacin a enoxacin)

Při podávání tasimelteonu v kombinaci s fluvoxaminem nebo jinými silnými inhibitory CYP1A2, například ciprofloxacinem a enoxacinem, je třeba opatrnosti kvůli potenciálně značnému nárůstu expozice tasimelteonu a vyššímu riziku nežádoucích účinků: při souběžném podávání s fluvoxaminem v dávce 50 mg (po 6 dnech na dávce 50 mg fluvoxaminu denně) se u tasimelteonu zvyšuje hodnota AUC_{0-inf} 7krát a hodnota

C_{max} 2krát. Toto je považováno za ještě více důležité pro silné inhibitory CYP1A2, které současně inhibují další enzymy zapojené do clearance tasimelteonu (např. fluvoxamin a ciprofloxacin).

Silné inhibitory CYP3A4 (např. ketokonazol)

Expozice tasimelteonu se při souběžném podávání s ketokonazolem 400 mg (po 5 dnech podávání ketokonazolu 400 mg denně) zvýšila přibližně o 50 %. Klinický význam tohoto jediného faktoru je nejasný, avšak při vyšší expozici se doporučuje opatrnost a monitorování pacienta.

Silné induktory CYP3A4 (např. rifampicin)

Je třeba se vyvarovat použití tasimelteonu v kombinaci s rifampicinem nebo jinými induktory CYP3A4 kvůli potenciálně značnému poklesu expozice tasimelteonu a snížené účinnosti: při souběžném podávání s rifampicinem 600 mg (po 11 dnech podávání rifampicinu 600 mg denně) se expozice tasimelteonu snížila přibližně o 90 %.

Kouření (středně silný induktor CYP1A2)

Expozice tasimelteonu se u kuřáků oproti nekuřákům snižuje o přibližně 40 % (viz bod 5.2). Pacient má být poučen, aby po dobu užívání tasimelteon přestal kouřit nebo kouření omezil.

Beta-blokátory

Účinnost tasimelteonu může být u pacientů při souběžném podávání s antagonisty beta-adrenergických receptorů snížena. Doporučuje se sledovat účinnost, pokud beta-blokátor u pacienta není účinný, a lékař by měl zvážit, zda by nebylo vhodné nahradit beta-blokátor jiným, nebета-blokátorovým lékem nebo užívání přípravku Hetlioz ukončit.

Potenciální účinek alkoholu na tasimelteon

Ve studii s 28 zdravými dobrovolníky byla společně s dávkou 20 mg tasimelteonu podávána jednorázová dávka ethanolu (0,6 g/kg u žen a 0,7 g/kg u mužů). U některých parametrů psychomotorických testů (test intoxikace, opilosti, čilosti/ospalosti, test na stabilometrické plošině) se objevil trend k většímu účinku tasimelteonu s ethanolem oproti samotnému ethanolu, účinky nicméně nebyly považovány za významné.

4.6. Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Údaje o podávání tasimelteonu těhotným ženám jsou omezené nebo nejsou dostupné. Ve studiích na zvířatech vedlo podávání tasimelteonu během březosti při dávkách vyšších, než jsou dávky klinicky používané, k vývojové toxicitě (embryofetální mortalitě, neurobehaviorálnímu poškození a zpomalenému růstu a vývoji potomstva). Z preventivních důvodů se doporučuje vyvarovat se použití tasimelteonu během těhotenství.

Kojení

Není známo, zda se tasimelteon nebo jeho metabolity vylučují do mateřského mléka. Riziko pro kojene dítě nelze vyloučit. Na základě posouzení prospěšnosti kojení pro dítě a prospěšnosti léčby pro matku je nutno rozhodnout, zda přerušit kojení nebo ukončit/přerušit podávání tasimelteonu.

Fertilita

Neexistují údaje o vlivu tasimelteonu na fertilitu u člověka. Studie reprodukční a vývojové toxicity ukázaly, že u potkanů léčených vysokými dávkami tasimelteonu byl prodloužen estrogenní cyklus, bez účinku na výsledky páření či fertilitu samic a pouze s okrajovým účinkem na fertilitu samic.

4.7. Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Tasimelteon může způsobit somnolenci, a proto může mít vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Po užití tasimelteonu se má aktivita pacientů omezit na přípravu ke spánku a pacienti nemají obsluhovat stroje, jelikož tasimelteon může ovlivnit výkon při aktivitách vyžadujících plnou duševní čilost.

4.8. Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Nejčastějšími nežádoucími účinky (>3 %) v klinických studiích byly bolest hlavy (10,4 %), somnolence (8,6 %), nauzea (4,0 %) a závrať (3,1 %). Nejčastěji hlášené nežádoucí účinky měly většinou mírnou až střední závažnost a byly přechodného rázu.

Nežádoucí účinky vedoucí k ukončení léčby se objevily u 2,3 % pacientů léčených tasimelteonem. Nejčastější nežádoucí účinky vedoucí k ukončení léčby byly: somnolence (0,23 %), noční můry (0,23 %) a bolest hlavy (0,17 %).

Tabulkový seznam nežádoucích účinků

Následující nežádoucí účinky, které byly hlášeny u dospělých pacientů léčených tasimelteonem a pocházejí ze studií s 1 772 pacienty léčenými tasimelteonem. Následující termíny a frekvence jsou použity a prezentovány podle třídy orgánových systémů MedDRA: velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$), velmi vzácné ($< 1/10\ 000$). V každé skupině četností jsou nežádoucí účinky uvedeny v pořadí podle klesající závažnosti.

