

**PRILOG I.**  
**SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA**

## 1. NAZIV LIJEKA

HETLIOZ 20 mg tvrde kapsule

## 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna tvrda kapsula sadrži 20 mg tazimelteona.

Pomoćne tvari s poznatim učinkom:

Jedna tvrda kapsula sadrži 183,25 mg laktoze (bezvodne) i 0,03 mg boje *Orange Yellow S* (E110).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

## 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tvrda kapsula

Tamnoplava neprozirna tvrda kapsula (dimenzija 19,4 mm x 6,9 mm) označena bijelom tintom oznakom „VANDA 20 mg”.

## 4. KLINIČKI PODACI

### 4.1. Terapijske indikacije

HETLIOZ je indiciran za liječenje poremećaja cirkadijalnog ritma budnosti i spavanja koji ne traje 24 sata, u potpuno slijepih odraslih osoba.

### 4.2. Doziranje i način primjene

Doziranje

*Doza i vrijeme davanja doze*

Preporučena doza jest 20 mg (1 kapsula) tazimelteona dnevno koja se uzima jedan sat prije spavanja, svake večeri u isto vrijeme.

HETLIOZ je namijenjen za kroničnu primjenu.

*Osobe starije dobi*

Ne preporuča se prilagodba doze u osoba starijih od 65 godina (vidjeti dio 5.2).

*Oštećenje funkcije bubrega*

Ne preporuča se prilagodba doze u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega (vidjeti dio 5.2).

### *Oštećenje funkcije jetre*

Nije potrebna prilagodba doze u bolesnika s blagim ili umjerenim oštećenjem funkcije jetre (vidjeti dio 5.2). Tazimelteon nije ispitan na bolesnicima s teškim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh stadij C) i stoga se preporuča oprez prilikom propisivanja tazimelteona bolesnicima s teškim oštećenjem funkcije jetre.

### *Pedijatrijska populacija*

Sigurnost i djelotvornost tazimelteona u djece i adolescenata u dobi od 0 do 18 godina još nije ustanovljena. Nema dostupnih podataka.

### Način primjene

Peroralna primjena. Tvrde kapsule potrebno je progutati cijele. Izbjegavajte lomljenje jer prašak ima neugodan okus.

Tazimelteon je potrebno uzimati bez hrane; ako bolesnici konzumiraju obrok s visokim udjelom masti, prije uzimanja tazimelteona preporučuje se pričekati najmanje 2 sata (vidjeti dio 5.2).

### **4.3. Kontraindikacije**

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

### **4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi**

Nakon uzimanja tazimelteona bolesnici trebaju svoje aktivnosti ograničiti na pripremu za odlazak na spavanje.

Potreban je oprez prilikom primjene tazimelteona u kombinaciji s fluvoksaminom ili drugim jakim CYP1A2 inhibitorima, naročito onima koji inhibiraju i druge enzime uključene u klirensu tazimelteona zbog mogućeg velikog povećanja izloženosti tazimelteonu i većeg rizika od nuspojava (vidjeti dio 4.5).

Potreban je oprez prilikom primjene tazimelteona u kombinaciji s rifampicinom ili drugim CYP3A4 induktorima zbog mogućeg velikog smanjenja izloženosti tazimelteonu i smanjene djelotvornosti (vidjeti dio 4.5).

Bolesnike je potrebno uputiti da liječenje tazimelteonom započnu neovisno o fazi cirkadijalnog ritma. Liječnici trebaju procijeniti odgovor bolesnika na tazimelteon 3 mjeseca nakon početka liječenja putem kliničkog razgovora kako bi ocijenili ukupno funkcioniranje bolesnika uz naglasak na pritužbe u pogledu ritma budnosti i spavanja.

### Pomoćne tvari

Tvrde kapsule lijeka HETLIOZ sadrže laktozu. Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, potpunim nedostatkom laktaze ili malapsorpcijom glukoze i galaktoze ne bi smjeli uzimati ovaj lijek.

Tvrde kapsule lijeka HETLIOZ sadrže azo boju *Orange Yellow S* (E110), koja može uzrokovati alergijske reakcije.

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po tvrdoj kapsuli, tj. zanemarive količine natrija.

### **4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija**

### Mogućnost utjecaja drugih lijekova na tazimelteon

CYP1A2 i CYP3A4 su enzimi za koje je utvrđeno da imaju ulogu u metabolizmu tazimelteona, dok manju ulogu ima CYP2C9/C19. Pokazalo se da lijekovi koji inhibiraju CYP1A2 i CYP3A4 mijenjaju metabolizam tazimelteona *in vivo*.

#### *Jaki CYP1A2 inhibitori (npr. fluvoksamin, ciprofloksacin i enoksacin)*

Potreban je oprez prilikom primjene tazimelteona u kombinaciji s fluvoksaminom ili drugim jakim CYP1A2 inhibitorima kao što su ciprofloksacin i enoksacin zbog mogućeg velikog povećanja izloženosti tazimelteonu i većeg rizika od nuspojava:  $AUC_{0-inf}$  povećao se 7 puta, a  $C_{max}$  tazimelteona 2 puta kada su primijenjeni istodobno s fluvoksaminom od 50 mg (nakon 6 dana uzimanja fluvoksamina od 50 mg dnevno). Smatra se da je to još važnije za jake CYP1A2 inhibitore koji inhibiraju i druge enzime uključene u klirensu lijeka tazimelteona (npr. fluvoksamin i ciprofloksacin).

#### *Jaki CYP3A4 inhibitori (npr. ketokonazol)*

Izloženost tazimelteonu povećala se za otprilike 50 % kad se primijenio istodobno s ketokonazolom od 400 mg (nakon 5 dana uzimanja ketokonazola od 400 mg dnevno). Klinički značaj tog jednog čimbenika nije jasan, no preporučuje se oprez i praćenje bolesnika u slučaju povećane izloženosti.

