

**PRÍLOHA I**

**SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU**

## 1. NÁZOV LIEKU

HETLIOZ 20 mg tvrdé kapsuly

## 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá tvrdá kapsula obsahuje 20 mg tasimelteonu.

### Pomocné látky so známym účinkom

Každá tvrdá kapsula obsahuje 183,25 mg laktózy (bezvodéj) a 0,03 mg oranžovej žlte S (E110).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

## 3. LIEKOVÁ FORMA

Tvrdá kapsula.

Tmavomodrá nepriehľadná tvrdá kapsula (rozmery 19,4 x 6,9 mm) s vytlačeným bielym nápisom „VANDA 20 mg“.

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1. Terapeutické indikácie

HETLIOZ je indikovaný na liečbu poruchy 24-hodinového rytmu spánku a bdenia (non-24) u úplne nevidiacich dospelých.

### 4.2. Dávkovanie a spôsob podávania

#### Dávkovanie

##### *Dávka a načasovanie*

Odporúčaná dávka je 20 mg (1 kapsula) tasimelteonu denne, hodinu pred spaním, každý večer v rovnakom čase.

HETLIOZ je určený na dlhodobé použitie.

##### *Staršie osoby*

U osôb starších ako 65 rokov nie je potrebná úprava dávkovania (pozri časť 5.2).

##### *Porucha funkcie obličiek*

U pacientov s poruchou funkcie obličiek nie je potrebná úprava dávkovania (pozri časť 5.2).

### *Porucha funkcie pečene*

U pacientov s miernou alebo stredne závažnou poruchou funkcie pečene nie je potrebná úprava dávkovania (pozri časť 5.2). Tasimelton sa neskúmal u pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene (trieda C podľa Childa-Pugha); pri predpisovaní tasimeltonu pacientom so závažnou poruchou funkcie pečene je preto potrebná obozretnosť.

### *Pediatrická populácia*

Bezpečnosť a účinnosť tasimeltonu u pediatrickej populácie vo veku 0 až 18 rokov neboli stanovené. K dispozícii nie sú žiadne údaje.

### Spôsob podávania

Perorálne použitie. Tvrdé kapsuly sa majú prehĺtať celé. Neotvárajte ich, pretože prášok má nepríjemnú chuť.

Tasimelton sa nemá užívať s jedlom; ak pacienti skonzumujú jedlo s vysokým obsahom tuku, pred užitím tasimeltonu sa odporúča počkať aspoň 2 hodiny (pozri časť 5.2).

## **4.3. Kontraindikácie**

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

## **4.4. Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní**

Po užití tasimeltonu musia pacienti obmedziť aktivitu, aby sa pripravili na spánok.

Ak sa tasimelton podáva v kombinácii s fluvoxamínom alebo inými silnými inhibítormi enzýmu CYP1A2, predovšetkým tými, ktoré inhibujú iné enzýmy zapojené do klírensu tasimeltonu, je vzhľadom na potenciálne veľké zvýšenie expozície tasimeltonu a väčšie riziko nežiaducich reakcií (pozri časť 4.5) potrebné postupovať opatrne.

Ak sa tasimelton podáva v kombinácii s rifampínom alebo inými induktormi enzýmu CYP3A4, je vzhľadom na potenciálne veľké zníženie expozície tasimeltonu a zníženú účinnosť potrebné postupovať opatrne (pozri časť 4.5).

Pacientov treba informovať, aby liečbu tasimeltonom začali bez ohľadu na cirkadiánnu fázu. Lekári musia na základe klinického rozhovoru vyhodnotiť odpoveď pacienta na tasimelton 3 mesiace po začatí liečby, aby posúdili jeho celkové fungovanie s dôrazom na problémy týkajúce sa spánku a bdenia.

### Pomocné látky

HETLIOZ tvrdé kapsuly obsahujú laktózu. Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami galaktózovej intolerancie, celkovým deficitom laktázy alebo glukózo-galaktózovou malabsorpciou nesmú užívať tento liek.

HETLIOZ tvrdé kapsuly obsahujú azofarbivo oranžovú žlt' S (E110), ktoré môže zapríčiniť alergickú reakciu.