Tabulka 1: Souhrn nežádoucích účinků léčivého přípravku

Třída orgánových systémů	Velmi časté	Časté	Méně časté
Psychiatrické poruchy		Porucha spánku, insomnie, abnormální sny	Noční můry
Poruchy nervového systému	Bolest hlavy	Somnolence, závrať	Dysgeuzie
Poruchy ucha a labyrintu			Tinitus
Gastrointestinální poruchy		Dyspepsie, nauzea, sucho v ústech	
Poruchy ledvin a močových cest			Polakisurie
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace		Únava	Zastřené myšlení
Vyšetření		Zvýšená hladina alaninaminotransferázy	Zvýšená hladina aspartátaminotransferázy, zvýšená hladina gamaglutamyltransferázy

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili

podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V.**

4.9. Předávkování

Klinické zkušenosti s účinky tasimelteonu při předávkování jsou omezené.

Podobně jako při léčbě jakéhokoli předávkování mají být použita obecná symptomatická a podpůrná opatření spolu s okamžitým výplachem žaludku, je-li to vhodné. Podle potřeby mají být intravenózně podávány tekutiny. Má být monitorováno dýchání, puls, krevní tlak a další příslušné životní funkce a mají být použita obecná podpůrná opatření.

I když byla hemodialýza u pacientů s poruchou funkce ledvin při očišťování od tasimelteonu a většiny jeho hlavních metabolitů účinná, není známo, zda hemodialýza účinně snižuje expozici v případě předávkování.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1. Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Psycholeptika, agonisté melatoninových receptorů, ATC kód: N05CH03

Mechanismus účinku

Tasimelton je cirkadiánní regulátor, který resetuje hlavní tělesné hodiny v suprachiasmatickém jádře (SCN). Tasimelton působí jako duální agonista melatoninových receptorů (DMRA) se selektivní agonistickou aktivitou na receptorech MT₁ a MT₂. Předpokládá se, že tyto receptory se účastní kontroly cirkadiánních rytmtů.

Hlavní tělesné hodiny regulují cirkadiánní rytmy hormonů včetně melatoninu a kortizolu a sladují/synchronizují fyziologické procesy cyklu spánku a bdění a metabolické a kardiovaskulární homeostázy.

Farmakodynamické účinky

Tasimelton funguje jako DMRA na receptorech MT₁ a MT₂. Tasimelton vykazuje vyšší afinitu vůči receptoru MT₂ než receptoru MT₁. Nejčastěji se vyskytující metabolity tasimelteonu mají méně než desetinu vazebné kapacity výchozí molekuly vůči receptorům MT₁ a MT₂.

Tasimelton a jeho nejčastější metabolity nemají znatelnou afinitu vůči více než 160 dalším farmakologicky významným receptorům. Mezi ně patří komplex GABA receptorů, vazebné místo pro sedativní hypnotika a receptory, které vážou neuropeptidy, cytokiny, serotonin, noradrenalin, acetylcholin a opiáty.

Klinická účinnost a bezpečnost

Účinnost tasimelteonu v léčbě poruchy 24hodinového cyklu spánku a bdění (Non-24) byla stanovena ve dvou randomizovaných, dvojitě maskovaných, placebem kontrolovaných, multicentrických studiích s paralelními skupinami (studie SET a RESET) u pacientů s úplnou ztrátou zraku s poruchou Non-24.

Ve studii SET bylo 84 pacientů s poruchou Non-24 (medián věku 54 let) randomizováno tak, aby dostávali 20 mg tasimelteonu nebo placebo hodinu před spaním, každou noc ve stejnou dobu po dobu až 6 měsíců.

Studie RESET byla randomizovaná studie s vysazením léčiva u 20 pacientů s poruchou Non-24 (medián věku 55 let), která byla navržena pro hodnocení účinnosti tasimelteonu po 12 týdnech. Pacienti byli léčeni po

dobu přibližně 12 týdnů tasimeltonem v dávce 20 mg hodinu před odchodem na lůžko, každou noc ve stejnou dobu. Pacienti, u kterých vypočtený čas vrcholné hladiny melatoninu (melatoninová akrofáze) nastal každý den přibližně ve stejnou dobu (oproti očekávanému každodennímu zpoždění), byli během úvodní (run-in) fáze randomizováni tak, aby buď dostávali placebo, nebo aby pokračovali v léčbě tasimeltonem v dávce 20 mg po dobu 8 týdnů.

Studie SET a RESET hodnotily synchronizaci (entrainment) hlavních tělesných hodin podle měření hladin aMT6 a kortizolu. Obě studie prokázaly schopnost tasimeltonu synchronizovat hlavní tělesné hodiny u pacientů s poruchou Non-24 a ve studii RESET bylo prokázáno, že pokračující denní podávání tasimeltonu je pro zachování synchronizace nezbytné.