#### *Jaki CYP3A4 induktori (npr. rifampicin)*

Treba izbjegavati primjenu tazimelteona u kombinaciji s rifampicinom ili drugim CYP3A4 induktorima zbog mogućeg velikog smanjenja izloženosti tazimelteonu sa smanjenom djelotvornosti: izloženost tazimelteonu smanjila se za otprilike 90 % kad je primijenjen istodobno s rifampicinom od 600 mg (nakon 11 dana uzimanja rifampicina od 600 mg dnevno).

#### *Pušenje (umjereni CYP1A2 induktor)*

Izloženost tazimelteonu smanjila se u pušača za otprilike 40 % u usporedbi s nepušačima (vidjeti dio 5.2). Bolesnika je potrebno uputiti da prestane pušiti ili smanji pušenje tijekom uzimanja tazimelteona.

#### *Beta blokatori*

Djelotvornost tazimelteona može biti smanjena u bolesnika koji istodobno uzimaju antagoniste beta adrenergičkih receptora. Praćenje djelotvornosti preporučuje se u situaciji kad, ako bolesnik na liječenju beta blokatorima ne postiže djelotvornost, liječnik može razmotriti je li potrebna zamjena drugim lijekom koji nije beta blokator ili prekinuti uzimanje lijeka Hetlioz.

### Mogući utjecaj alkohola na tazimelteon

U ispitivanju u kojem je sudjelovalo 28 zdravih dobrovoljaca, uz dozu tazimelteona od 20 mg istodobno je primijenjena i jedna doza etanola (0,6 g/kg za žene i 0,7 g/kg za muškarce). Neki su testovi psihomotorike (intoksikacija, alkoholizirano stanje, budnost/omamljenost, test ravnoteže) pokazivali trend povećanja učinaka kod primjene tazimelteona uz etanol naspram samog etanola, no učinci nisu smatrani značajnima.

## **4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje**

### Trudnoća

Nema podataka ili su podaci o primjeni tazimelteona u trudnica ograničeni. U ispitivanjima provedenima na životinjama primjena tazimelteona tijekom trudnoće rezultirala je razvojnom toksičnošću (embriofetalnom smrtnošću, neurobihevioralnim poremećajem te smanjenim rastom i razvojem potomaka) kod uzimanja doza većih od onih koje se upotrebljavaju klinički. Kao mjera opreza, preporučuje se izbjegavati primjenu tazimelteona tijekom trudnoće.

## Dojenje

Nije poznato izlučuje li se tazimelteon/metaboliti u majčino mlijeko u ljudi. Ne može se isključiti rizik za dijete koje se doji. Potrebno je odlučiti da li prekinuti dojenje ili prekinuti liječenje/suzdržati se od liječenja tazimelteonom, uzimajući u obzir korist dojenja za dijete i korist liječenja za ženu.

## Plodnost

Ne postoje podaci o učincima tazimelteona na plodnost u ljudi. Ispitivanja reproduktivne i razvojne toksičnosti pokazala su da je u štakora koji su uzimali velike doze tazimelteona produljen spolni ciklus bez učinka na sposobnost parenja ili mušku plodnost te uz tek marginalan učinak na žensku plodnost.

### **4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima**

Tazimelteon može uzrokovati somnolenciju i stoga može utjecati na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Nakon uzimanja tazimelteona, bolesnici bi svoje aktivnosti trebali ograničiti na pripremu za odlazak na spavanje te ne bi trebali upravljati strojevima, jer tazimelteon može uzrokovati smanjenje sposobnosti obavljanja aktivnosti za koje je potrebna potpuna mentalna budnost.

### **4.8. Nuspojave**

#### Sažetak sigurnosnog profila

Najčešće nuspojave (>3 %) tijekom kliničkih ispitivanja bile su glavobolja (10,4 %), somnolencija (8,6 %), mučnina (4,0 %) i omaglica (3,1 %). Najčešće zabilježene nuspojave bile su uglavnom blagog do umjerenog intenziteta te prolazne.

Nuspojave koje su rezultirale prekidom primjene lijeka zabilježene su kod 2,3 % bolesnika liječenih tazimelteonom. Najčešće nuspojave koje su rezultirale prekidom primjene lijeka bile su: somnolencija (0,23%), noćne more (0,23%) i glavobolja (0,17%).

#### Tablični popis nuspojava

Slijedi prikaz nuspojava prijavljenih u odraslih bolesnika liječenih tazimelteonom na osnovi ispitivanja s 1772 bolesnika liječenih tazimelteonom. Primijenjeni su sljedeći pojmovi i učestalosti na osnovi MedDRA klasifikacije organskih sustava: vrlo često ( $\geq 1/10$ ), često ( $\geq 1/100$  i  $< 1/10$ ), manje često ( $\geq 1/1000$  i  $< 1/100$ ), rijetko ( $\geq 1/10\ 000$  i  $< 1/1000$ ), vrlo rijetko ( $< 1/10\ 000$ ). Unutar svake skupine učestalosti nuspojave su prikazane slijedom prema sve manjoj ozbiljnosti.

**Tablica 1: Sažetak nuspojava lijeka**

<b>Klasifikacija organskih sustava</b>	<b>Vrlo često</b>	<b>Često</b>	<b>Manje često</b>
Psihijatrijski poremećaji		Poremećaj spavanja, nesanica, abnormalni snovi	Noćne more
Poremećaji živčanog sustava	Glavobolja	Somnolencija, omaglica	Disgeuzija
Poremećaji uha i labirinta			Tinitus
Poremećaji probavnog sustava		Dispepsija, mučnina, suha usta	
Poremećaji bubrega i mokraćnih putova			Polakizurija

Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene		Umor	Mutan osjećaj u glavi
Pretrage		Povišene vrijednosti alanin aminotransferaze	Povišene vrijednosti aspartat aminotransferaze, povišene vrijednosti gama-glutamilttransferaze

#### Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: navedenog u Dodatku V.

### **4.9. Predoziranje**

Ograničeno je kliničko iskustvo u pogledu učinaka predoziranja tazimelteonom.