Synchronizace vnitřních hodin v rámci poruchy spánku a bdění Non-24

Ve studii SET vedl tasimelton k synchronizaci cirkadiálních rytmů po 1 měsíci na významně vyšší úrovni než placebo, měřeno dle hladin aMT6 a kortizolu (20 % oproti 2,6 %, respektive 17,5 % oproti 2,6 %). Analýza synchronizace v 7. měsíci u podskupiny pacientů prokázala, že u 59 % pacientů léčených tasimeltonem došlo k synchronizaci kolem 7. měsíce, což naznačuje, že u některých pacientů může trvat týdny až měsíce, než dojde k odpovědi na léčbu. Ve studii RESET bylo prokázáno zachování synchronizace vnitřních hodin u léčby tasimeltonem v porovnání s vysazením placebo (aMT6: 90 % oproti 20 % a kortizol: 80 % oproti 20 %).

Klinická odpověď u poruchy spánku a bdění Non-24

Účinnost tasimeltonu v rámci léčby klinických symptomů, včetně cirkadiálního cyklu spánku a bdění a celkového klinického fungování u pacientů s poruchou Non-24 byla hodnocena ve studii SET a RESET (Tabulka 3 tabulka 3). Ve studii SET byla k hodnocení klinické odpovědi použita složená škála 4 parametrů doby trvání a časování spánku v nočních a denních hodinách a celkového fungování. Aby byl pacient klasifikován jako klinicky reagující, byla nutná synchronizace plus skóre ≥ 3 na této škále, zvané škála N24CRS (Non-24 Clinical Response Scale). Složky škály lze nalézt v tabulce 2.

Tabulka 2: Škála klinických odpovědí u poruchy Non-24

Vyšetření	Práh odpovědi
Noční spánek v rámci 25 % nejvíce symptomatických nocí	≥ 45 minutový nárůst průměrné doby trvání nočního spánku
Denní spánek v rámci 25 % nejvíce symptomatických dní	≥ 45 minutový pokles průměrné doby trvání denního spánku
Načasování spánku	≥ 30 minutový nárůst a standardní odchylka ≤ 2 hodiny v rámci dvojité maskované fáze
CGI-C	$\leq 2,0$ od průměru v den 112 a den 183 v porovnání s výchozím stavem

Klinická odpověď na délku spánku a bdění a opatření ovlivňující jejich načasování

Studie SET a RESET hodnotily dobu trvání a načasování nočního spánku a zdřímnutí přes den pomocí deníků, které si pacienti vedli. V rámci studie SET si pacienti vedli záznamy průměrně 88 dní během screeningu a 133 dní během randomizace. V rámci studie RESET si pacienti vedli záznamy průměrně 57 dní během run-in fáze a 59 dní během fáze randomizovaného vyřazování.

Jelikož symptomy přerušení spánku v nočních hodinách a denní ospalosti se u pacientů s poruchou Non-24 vyskytují cyklicky, přičemž závažnost se mění podle stavu sladění individuálního cirkadiálního rytmu pacienta s 24hodinovým dnem (nejméně závažné při plném sladění, nejzávažnější při posunu o 12 hodin), byly hodnocené parametry účinnosti pro celkovou dobu spánku v nočních hodinách a dobu trvání zdřímnutí přes den založeny na 25 % noci s nejmenším množstvím spánku v nočních hodinách a 25 % dní s nejdelším zdřímnutím během dne. Ve studii SET spali pacienti ve výchozím bodě ve skupině s tasimeltonem v rámci 25 % nejvíce symptomatických nocí, respektive dní v průměru 195 minut v nočních hodinách, respektive 137 minut jako zdřímnutí během dne. Bylo hodnoceno průměrné načasování spánku vzhledem k individuálně požadovanému období konsolidovaného spánku po dobu minimálně jedné cirkadiální periody. Léčba tasimeltonem vedla ve studiích SET i RESET k významnému zlepšení v porovnání s placebem u všech těchto hodnocených parametrů (viz Tabulka 3tabulka 3).

Tabulka 3: Účinek léčby tasimeltonem 20 mg na klinickou odpověď u poruchy Non-24

	Tasimelton 20 mg	Placebo	% rozdílu	p-hodnota
Studie SET				
Klinická odpověď (synchronizace + N24CRS ≥ 3) ⁽¹⁾	9/38 (23,7)	0/34 (0,0)	23,7	0,0028
N24CRS ≥ 3) ⁽²⁾	11/38 (28,9)	1/34 (2,9)	26,0	0,0031
N24CRS ≥ 2) ⁽²⁾	22/38 (57,9)	7/34 (20,6)	37,3	0,0014
Noční spánek v rámci 25 % nejvíce symptomatických nocí (minuty) ⁽³⁾	56,80	17,08	39,71	0,0055
Denní spánek v rámci 25 % nejvíce symptomatických dní (minuty) ^{(3),(4)}	-46,48	-17,87	-28,61	0,0050
Zlepšení o více než ≥ 45 minut jak u spánku v nočních hodinách, tak u spánku přes den (%) ⁽⁵⁾	31,6	8,8	22,8	0,0177
Načasování spánku (minuty) ^{(1),(3)}	35,00	14,48	20,52	0,0123
Studie RESET				
Noční spánek v rámci 25 % nejvíce symptomatických nocí (minuty) ⁽³⁾	-6,74	-73,74	67,00	0,0233
Denní spánek v rámci 25 % nejvíce symptomatických dní (minuty) ^{(3),(4)}	-9,31	49,95	-59,25	0,0266
Načasování spánku (minuty) ^{(1),(3)}	19,99	-16,05	36,04	0,0108

⁽¹⁾ Vysoká čísla naznačují zlepšení

⁽²⁾ Analýza senzitivity

⁽³⁾ p-hodnota byla založena na modelu s analýzou kovariance, jednotky jsou průměrné LS minuty

⁽⁴⁾ Nižší čísla naznačují zlepšení

⁽⁵⁾ Analýza post-hoc

Odpověď u měřítek celkového klinického fungování

U pacientů léčených tasimeltonem docházelo k povšechnému zlepšení celkového klinického fungování (CGI-C = 2,6) oproti pacientům léčeným placebem, kteří zlepšení nevykazovali (CGI-C = 3,4), v porovnání se závažností poruchy Non-24 ve výchozím bodě (průměrný rozdíl LS = -0,8, p = 0,0093) (tabulka 4). Účinnost tasimeltonu při zlepšování celkového klinického fungování byla hodnocena ve studii SET. Celkové vnímání klinické změny (CGI-C) je odraz celkového sociálního, pracovního a zdravotního

fungování pacienta a hodnotí se na 7bodové škále, kdy uprostřed stojí kategorie *beze změny* (4), a výzkumní pracovníci toto skóre používají k hodnocení zlepšení symptomů celkového fungování pacientů oproti výchozímu bodu. Hodnotí se jako: 1 = velmi výrazné zlepšení; 2 = výrazné zlepšení; 3 = minimální zlepšení; 4 = beze změny; 5 = minimální zhoršení; 6 = výrazné zhoršení; 7 = velmi výrazné zhoršení.

Tabulka 4: Celkové klinické fungování u pacientů s poruchou Non-24

	Tasimelton 20 mg	Placebo	hodnota p
CGI-C (průměr LS)	2,6	3,4	0,0093

Informace o bezpečnosti viz bod 4.8.

Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky rozhodla o zproštění povinnosti předložit výsledky studií s přípravkem HETLIOZ u jedné nebo více podskupin pediatrické populace, které trpí úplnou ztrátou zraku a poruchou Non-24. Informace o použití v pediatrii viz bod 4.2.

5.2. Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetika tasimeltonu je lineární u dávek v rozsahu od 3 do 300 mg (0,15 až 15násobku doporučené denní dávky). Farmakokinetika tasimeltonu a jeho metabolitů se nemění při podání opakované denní dávky.

Absorpce

Vrcholová koncentrace (T_{max}) tasimeltonu se objevuje přibližně za 0,5 hodiny po perorálním podání nalačno. Průměrná absolutní perorální biologická dostupnost tasimeltonu je 38%.

Při podání s jídlem s vysokým obsahem tuku byla hodnota C_{max} tasimeltonu o 44 % nižší než při podání nalačno a medián T_{max} byl opožděn o přibližně 1,75 hodiny. Tasimelton proto má být užíván nalačno; pokud pacienti požijí jídlo s vysokým obsahem tuku, doporučuje se vyčkat před užitím tasimeltonu minimálně 2 hodiny.

Distribuce

Zdánlivý perorální objem distribuce tasimeltonu v ustáleném stavu u mladých zdravých subjektů je přibližně 59 - 126 litrů. V terapeutických koncentracích je tasimelton z přibližně 88,6–90,1 % vázán na proteiny.

Biotransformace

Tasimelton se extenzivně metabolizuje. Metabolismus tasimeltonu představuje primárně oxidace na více místech a oxidativní dealkylace vedoucí k otevření dihydrofuranového kruhu, což je následováno další oxidací a tvorbou karboxylové kyseliny. CYP1A2 (35,4%) a CYP3A4 (24,3%) jsou enzymy, u kterých bylo zjištěno, že se podílejí na metabolismu tasimeltonu. CYP2C9 (18,8 %) a CYP2C19 (15,1 %) také přispívají k metabolismu tasimeltonu. Clearance tasimeltonu se nezdá být ovlivněná polymorfismem u těchto enzymů.

Hlavní metabolickou cestou fáze II je fenolická glukuronidace.

Významné metabolity měly 13krát nižší nebo ještě nižší aktivitu na melatoninových receptorech než tasimelton.

Eliminace

Po perorálním podání radioaktivně značeného tasimelteonu bylo 80 % celkové radioaktivity vyloučeno v moči a přibližně 4 % ve stolici, což odpovídá výtěžnosti (recovery) 84 %. Méně než 1 % dávky bylo vyloučeno v moči ve formě výchozí sloučeniny.

Pozorovaný průměrný poločas eliminace tasimelteonu je $1,3 \pm 0,4$ hodiny. Průměrný konečný poločas eliminace \pm standardní odchylka hlavních metabolitů se pohybují v rozmezí $1,3 \pm 0,5$ až $3,7 \pm 2,2$.

Opakované dávkování tasimelteonu jednou denně nevede ke změnám farmakokinetických parametrů nebo významnému akumulaci tasimelteonu.

Zvláštní populace

Starší lidé

U starších subjektů se expozice tasimelteonu v porovnání s mladšími dospělými zvyšuje přibližně dvakrát. Vzhledem k celkové variabilitě tasimelteonu mezi subjekty nemá tento vzestup klinický význam a není doporučena úprava dávky.