Kao i u slučaju svakog drugog predoziranja, potrebno je poduzeti simptomatske i potporne mjere uz hitno ispiranje želuca kada je to potrebno. Potrebno je primijeniti intravenske tekućine prema potrebi. Potrebno je pratiti disanje, puls, krvni tlak i druge odgovarajuće vitalne znakove te poduzeti opće potporne mjere.

Iako se hemodijaliza pokazala učinkovitom u uklanjanju tazimelteona i većine njegovih glavnih metabolita u bolesnika s oštećenjem bubrega, nije poznato hoće li hemodijaliza učinkovito smanjiti izloženost u slučaju predoziranja.

## **5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA**

### **5.1. Farmakodinamička svojstva**

Farmakoterapijska skupina: psiholeptici, agonisti melatoninskih receptora, ATK oznaka: N05CH03

#### Mehanizam djelovanja

Tazimelteon je regulator cirkadijalnog ritma koji resetira glavni tjelesni sat u suprahijazmatskoj jezgri (SCN). Tazimelteon djeluje kao dvostruki agonist melatoninskih receptora (engl. *Dual Melatonin Receptor Agonist*, DMRA) s aktivnošću selektivnog agonista na receptorima MT<sub>1</sub> i MT<sub>2</sub>. Smatra se da su ti receptori uključeni u kontrolu cirkadijalnog ritma.

Glavni tjelesni sat regulira cirkadijalni ritam hormona, uključujući melatonin i kortozol, te usklađuje/sinkronizira fiziološke procese ciklusa budnosti i spavanja i metaboličke i kardiovaskularne homeostaze.

#### Farmakodinamički učinci

Tazimelteon djeluje kao DMRA na receptorima MT<sub>1</sub> i MT<sub>2</sub>. Tazimelteon pokazuje veći afinitet za receptore MT<sub>2</sub> u odnosu na receptore MT<sub>1</sub>. Najzastupljeniji metaboliti tazimelteona pokazuju manje od jedne desetine afiniteta vezanja ishodišne molekule i za receptore MT<sub>1</sub> i receptore MT<sub>2</sub>.

Tazimelteon i njegovi najzastupljeniji metaboliti ne pokazuju značajan afinitet za više od 160 ostalih farmakološki bitnih receptora. To uključuje GABA receptorski kompleks, mjesto vezivanja za sedativne hipnotike, i receptore koji vežu neuropeptide, citokine, serotonin, noradrenalin, acetilkolin i opijate.

### Klinička djelotvornost i sigurnost

Učinkovitost tazimelteona u liječenju poremećaja cirkadijanog ritma budnosti i spavanja koji ne traje 24 sata utvrđena je u dva randomizirana, dvostruko slijepa, placebo kontrolirana, multicentrična ispitivanja s usporednim skupinama (SET i RESET) na potpuno slijepim bolesnicima s poremećajem cirkadijalnog ritma koji ne traje 24 sata.

U ispitivanju SET 84 bolesnika s poremećajem cirkadijalnog ritma koji ne traje 24 sata (medijan dobi od 54 godine) randomizirana su u skupine koje su primale tazimelteon od 20 mg ili placebo, jedan sat prije spavanja, u isto vrijeme svake večeri najviše 6 mjeseci.

RESET je bilo randomizirano ispitivanje prekida uzimanja lijeka u 20 bolesnika s poremećajem cirkadijanog ritma koji ne traje 24 sata (medijan dobi od 55 godina), osmišljeno u svrhu procjene održavanja djelotvornosti tazimelteona nakon 12 tjedana. Bolesnici su otprilike 12 tjedana liječeni dozom tazimelteona od 20 mg jedan sat prije spavanja, u isto vrijeme svake večeri. Bolesnici u kojih je izračunato vrijeme vršne razine melatonina (melatoninaska akrofaza) bilo u otprilike isto vrijeme dana (u suprotnosti s očekivanim dnevnim kašnjenjem) tijekom faze uključivanja randomizirani su u skupinu koja je primala placebo ili nastavila s liječenjem tazimelteonom u dozi od 20 mg dnevno tijekom 8 tjedana.

Ispitivanjima SET i RESET ocjenjivalo se usklađivanje ritma glavnog tjelesnog sata mjereno prema aMT6s i kortizolu. Oba su ispitivanja dokazala sposobnost tazimelteona da uskladi ritam glavnog tjelesnog sata u bolesnika s poremećajem cirkadijalnog ritma koji ne traje 24 sata, a ispitivanje RESET pokazalo je da je kontinuirano dnevno doziranje tazimelteona nužno za održavanje usklađenog ritma.

### Usklađivanje u bolesnika s poremećajem cirkadijalnog ritma budnosti i spavanja koji ne traje 24 sata

U ispitivanju SET tazimelteon je uskladio cirkadijalni ritam u prvom mjesecu u znatno većoj mjeri nego placebo, mjereno prema aMT6s i kortizolu (20 % naspram 2,6 % te 17,5 % naspram 2,6 %). Analizama usklađivanja u sedmom mjesecu u podskupini bolesnika pokazalo se da je u 59 % bolesnika liječenih tazimelteonom došlo do usklađivanja do sedmog mjeseca, što ukazuje na to da su nekim bolesnicima potrebni tjedni ili mjeseci da odgovore na terapiju. Ispitivanjem RESET dokazalo se održavanje usklađenosti uz liječenje tazimelteonom u usporedbi s prekidom uz placebo (aMT6s: 90 % naspram 20 % i kortizol: 80 % naspram 20 %).