Pohlaví

Průměrná celková expozice tasimelteonu je přibližně 1,6krát vyšší u žen než u subjektů mužského pohlaví. Vzhledem k celkové variabilitě tasimelteonu mezi subjekty nemá tento vzestup klinický význam a není doporučena úprava dávky.

Rasa

Rasa neovlivňuje zdánlivou clearance tasimelteonu.

Porucha funkce jater

Farmakokinetický profil tasimelteonu v dávce 20 mg byl porovnáván u 8 subjektů s lehkou poruchou funkce jater (skóre dle Child-Pugha ≥ 5 a ≤ 6 bodů), 8 subjektů se středně těžkou poruchou funkce jater (skóre dle Child-Pugha ≥ 7 a ≤ 9 bodů) a u kontrolní skupiny 13 zdravých osob. Expozice tasimelteonu byla u subjektů se středně těžkou poruchou funkce jater zvýšena méně než 2krát. U pacientů s lehkou nebo středně těžkou poruchou funkce jater se nedoporučuje žádná úprava dávkování. Tasimelteon nebyl zkoumán u pacientů s těžkou poruchou funkce jater (třídy C dle Child-Pugha); proto se při předepisování přípravku HETLIOZ u pacientů s těžkou poruchou funkce jater doporučuje opatrnost.

Porucha funkce ledvin

Farmakokinetický profil tasimelteonu v dávce 20 mg byl porovnáván u 8 subjektů s těžkou poruchou funkce ledvin (odhadovaná rychlost glomerulární filtrace [eGFR] ≤ 29 ml/min/1,73 m²), 8 subjektů s terminálním stádiem onemocnění ledvin (ESDR) (GFR < 15 ml/min/1,73 m²) vyžadujících hemodialýzu a kontrolní skupiny 16 zdravých pacientů. Mezi CL/F tasimelteonu a renálními funkcemi, měřenými buď jako vypočtená clearance kreatininu nebo eGFR, nebyl zjevný vztah. Subjekty s těžkou poruchou funkce ledvin měly o 30 % nižší CL/F clearance než v kontrolní skupině zdravých jedinců, nicméně pokud se vezme v úvahu variabilita, rozdíl nebyl významný. U pacientů s poruchou funkce ledvin není nutná úprava dávkování.

Kuřáci (kouření je středně silný induktor CYP1A2)

Expozice tasimelteonu se u kuřáků oproti nekuřákům snižuje přibližně o 40 % (viz bod 4.5). Pacient má být poučen, aby po dobu užívání tasimelteon přestal kouřit nebo kouření omezil.

5.3. Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Neklinické údaje získané na základě konvenčních farmakologických studií bezpečnosti, toxicity po opakovaném podávání, genotoxicity, hodnocení kancerogenního potenciálu a reprodukční a vývojové toxicity neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka.

Účinky v neklinických studiích byly pozorovány pouze po expozicích dostatečně převyšujících maximální expozici u člověka, což svědčí o malém významu při klinickém použití.

Reprodukční toxikologie

U březích potkanů, kterým byl podáván tasimelton během období organogeneze, nebyly pozorovány účinky na embryofetální vývoj. U březích králíků, kterým byl podáván tasimelton během období organogeneze, byla při nejvyšší testované dávce (200 mg/kg/den) pozorována embryoletalita a embryofetální toxicita (snížená tělesná hmotnost plodu a opožděná osifikace).

Perorální podávání tasimeltonu potkanům během organogeneze a laktace vedlo při nejvyšší testované dávce k přetrvávajícímu snížení tělesné hmotnosti, opožděnému sexuálnímu dozrání a fyzickému vývoji, neurobehaviorálnímu poškození u potomstva a při střední testované dávce ke snížené tělesné hmotnosti potomstva. Dávka, při které nedošlo k účinku (50 mg/kg/den) je přibližně 25krát vyšší než RHD přepočtená na mg/m².

Kancerogeneze

U myši nebyly pozorovány důkazy o kancerogenním potenciálu; nejvyšší testovaná dávka byla přibližně 75krát vyšší než RHD 20 mg/den přepočtená na mg/m². U potkanů byla zvýšená incidence nádorů jater u samců (adenomů a karcinomů) i u samic (adenomů) při dávce 100 a 250 mg/kg/den; při dávce 250 mg/kg/den byla zvýšená incidence nádorů dělohy (adenokarcinomu endometria) a nádorů dělohy a děložního hrdla (spinocelulárního karcinomu). Při nejnižší testované dávce, která je přibližně 10krát vyšší než doporučená dávka u člověka přepočtená na mg/m², nedocházelo u potkanů ke zvýšenému výskytu nádorů.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1. Seznam pomocných látek

Jádro tvrdé tobolky

Laktóza
Mikrokryсталická celulóza
Sodná sůl kroskarmelózy
Koloidní bezvodý oxid křemičitý
Magnesium-stearát

Obal tvrdé tobolky

Želatina
Oxid titaničitý
Brilantní modř FCF
Erythrosin
Oranžová žluť (E110)

Bílý tiskařský inkoust

Šelak

Propylenglykol
Hydroxid sodný
Povidon
Oxid titaničitý

6.2. Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3. Doba použitelnosti

3 roky

Po prvním otevření lahvičky: 30 dní.