### Klinički odgovor u bolesnika s poremećajem cirkadijalnog ritma budnosti i spavanja koji ne traje 24 sata

Učinkovitost tazimelteona u liječenju kliničkih simptoma, uključujući cirkadijani ciklus budnosti i spavanja i kliničku procjenu općeg funkcioniranja u bolesnika s poremećajem cirkadijalnog ritma koji ne traje 24 sata, utvrđena je ispitivanjima SET i RESET (Tablica 3). Skala koja se sastoji od 4 mjere trajanja i vremena nastupa noćnog i dnevnog sna te općeg funkcioniranja upotrijebljena je za ocjenjivanje kliničkog odgovora u ispitivanju SET. Usklađenost i rezultat  $\geq 3$  na toj skali, zvanj Skala kliničkog odgovora poremećaja cirkadijalnog ritma koji ne traje 24 sata (engl. *Non-24 Clinical Response Scale*, N24CRS), bili su potrebni za klasifikaciju kliničkog odgovora. Sastavne dijelove skale sadrži Tablica 2.

**Tablica 2: Skala kliničkog odgovora poremećaja cirkadijalnog ritma koji ne traje 24 sata**

Procjena	Prag odgovora
----------	---------------

<b>Noćni san u 25 % najsimptomatskijih noći</b>	≥ 45- minutno produljenje prosječnog trajanja noćnog sna
<b>Dnevni san u 25 % najsimptomatskijih dana</b>	≥ 45- minutno produljenje prosječnog trajanja dnevnog sna
<b>Vrijeme nastupa sna</b>	≥ 30-minutno produljenje i standardna devijacija ≤ 2 sata tijekom dvostruko slijepe faze
<b>Skala CGI-C</b>	≤ 2,0 od prosjeka na 112. i 183. dan u odnosu na početnu vrijednost

### Klinički odgovor u mjerama količine i vremena nastupa budnosti i spavanja

Ispitivanjima SET i RESET ocijenjeno je trajanje i vrijeme nastupa noćnog sna i dnevnih drijemanja putem dnevnika koje su vodili bolesnici. Bolesnici su tijekom ispitivanja SET vodili dnevnike tijekom prosječno 88 dana tijekom probira te 133 dana tijekom randomizacije. Bolesnici su tijekom ispitivanja RESET vodili dnevnike prosječno 57 dana tijekom faze uključivanja te 59 dana tijekom randomizirane faze prekida liječenja.

Budući da su simptomi poremećaja noćnog sna i pospanosti tijekom dana ciklički u bolesnika s poremećajem cirkadijalnog ritma koji ne traje 24 sata, a težina im varira u skladu sa stanjem usklađenosti cirkadijalnog ritma pojedinog bolesnika s 24-satnim danom (simptomi su najmanje teški kada je usklađenost potpuna, a najteži kada usklađenost odstupa za 12 sati), mjere ishoda djelotvornosti za ukupno vrijeme noćnog sna i trajanje drijemanja tijekom dana bili su temeljeni na 25 % noći s najmanje noćnog sna te 25 % dana s najduljim razdobljima drijemanja tijekom dana. U ispitivanju SET bolesnici iz skupine koja je primala tazimelteon imali su na početku ispitivanja prosječno 195 minuta noćnog sna te 137 minuta drijemanja tijekom dana u 25 % najsimptomatskijih noći odnosno dana. Procijenjeno je prosječno vrijeme nastupa sna u odnosu na željeno razdoblje neprekinutog sna tijekom najmanje jednog cirkadijalnog ciklusa. Liječenje tazimelteonom u ispitivanjima SET i RESET rezultiralo je znatnim poboljšanjem u odnosu na placebo za sve te mjere ishoda (vidjeti Tablicu 3).

**Tablica 3: Učinak liječenja tazimelteonom u dozi od 20 mg na klinički odgovor bolesnika s poremećajem cirkadijalnog ritma koji ne traje 24 sata**

	<b>Tazimelteon 20 mg</b>	<b>Placebo</b>	<b>Razlika u %</b>	<b>P-vrijednost</b>
<b>Ispitivanje SET</b>				
<b>Klinički odgovor (usklađivanje + N24CRS ≥ 3)<sup>(1)</sup></b>	9/38 (23,7)	0/34 (0,0)	23,7	0,0028
<b>N24CRS ≥ 3<sup>(2)</sup></b>	11/38 (28,9)	1/34 (2,9)	26,0	0,0031
<b>N24CRS ≥ 2<sup>(2)</sup></b>	22/38 (57,9)	7/34 (20,6)	37,3	0,0014
<b>Noćni san u 25 % najsimptomatskijih noći (u minutama)<sup>(3)</sup></b>	56,80	17,08	39,71	0,0055
<b>Dnevni san u 25 % najsimptomatskijih dana (u minutama)<sup>(3),(4)</sup></b>	-46,48	-17,87	-28,61	0,0050

<b>≥ 45-minutno poboljšanje u noćnom i dnevnom snu (%)<sup>(5)</sup></b>	31,6	8,8	22,8	0,0177
<b>Vrijeme nastupa sna (u minutama)<sup>(1),(3)</sup></b>	35,00	14,48	20,52	0,0123
<b>Ispitivanje RESET</b>				
<b>Noćni san u 25 % najsimptomatskijih noći (u minutama)<sup>(3)</sup></b>	-6,74	-73,74	67,00	0,0233
<b>Dnevni san u 25 % najsimptomatskijih dana (u minutama)<sup>(3),(4)</sup></b>	-9,31	49,95	-59,25	0,0266
<b>Vrijeme nastupa sna (u minutama)<sup>(1),(3)</sup></b>	19,99	-16,05	36,04	0,0108

<sup>(1)</sup> Veće brojke ukazuju na poboljšanje

<sup>(2)</sup> Analiza osjetljivosti

<sup>(3)</sup> P-vrijednost temeljila se na analizi modela kovarijance, jedinice srednje vrijednosti dobivene su metodom najmanjih kvadrata u minutama

<sup>(4)</sup> Niže brojke ukazuju na poboljšanje

<sup>(5)</sup> Analiza post-hoc

#### Odgovor u mjerama kliničke procjene općeg funkcioniranja

Bolesnicima liječenima tazimelteonom općenito se poboljšala klinička procjena općeg funkcioniranja (rezultat CGI-C = 2,6) u usporedbi s bolesnicima liječenima placebom, u kojih nije bilo vidljivog poboljšanja (rezultat CGI-C = 3,4) u usporedbi s težinom poremećaja cirkadijanog ritma koji ne traje 24 sata na početku ispitivanja (srednja vrijednost razlike dobivena metodom najmanjih kvadrata = -0,8; p = 0,0093) (Tablica 4). Učinkovitost tazimelteona u poboljšanju kliničke procjene općeg funkcioniranja ocijenjena je u ispitivanju SET. Klinički opći dojam promjene (engl. *Clinical Global Impression of Change*, CGI-C) odražava opće društveno, profesionalno i zdravstveno funkcioniranje bolesnika, a ocjenjuje se na skali od 7 vrijednosti koju su ispitivači upotrebljavali za ocjenjivanje poboljšanja stanja bolesnika od početne vrijednosti u pogledu simptoma općeg funkcioniranja, a u čijem se središtu nalazi vrijednost *Bez promjene* (4). Skala je rangirana na sljedeći način: 1 = jako poboljšano; 2 = uvelike poboljšano; 3 = minimalno poboljšano; 4 = bez promjene; 5 = minimalno pogoršano; 6 = uvelike pogoršano ili 7 = jako pogoršano.

**Tablica 4: Klinička procjena općeg funkcioniranja bolesnika s poremećajem cirkadijalnog ritma koji ne traje 24 sata**

	<b>Tazimelteon 20 mg</b>	<b>Placebo</b>	<b>p-vrijednost</b>
<b>CGI-C (srednja vrijednost dobivena metodom najmanjih kvadrata)</b>	2,6	3,4	0,0093

Za informacije o sigurnosti primjene vidjeti dio 4.8.

#### Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove odgodila je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka HETLIOZ u jednoj ili više podskupina pedijatrijske populacije koja je potpuno slijepa i ima poremećaj cirkadijanog ritma koji ne traje 24 sata. Vidjeti dio 4.2. za informacije o pedijatrijskoj primjeni.

## **5.2. Farmakokinetička svojstva**

Farmakokinetika tazimelteona linearna je u rasponu doza od 3 do 300 mg (0,15 do 15 puta više od preporučene dnevne doze). Farmakokinetika tazimelteona i njegovih metabolita nije se promijenila pri ponovljenim dnevnim doziranjima.

### Apsorpcija

Vršna koncentracija ( $T_{max}$ ) tazimelteona postignuta je otprilike 0,5 sati nakon davanja lijeka oralnim putem natašte. Srednja vrijednost apsolutne oralne bioraspodivnosti tazimelteona iznosi 38 %.

Kada se davao uz obrok s visokim sadržajem masti,  $C_{max}$  tazimelteona bio je 44 % niži nego kada se davao natašte, a medijan  $T_{max}$  nastupio je otprilike 1,75 sati kasnije. Stoga, tazimelton treba uzimati bez hrane; ako bolesnici jedu obrok s visokim udjelom masti, prije uzimanja tazimelteona preporučuje se pričekati najmanje dva sata.

### Distribucija

Prividni volumen distribucije tazimelteona u stanju dinamičke ravnoteže nakon peroralne primjene u mladim zdravim ispitanika iznosi otprilike 59 – 126 L. Pri terapijskim koncentracijama, tazimelton se veže za bjelančevine otprilike 88,6 – 90,1 %.

### Biotransformacija

Tazimelton se ekstenzivno metabolizira. Metabolizam tazimelteona sastoji se ponajprije od oksidacije na višestrukim lokacijama i oksidativne dealkilacije koja dovodi do otvaranja dihidrofuranskog prstena uz daljnju oksidaciju do karboksilne kiseline. CYP1A2 (35,4%) i CYP3A4 (24,3%) su enzimi za koje je utvrđeno da imaju ulogu u metabolizmu tazimelteona. CYP2C9 (18,8%) i CYP2C19 (15,1%) također doprinose metabolizmu tazimelteona. Izgleda da na klirens tazimelteona ne utječe polimorfizam u tim enzimima.

Fenolska glukuronidacija jest glavni metabolički put faze II.

Glavni metaboliti imali su najmanje 13 puta manju aktivnost na receptorima melatonina u usporedbi s tazimeltonom.

### Eliminacija

Nakon peroralne primjene radioaktivno označenog tazimelteona, 80 % ukupne radioaktivnosti izlučeno je u urin te oko 4 % u feces, stoga srednja vrijednost povrata iznosi 84 %. Manje od 1 % doze izlučeno je u urin kao ishodišni spoj.

Primijećena srednja vrijednost poluvijeka eliminacije tazimelteona iznosi  $1,3 \pm 0,4$  sata. Srednja vrijednost terminalnog poluvijeka eliminacije  $\pm$  standardno odstupanje glavnih metabolita u rasponu je od  $1,3 \pm 0,5$  do  $3,7 \pm 2,2$ .

Ponovljeno doziranje tazimelteona jednom dnevno ne dovodi do promjena u farmakokinetičkim parametrima ili znatnog nakupljanja tazimelteona.

### Posebne populacije

#### *Osobe starije dobi*

Izloženost tazimeltonu u starijih ispitanika povećana je oko dva puta u usporedbi s odraslim osobama koje ne pripadaju starijoj populaciji. Zbog ukupne varijabilnosti tazimelteona među ispitanicima, ovo povećanje nije klinički značajno i ne preporučuje se prilagodba doze.

#### *Spol*

Srednja vrijednost ukupne izloženosti tazimelteonu bila je otprilike 1,6 puta veća u ženskih ispitanika u odnosu na muške. Zbog ukupne varijabilnosti tazimelteona među ispitanicima, ovo povećanje nije klinički značajno i ne preporučuje se prilagodba doze.

#### *Rasa*

Rasa ne utječe na prividni klirens tazimelteona.