6.4. Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní teplotní podmínky uchovávání.
Uchovávejte v dobře uzavřeném původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí a světlem.

6.5. Druh obalu a obsah balení

Lahvička z polyethylenu o vysoké hustotě (HDPE) obsahující 30 tvrdých tobolek s polypropylenovým dětským bezpečnostním uzávěrem obsahujícím těsnění z polypropylenové pryskyřice. Každá lahvička dále obsahuje nádobku s 1,5 g s vysoušedlem (silikagelem) chráněným polyesterovým obalem. Jedna HDPE lahvička v krabičce.

Velikost balení: 30 tvrdých tobolek.

6.6. Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Vanda Pharmaceuticals Netherlands B.V.
Prins Bernhardplein 200
1097 JB Amsterdam
Nizozemsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/15/1008/001

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE / PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 3. července 2015
Datum posledního prodloužení registrace: 3. července 2020

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou dostupné na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobce odpovědného za propouštění šarží

Hälsa Pharma GmbH
Hafenweg 18-20
48155 Münster
Německo

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis.

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

Požadavky pro předkládání PSUR pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

- Plán řízení rizik (RMP)

Držitel rozhodnutí o registraci uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení význačného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABÍČKA PRO LAHVIČKU NA 30 TOBOLEK

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

HETLIOZ 20 mg tvrdé tobolky
tasimelteonum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY / LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tvrdá tobolka obsahuje tasimelteonum 20 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje laktózu a oranžovou žlut' (E110).
Viz příbalová informace, kde jsou uvedeny další informace.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Tvrdá tobolka
30 tvrdých tobolek

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

Nepolykejte vysoušecí prostředek.

8. POUŽITELNOST

EXP

Spotřebujte do 30 dní od prvního otevření.

Datum otevření:

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v dobře uzavřeném původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí a světlem.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Vanda Pharmaceuticals Netherlands B.V.
Prins Bernhardplein 200
1097 JB Amsterdam
Nizozemsko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/15/1008/001

13. ČÍSLO ŠARŽE

Č. šarže

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

HETLIOZ
20 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNITŘNÍM OBALU

ETIKETA PRO LAHVIČKU NA 30 TOBOLEK

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

HETLIOZ 20 mg tvrdé tobolky
tasimelteonum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY / LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tvrdá tobolka obsahuje tasimelteonum 20 mg.

3. SEZNAM POMOČNÝCH LÁTEK

Obsahuje laktózu a oranžovou žluť (E110).
Viz příbalová informace, kde jsou uvedeny další informace.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Tvrdá tobolka
30 tvrdých tobolek

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v dobře uzavřené původní lahvičce, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí a světlem.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/15/1008/001

13. ČÍSLO ŠARŽE

Č. šarže

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

HETLIOZ
20 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKAČNÍ KÓD – 2D ČÁROVÝ KÓD

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKAČNÍ KÓD – DATA ČITELNÁ OKEM

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: informace pro pacienta

HETLIOZ 20 mg tvrdé tobolky tasimelteonum

Přečtěte si pozorně tuto příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- - Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek HETLIOZ a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek HETLIOZ užívat
3. Jak se přípravek HETLIOZ užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jakl přípravek HETLIOZ uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek HETLIOZ a k čemu se používá

Přípravek HETLIOZ obsahuje léčivou látku tasimelteon. Tento typ léčivého přípravku se nazývá „agonista melatoninu“ a působí jako regulátor denních tělesných rytmtů.

Používá se k léčbě poruchy 24hodinového cyklu spánku a bdění (Non-24) u dospělých s úplnou ztrátou zraku.

Jak přípravek HETLIOZ působí

U lidí, kteří vidí, pomáhá změna úrovně světla mezi dnem a nocí synchronizovat jejich vnitřní tělesné rytmy včetně pocitu ospalosti v noci a aktivity během dne. Tělo kontroluje tyto rytmy prostřednictvím řady drah včetně vzestupu a poklesu produkce hormonu melatoninu.

Pacienti s poruchou Non-24, kteří trpí úplnou ztrátou zraku, nevidí ani světlo, takže jejich tělesné rytmy se s 24hodinovým světem rozcházejí, což vede k stavům ospalosti během dne a neschopnosti spát v noci. Léčivá látka přípravku HETLIOZ, tasimelteon, může působit jako strážce tělesných rytmtů a každý den je znovu nastavuje. Srovnává tělesné rytmy s obvyklým 24hodinovým cyklem dne a noci a zlepšuje tak spánkové vzorce. Z důvodu individuálních rozdílů na úrovni tělesných rytmtů každého člověka může trvat týdny až 3 měsíce, než je možné si povšimnout zlepšení symptomů.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek HETLIOZ užívat

Neužívejte přípravek HETLIOZ,

jestliže jste alergický(á) na tasimelteon nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku uvedenou v bodě 6.

Upozornění a opatření

Po užití přípravku HETLIOZ se připravte ke spánku a provádějte pouze aktivity, které normálně vykonáváte před usnutím.

Děti a dospívající

Přípravek HETLIOZ nepodávejte dětem mladším 18 let. Je to z toho důvodu, že přípravek HETLIOZ nebyl u osob mladších 18 let testován a jeho účinky nejsou známy.