#### *Oštećenje funkcije jetre*

Farmakokinetički profil doze tazimelteona od 20 mg uspoređen je među 8 ispitanika s blagim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh rezultat  $\geq 5$  i  $\leq 6$  bodova), 8 ispitanika s umjerenim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh rezultat  $\geq 7$  i  $\leq 9$  bodova) te 13 zdravih odgovarajućih kontrola. Izloženost tazimelteonu povećala se manje nego dvostruko u ispitanika s umjerenim oštećenjem funkcije jetre. Stoga nije potrebna prilagodba doze u bolesnika s blagim ili umjerenim oštećenjem funkcije jetre. Tazimelteon nije ispitan u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh stadij C); stoga je pri propisivanju lijeka HETLIOZ bolesnicima s teškim oštećenjem funkcije jetre potreban oprez.

#### *Oštećenje funkcije bubrega*

Farmakokinetički profil doze tazimelteona od 20 mg uspoređen je među 8 ispitanika s teškim oštećenjem funkcije bubrega (procijenjena stopa glomerularne filtracije [eGFR]  $\leq 29$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup>), 8 ispitanika sa završnim stadijem bolesti bubrega (GFR  $< 15$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup>) kojima je potrebna hemodijaliza, te 16 zdravih odgovarajućih kontrola. Nije pronađena vidljiva povezanost između oralnog klirensa tazimelteona i funkcije bubrega mjerenjem procijenjenog klirensa kreatinina ili eGFR-a. Ispitanici s teškim oštećenjem funkcije bubrega imali su 30 % niži oralni klirens od odgovarajućih kontrola; međutim, kada se u obzir uzme varijabilnost, razlika nije bila znatna. Nije potrebna prilagodba doze za bolesnike s oštećenjem funkcije bubrega.

#### *Pušači (pušenje umjereno inducira enzim CYP1A2)*

Izloženost tazimelteonu u pušača smanjila se za otprilike 40 % u usporedbi s nepušačima (vidjeti dio 4.5). Bolesnika je potrebno uputiti da prestane pušiti ili smanji pušenje tijekom uzimanja tazimelteona.

### **5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene**

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja sigurnosne farmakologije, toksičnosti ponovljenih doza, genotoksičnosti, kancerogenosti, reproduktivne i razvojne toksičnosti.

U nekliničkim ispitivanjima zapaženi su učinci samo pri izloženostima koje su bile znatno veće od maksimalne izloženosti u ljudi, što ukazuje na njihov mali značaj za kliničku primjenu.

#### Reproduktivna toksičnost

U gravidnih štakora koji su tijekom organogeneze primali tazimelteon nije bilo utjecaja na embriofetalni razvoj. U gravidnih kunića koji su tijekom organogeneze primali tazimelteon, smrtnost embrija i embriofetalna toksičnost (smanjena tjelesna težina fetusa i zakašnjela osifikacija) primijećene su pri najvišoj ispitanoj dozi (200 mg/kg/dan).

Peroralno davanje tazimelteona štakorima u razdoblju organogeneze i laktacije rezultiralo je perzistirajućim smanjenjima tjelesne težine, zakašnjelim spolnim sazrijevanjem i fizičkim razvojem, neurobiheviornalnim oštećenjem u mladunaca u najvišoj ispitanoj dozi te smanjenom tjelesnom težinom u mladunaca u srednjoj ispitanoj dozi. Doza bez učinaka (50 mg/kg/dan) jest otprilike 25 puta veća od preporučene doze za ljude na bazi mg/m<sup>2</sup>.

#### Kancerogeneza

U miševa nije primijećen kancerogeni potencijal; najviša ispitana doza jest otprilike 75 puta veća od preporučene doze za ljude od 20 mg/dan na bazi mg/m<sup>2</sup>. Incidencija tumora jetre u štakora bila je povećana u

mužjaka (adenom i karcinom) i ženki (adenom) pri dozi od 100 i 250 mg/kg/dan; incidencija tumora maternice (adenokarcinom endometrija) i maternice i cerviksa (karcinom skvamoznih stanica) bila je povećana pri dozi od 250 mg/kg/dan. Nije bilo povećanja tumora u štakora pri najnižim ispitanim dozama, koje su otprilike 10 puta više od preporučene doze za ljude na bazi mg/m<sup>2</sup>.

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1. Popis pomoćnih tvari**

#### Jezgra tvrde kapsule

Laktoza, bezvodna  
Mikrokristalična celuloza  
Karmelozanatrij, umrežena  
Silicijev dioksid, koloidni bezvodni  
Magnezijev stearat

#### Ovojnica tvrde kapsule

Želatina  
Titanijev dioksid  
Boja *Brilliant Blue FCF*  
Eritrozin  
Boja *Orange Yellow S* (E110)

#### Bijela tinta za označavanje

Šelak  
Propilenglikol  
Natrijev hidroksid  
Povidon  
Titanijev dioksid

### **6.2. Inkompatibilnosti**

Nije primjenjivo.

### **6.3. Rok valjanosti**

3 godine

Nakon prvog otvaranja boce: 30 dana.

### **6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka**

Lijek ne zahtijeva čuvanje na određenoj temperaturi.

Čuvati u originalnom spremniku i držati bocu čvrsto zatvorenom radi zaštite od vlage i svjetlosti.

### **6.5. Vrsta i sadržaj spremnika**

Boca od polietilena visoke gustoće (HDPE) koja sadrži 30 tvrdih kapsula s polipropilenskim zatvaračem sigurnim za djecu koji sadrži zalijepljenu zaštitnu foliju od polipropilenske smole. Jedna boca također sadrži spremnik s 1,5 g silika gela kao sredstva za sušenje te jastučić od poliestera.

Veličina pakiranja: 30 tvrdih kapsula.

## **6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje**

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

## **7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

## **8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/15/1008/001

## **9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA**

Datum prvog odobrenja: 3. srpnja 2015.  
Datum posljednje obnove odobrenja: 3. srpnja 2020.

## **10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <http://www.ema.europa.eu>.

**PRILOG II.**

- A. PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

## **A. PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**

Naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje serije lijeka u promet

Hälsa Pharma GmbH  
Hafenweg 18-20  
48155 Münster  
Njemačka

## **B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**

Lijek se izdaje na recept.

## **C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

## **D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

### **• Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

**PRILOG III.**  
**OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU**

## **A. OZNAČIVANJE**

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**

**KUTIJA ZA BOCU KOJA SADRŽI 30 TABLETA**

**1. NAZIV LIJEKA**

HETLIOZ 20 mg tvrde kapsule  
tazimelteon

**2. NAVODENJE DJELATNE(IH) TVARI**

Jedna tvrda kapsula sadrži 20 mg tazimelteona.

**3. POPIS POMOĆNIH TVARI**

Sadrži laktozu i boju *Orange Yellow S* (E110).  
Za više informacija vidjeti uputu o lijeku.

**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

Tvrda kapsula  
30 tvrdih kapsula

**5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.  
Primjena kroz usta.

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

**7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**

Sredstvo za sušenje ne smije se progutati.

**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

Upotrijebiti u roku od 30 dana od prvog otvaranja.

Datum otvaranja:

**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**

Čuvati u originalnom spremniku i držati bocu čvrsto zatvorenu radi zaštite od vlage i svjetlosti.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH  
MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

**12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/15/1008/001

**13. BROJ SERIJE**

Broj serije

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**

**15. UPUTE ZA UPORABU**

**16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

HETLIOZ  
20 mg

**17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

PC  
SN  
NN

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA UNUTARNJEM PAKIRANJU**

**NALJEPNICA ZA BOCU KOJA SADRŽI 30 TABLETA**

**1. NAZIV LIJEKA**

HETLIOZ 20 mg tvrde kapsule  
tazimelteon

**2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI**

Jedna tvrda kapsula sadrži 20 mg tazimelteona.

**3. POPIS POMOĆNIH TVARI**

Sadrži laktozu i boju *Orange Yellow S* (E110).  
Za više informacija vidjeti uputu o lijeku.

**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

Tvrda kapsula  
30 tvrdih kapsula

**5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.  
Primjena kroz usta.

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

**7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**

**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**

Čuvati u originalnom spremniku i držati bocu čvrsto zatvorenu radi zaštite od vlage i svjetlosti.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH  
MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

**12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/15/1008/001

**13. BROJ SERIJE**

Broj serije

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**

**15. UPUTE ZA UPORABU**

**16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

HETLIOZ  
20 mg

**17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**

**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

## **B. UPUTA O LIJEKU**

## Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika

### HETLIOZ 20 mg tvrde kapsule tazimelteon

**Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.**

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku ili ljekarniku.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

#### Što se nalazi u ovoj uputi

1. Što je HETLIOZ i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati HETLIOZ
3. Kako uzimati HETLIOZ
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati HETLIOZ
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

#### 1. Što je HETLIOZ i za što se koristi

HETLIOZ sadrži djelatnu tvar tazimelteon. Ova vrsta lijeka naziva se „agonist melatoninskih receptora” koji djeluje kao regulator dnevnih tjelesnih ritmova.

Koristi se za liječenje poremećaja cirkadijanog ritma budnosti i spavanja koji ne traje 24 sata, kod odraslih osoba koje su potpuno slijepi.

#### Kako djeluje HETLIOZ

Kod osoba koje vide, promjena razina svjetlosti između dana i noći pomaže uskladiti unutarnje tjelesne ritmove, uključujući osjećaj pospanosti noću i aktivnost tijekom dana. Tijelo kontrolira te ritmove na različite načine, uključujući povećanjem i smanjenjem proizvodnje hormona melatonina.

Bolesnici koji pate od poremećaja cirkadijalnog ritma koji ne traje 24 sata i koji su potpuno slijepi ne mogu vidjeti svjetlost, stoga njihovi tjelesni ritmovi nisu usklađeni s 24-satnim ciklusom što za posljedicu ima razdoblja pospanosti tijekom dana i nemogućnost spavanja noću. Djelatna tvar prisutna u lijeku HETLIOZ, tazimelteon, održava tjelesne ritmove i svakoga ih dana ponovno pokreće. Usklađuje tjelesne ritmove s uobičajenim 24-satnim ciklusom dana i noći te stoga poboljšava uzorke spavanja. Zbog individualnih razlika u tjelesnim ritmovima svake osobe može biti potrebno nekoliko tjedana do 3 mjeseca kako bi se primijetilo poboljšanje u pogledu simptoma.

#### 2. Što morate znati prije nego počnete uzimati HETLIOZ

##### Nemojte uzimati HETLIOZ ako ste

alergični na tazimelteon ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.).

##### Upozorenja i mjere opreza

Nakon uzimanja lijeka HETLIOZ trebate se pripremiti za odlazak na spavanje i obavljati samo one aktivnosti koje biste obično obavljali prije odlaska na spavanje.

## **Djeca i adolescenti**

Nemojte davati HETLIOZ djeci mlađoj od 18 godina. Razlog tomu je činjenica da HETLIOZ nije ispitan na osobama mlađima od 18 godina i učinci su nepoznati.

## **Drugi lijekovi i HETLIOZ**

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate ili ste nedavno uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove. To uključuje:

- lijekove koji smanjuju aktivnost enzima pod nazivom „CYP1A2”. Primjer je fluvoksamin koji se koristi za liječenje depresije i opsesivno-kompulzivnog poremećaja (OKP).
- lijekove koji smanjuju aktivnost enzima pod nazivom „CYP3A4”. Primjer je ketokonazol koji se koristi za liječenje gljivičnih infekcija.
- lijekove koji smanjuju aktivnost enzima pod nazivom „CYP3A4”. Primjer je rifampicin koji se koristi za liječenje tuberkuloze (TB).
- lijekove koji smanjuju aktivnost enzima pod nazivom „CYP2C19”. Primjer je omeprazol koji se upotrebljava za liječenje žgaravice i gastroezofagealne refluksne bolesti (GERB).
- lijekove koji se nazivaju „beta blokatori”, a koriste se za liječenje visokog krvnog tlaka i ostalih srčanih problema. Neki primjeri uključuju atenolol, metoprolol i propranolol.