Další léčivé přípravky a přípravek HETLIOZ

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat. Sem patří:

- léčivé přípravky, o kterých je známo, že snižují aktivitu enzymu zvaného CYP1A2. Příkladem je fluvoxamin, který se užívá k léčbě deprese a obsedantně-kompulzivní poruchy (OCD).
- léčivé přípravky, o který je známo, že snižují aktivitu enzymu zvaného CYP3A4. Příkladem je ketokonazol, který se používá k léčbě plísňových infekcí.
- léčivé přípravky, o kterých je známo, že zvyšují aktivitu enzymu zvaného CYP3A4. Příkladem je rifampicin, který se používá k léčbě tuberkulózy (TBC).
- léčivé přípravky, o který je známo, že snižují aktivitu enzymu zvaného CYP2C19. Příkladem je omeprazol, který se používá k léčbě pálení žáhy a gastroezofageální refluxní choroby (GERD).
- léčivé přípravky zvané „beta-blokátory“, které se používají k léčbě vysokého krevního tlaku a dalších problémů se srdcem. Mezi některé příklady patří atenolol, metoprolol a propranolol.

Pokud se Vás cokoli z výše uvedeného týká, nebo si tím nejste jist(a), obraťte se před užíváním tohoto přípravku na svého lékaře nebo lékárníka.

Těhotenství a kojení

Pokud jste těhotná nebo kojíte, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem dříve, než začnete tento léčivý přípravek užívat. Z preventivních důvodů doporučujeme tasimelton během těhotenství neužívat. Jestliže při užívání přípravku HETLIOZ otěhotníte, proberte to okamžitě se svým lékařem, protože během těhotenství nebo kojení se užívání přípravku HETLIOZ nedoporučuje.

Přípravek HETLIOZ obsahuje laktózu.

Pokud Vám lékař sdělil, že nesnášíte některé cukry, poraďte se se svým lékařem, než začnete tento léčivý přípravek užívat.

Přípravek HETLIOZ obsahuje oranžovou žluť (E110)

Informujte svého lékaře, pokud máte na oranžovou žluť S (E110) alergii. Přípravek HETLIOZ obsahuje oranžovou žluť S (E110), která může způsobit alergické reakce.

Přípravek HETLIOZ obsahuje sodík

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v tobolece, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

3. Jak se přípravek HETLIOZ užívá

Vždy užívejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře nebo lékárníka. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

Jaké množství se užívá

Doporučená dávka je jedna toboleka na noc, užívaná hodinu před spaním. Snažte se léčivý přípravek užívat každou noc ve stejnou dobu. Z důvodu individuálních rozdílů v tělesných rytmech u každého člověka může trvat týdny až měsíce, než si povšimnete zlepšení svého stavu. Váš lékař Vás proto může požádat, abyste přípravek HETLIOZ užíval(a) po dobu až 3 měsíců, než zhodnotí, zda u Vás přípravek funguje.

Užívání přípravku HETLIOZ

- Léčivý přípravek užívejte perorálně (ústí).
- Tobolku polykejte vcelku.
- Nejlepší je užívat přípravek HETLIOZ nalačno, protože strava může snižovat množství léčivého přípravku, které se vstřebává do těla. Jestliže požijete jídlo s vysokým obsahem tuku v malém

časovém odstupu od doby, kdy normálně užíváte přípravek HETLIOZ, je nejlepší počkat před užíváním přípravku HETLIOZ 2 hodiny.

- Lahvička se otevírá stlačením uzávěru dolů a jeho otočením proti směru hodinových ručiček.

Jestliže jste užil(a) více přípravku HETLIOZ, než jste měl(a)

Jestliže náhodně užijete více přípravku HETLIOZ, než Vám doporučil váš lékař, požádejte okamžitě o radu svého lékaře nebo nejbližší nemocnici. Lahvičku si vezměte sebou, abyste mohl(a) snadno popsat, co jste si vzal(a).

Jestliže jste zapomněl(a) užít přípravek HETLIOZ

- Vynechanou dávku nenahrazujte. Vezměte si obvyklou dávku přípravku v obvyklém čase další den. Dávku nezdvojnásobujte.

Jestliže jste přestal(a) užívat přípravek HETLIOZ

Neukončujte užívání přípravku HETLIOZ bez konzultace se svým lékařem.

- Jestliže přípravek HETLIOZ neužíváte každou noc, tělesné rytmy přestanou být navázány na obvyklý 24hodinový cyklus dne a noci. To znamená, že se příznaky vrátí.

Máte-li jakékoli další otázky o použití tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého. U tohoto léčivého přípravku se mohou objevit následující nežádoucí účinky:

velmi časté (mohou postihnout více než 1 z 10 osob)

- bolest hlavy;

časté: mohou postihnout až 1 z 10 osob

- změna spánkového vzorce;
- poruchy spánku;
- závrať;
- sucho v ústech;
- únava;
- poruchy zažívání;
- pocit na zvracení;
- krevní testy, které ukazují změny funkce jater (alaninaminotransferáza);
- neobvyklé sny;
- ospalost;

méně časté: mohou postihnout až 1 z 100 osob;

- abnormální chuť nebo změna chuti;
- krevní testy, které ukazují změny funkce jater (aspartátaminotransferáza a gamaglutamyltransferáza);
- zvýšené močení v denních hodinách;
- noční můry;
- ušní šelest;
- pocit zastřené vědomí.