Ako se nešto od gore navedenog odnosi na vas (ili niste sigurni), obratite se svom liječniku ili ljekarniku prije nego uzmete HETLIOZ.

## **Trudnoća i dojenje**

Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku ili ljekarniku za savjet prije nego uzmete ovaj lijek. Kao mjera opreza, preporučuje se izbjegavanje primjene tazimelteona tijekom trudnoće. Ako zatrudnite dok uzimate HETLIOZ, odmah se obratite svom liječniku jer se ne preporučuje uzimanje lijeka HETLIOZ za vrijeme trudnoće ili dojenja.

## **HETLIOZ sadrži laktozu**

Ako Vam je liječnik rekao da ne podnosite neke šećere, obratite se liječniku prije uzimanja ovog lijeka.

## **HETLIOZ sadrži boju *Orange Yellow S (E110)***

Recite svom liječniku ako ste alergični na boju *Orange Yellow S (E110)*. HETLIOZ sadrži boju *Orange Yellow S (E110)* koja može uzrokovati alergijske reakcije.

## **HETLIOZ sadrži natrij**

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po tvrdoj kapsuli, tj. zanemarive količine natrija.

## **3. Kako uzimati HETLIOZ**

Uvijek uzmite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik ili ljekarnik. Provjerite s liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

### **Koliko uzeti**

Preporučena je doza jedna kapsula svake večeri jedan sat prije odlaska na spavanje. Nastojte uzimati lijek svake večeri u isto vrijeme. Zbog individualnih razlika u tjelesnim ritmovima svake osobe može biti potrebno nekoliko tjedana ili mjeseci kako biste primijetili poboljšanje u pogledu simptoma. Stoga vas liječnik može zatražiti da uzimate HETLIOZ tijekom razdoblja do tri mjeseca prije nego što provjeri njegovo djelovanje na vas.

### **Uzimanje lijeka HETLIOZ**

- Uzmite lijek kroz usta.
- Progutajte cijelu kapsulu.
- Najbolje je uzeti HETLIOZ na prazan želudac jer hrana može smanjiti količinu lijeka koja se apsorbira u tijelo. Ako pojedete obrok koji sadrži visok udio masti približno u vrijeme kad uobičajeno uzimate lijek, najbolje je pričekati 2 sata prije uzimanja lijeka HETLIOZ.

- Za otvaranje boce pritisnite zatvarač prema dolje i okrenite ga u suprotnom smjeru od smjera kazaljke na satu.

#### **Ako uzmete više lijeka HETLIOZ nego što ste trebali**

Ako slučajno uzmete više lijeka HETLIOZ nego što vam je liječnik preporučio, obratite se liječniku ili najbližoj bolnici za savjet. Imajte bocu uza sebe kako biste lakše mogli opisati što ste uzeli.

#### **Ako ste zaboravili uzeti HETLIOZ**

- Preskočite propuštenu dozu. Uzmite svoju sljedeću dozu u uobičajeno vrijeme sljedećeg dana. Ne uzimajte dvostruku dozu.

#### **Ako prestanete uzimati HETLIOZ**

Nemojte prestati uzimati HETLIOZ bez prethodnog razgovora sa svojim liječnikom.

- Ako se HETLIOZ ne uzima svake večeri, tjelesni ritmovi ponovno neće biti usklađeni s uobičajenim 24-satnim ciklusom dana i noći. To znači da će se simptomi vratiti.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku ili ljekarniku.

### **4. Moguće nuspojave**

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga. Uz ovaj lijek mogu se pojaviti sljedeće nuspojave.

**Vrlo često:** mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba

- glavobolja

**Često:** mogu se javiti u do 1 na 10 osoba

- promjene u uzorku spavanja
- poteškoće sa spavanjem
- omaglica
- suha usta
- umor
- probavne tegobe
- mučnina u želucu
- krvne pretrage koje pokazuju promjene u načinu rada jetre (alanin aminotransferaza)
- neobični snovi
- pospanost

**Manje često:** mogu se javiti u do 1 na 100 osoba

- neobičan okus ili promjena okusa
- krvne pretrage koje pokazuju promjene u načinu rada jetre (aspartat aminotransferaza i gama-glutamilttransferaza)
- povećanje dnevnog mokrenja
- noćne more
- zujanje u ušima
- mutan osjećaj u glavi

#### **Prijavljivanje nuspojava**

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

### **5. Kako čuvati HETLIOZ**

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na boci i kutiji iza oznake „EXP”. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Lijek ne zahtijeva čuvanje na određenoj temperaturi.

Čuvati u originalnom spremniku i držati bocu čvrsto zatvorenu radi zaštite od vlage i svjetlosti.

Nikada nemojte nikakve lijekove baciti u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

## 6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

### Što HETLIOZ sadrži

- Djelatna tvar je tazimelteon. Jedna tvrda kapsula sadrži 20 mg tazimelteona.
- Ostali su sastojci bezvodna laktoza, mikrokristalična celuloza, umrežena karmelozanatrij, bezvodni koloidni silicijev dioksid, i magnezijev stearat.
- Ovojnica tvrde kapsule sastoji se od želatine, titanijeva dioksida, boje *Brilliant Blue FCF*, eritrozina i boje *Orange Yellow S* (E110).
- Bijela tinta za označavanje sadrži šelak, propilenglikol, natrijev hidroksid, povidon i titanijev dioksid.

### Kako HETLIOZ izgleda i sadržaj pakiranja

HETLIOZ tvrde kapsule neprozirne su i tamnoplave boje označene bijelom tintom oznakom „VANDA 20 mg”. Jedna boca ima zatvarač siguran za djecu i sadrži 30 tvrdih kapsula.

### Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

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

### Proizvođač

Hälsa Pharma GmbH  
Hafenweg 18-20  
48155 Münster  
Njemačka

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

#### **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

**Francuska**

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

**Ova uputa je zadnji puta revidirana u**

**Ostali izvori informacija**

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove:  
<http://www.ema.europa.eu>.