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. JAK PŘÍPRAVEK HETLIOZ UCHOVÁVAT

- Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.
- Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené za EXP na lahvičce a krabičce. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.
- Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní teplotní podmínky uchování.
- Uchovávejte v původním obalu a lahvičku dobře zavírejte, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí a světlem.
- Nevyhazujte léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek HETLIOZ obsahuje

- Léčivou látkou je tasimelteonum. Jedna tvrdá tobolka obsahuje g tasimelteonum 20 mg.
- Dalšími složkami jsou laktóza, mikrokrytalická celulóza, sodná sůl kroskarmelózy, koloidní bezvodý oxid křemičitý a magnesium-stearát.
- Obal tvrdé tobolky se skládá z želatiny, oxidu titaničitýho, brilantní modři FCF, erythrosinu a oranžové žluti (E110).
- Bílý tiskařský inkoust obsahuje šelak, propylenglykol, hydroxid sodný, povidon a oxid titaničitý.

Jak přípravek HETLIOZ vypadá a co obsahuje toto balení

Tvrdé tobolky přípravku HETLIOZ jsou tmavěmodré neprůhledné s bílým potiskem „VANDA 20 mg“. Jedna lahvička s dětským bezpečnostním uzávěrem obsahuje 30 tvrdých tobolek.

Držitel rozhodnutí o registraci

Vanda Pharmaceuticals Netherlands B.V.
Prins Bernhardplein 200
1097 JB Amsterdam
Nizozemsko

Výrobce

Hälsa Pharma GmbH
Hafenweg 18-20
48155 Münster
Německo

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

België/Belgique/Belgien

Vanda Pharmaceuticals Netherlands B.V.
Tél/Tel: +49 (0)89 3803772-0

Lietuva

Vanda Pharmaceuticals Netherlands B.V.
Tel. +49 (0)89 3803772-0

България

Vanda Pharmaceuticals Netherlands B.V.
Тел: +49 (0)89 3803772-0

Luxembourg/Luxemburg

Vanda Pharmaceuticals Netherlands B.V.
Tél/Tel: +49 (0)89 3803772-0

Česká republika

Vanda Pharmaceuticals Netherlands B.V.
Tel: +49 (0)89 3803772-0

Magyarország

Vanda Pharmaceuticals Netherlands B.V.
Tel.: +49 (0)89 3803772-0

Danmark

Vanda Pharmaceuticals Netherlands B.V.
Tlf: +49 (0)89 3803772-0

Malta

Vanda Pharmaceuticals Netherlands B.V.
Tel: +49 (0)89 3803772-0

Deutschland

Vanda Pharmaceuticals Netherlands B.V.
Tel: +49 (0)89 3803772-0

Eesti

Vanda Pharmaceuticals Netherlands B.V.
Tel: +49 (0)89 3803772-0

Ελλάδα

Vanda Pharmaceuticals Netherlands B.V.
Τηλ: +49 (0)89 3803772-0

España

Vanda Pharmaceuticals Netherlands B.V.
Tel: +49 (0)89 3803772-0

France

Vanda Pharmaceuticals Netherlands B.V.
Tél: +49 (0)89 3803772-0

Hrvatska

Vanda Pharmaceuticals Netherlands B.V.
Tel: +49 (0)89 3803772-0

Ireland

Vanda Pharmaceuticals Netherlands B.V.
Tel: +49 (0)89 3803772-0

Ísland

Vanda Pharmaceuticals Netherlands B.V.
Sími: +49 (0)89 3803772-0

Italia

Vanda Pharmaceuticals Netherlands B.V.
Tel: +49 (0)89 3803772-0

Κύπρος

Vanda Pharmaceuticals Netherlands B.V.
Τηλ: +49 (0)89 3803772-0

Latvija

Vanda Pharmaceuticals Netherlands B.V.
+49 (0)89 3803772-0

Nederland

Vanda Pharmaceuticals Netherlands B.V.
Tel: +49 (0)89 3803772-0

Norge

Vanda Pharmaceuticals Netherlands B.V.
Tlf: +49 (0)89 3803772-0

Österreich

Vanda Pharmaceuticals Netherlands B.V.
Tel: +49 (0)89 3803772-0

Polska

Vanda Pharmaceuticals Netherlands B.V.
Tel.: +49 (0)89 3803772-0

Portugal

Vanda Pharmaceuticals Netherlands B.V.
Tel: +49 (0)89 3803772-0

România

Vanda Pharmaceuticals Netherlands B.V.
Tel: +49 (0)89 3803772-0

Slovenija

Vanda Pharmaceuticals Netherlands B.V.
Tel: +49 (0)89 3803772-0

Slovenská republika

Vanda Pharmaceuticals Netherlands B.V.
Tel: +49 (0)89 3803772-0

Suomi/Finland

Vanda Pharmaceuticals Netherlands B.V.
Puh/Tel: +49 (0)89 3803772-0

Sverige

Vanda Pharmaceuticals Netherlands B.V.
Tel: +49 (0)89 3803772-0

United Kingdom

Vanda Pharmaceuticals Netherlands B.V.
Tel: +49 (0)89 3803772-0

Tato příbalová informace byla naposledy revidována

Další zdroje informací

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.