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej tvrdej kapsule, t. j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

## **4.5. Liekové a iné interakcie**

### Schopnosť iných liekov ovplyvniť tasimelton

CYP1A2 a CYP3A4 sú enzýmy, o ktorých je známe, že sa podieľajú na metabolizme tasimelteonu, s malým podielom CYP2C9/C19. Preukázalo sa, že lieky, ktoré inhibujú enzýmy CYP1A2 a CYP3A4, menia metabolizmus tasimelteonu *in vivo*.

#### *Silné inhibítory enzýmu CYP1A2 (napr. fluvoxamín, ciprofloxacín a enoxacín)*

Je potrebné postupovať opatrne, ak sa tasimelteon podáva v kombinácii s fluvoxamínom alebo inými silnými inhibítormi enzýmu CYP1A2 ako je ciprofloxacín a enoxacín, vzhľadom na potenciálne veľké zvýšenie expozície tasimelteonu a väčšie riziko nežiaducich reakcií: pri súbežnom podávaní s fluvoxamínom v dávke 50 mg (po 6 dňoch podávania fluvoxamínu v dávke 50 mg denne) sa hodnoty  $AUC_{0-inf}$  a  $C_{max}$  pre tasimelteon zvýšili 7-násobne, respektíve 2-násobne. Toto je ešte dôležitejšie pre silné inhibítory CYP1A2, ktoré inhibujú ďalšie enzýmy zapojené v klírense tasimelteonu (napr. fluvoxamín a ciprofloxacín).

#### *Silné inhibítory enzýmu CYP3A4 (napr. ketokonazol)*

Expozícia tasimelteonu pri súbežnom podávaní s ketokonazolom v dávke 400 mg (po 5 dňoch podávania ketokonazolu v dávke 400 mg denne) sa zvýšila približne o 50 %. Klinická relevantnosť tohto jediného faktora nie je jasná, ale pri zvýšenej expozícii sa odporúča opatrnosť a monitorovanie pacienta.

#### *Silné induktory enzýmu CYP3A4 (napr. rifampín)*

Použitie tasimelteonu v kombinácii s rifampínom alebo inými induktormi enzýmu CYP3A4 sa treba vyhnúť vzhľadom na potenciálne veľké zníženie expozície tasimelteonu a zníženú účinnosť: expozícia tasimelteonu pri súbežnom podávaní s rifampínom v dávke 600 mg (po 11 dňoch podávania rifampínu v dávke 600 mg denne) sa znížila približne o 90 %.

#### *Fajčenie (stredný induktor enzýmu CYP1A2)*

Expozícia tasimelteonu u fajčiarov sa v porovnaní s nefajčiarmi znížila približne o 40 % (pozri časť 5.2). Pacient má byť poučený, že pri užívaní tasimelteonu má prestať fajčiť alebo zredukovať fajčenie.

#### *Beta-blokátory*

Účinnosť tasimelteonu môže byť znížená u pacientov, ktorí súbežne užívajú antagonisty adrenergických receptorov beta. Monitorovanie účinnosti sa odporúča v prípade, ak sa u pacienta užívajúceho beta-blokátor nedosiahne účinnosť. Lekár môže zvážiť, či nie je opodstatnené nahradiť beta-blokátor iným liekom než beta-blokátorom, alebo prerušiť užívanie lieku Hetlioz.

#### Potenciálny vplyv alkoholu na tasimelteon

V štúdiu, ktorej sa zúčastnilo 28 zdravých dobrovoľníkov, sa podávala jedna dávka etanolu (0,6 g/kg pre ženy a 0,7 g/kg pre mužov) súbežne s tasimelteonom v dávke 20 mg. Na základe meraní určitých psychomotorických testov (test intoxikácie, opitosti, bdlosti/ospalosti, rovnováhy) sa zistil trend väčších účinkov tasimelteonu a etanolu v porovnaní s etanolom samotným, ale tieto účinky sa nepovažovali za významné.

## **4.6. Fertilita, gravidita a laktácia**

### Gravidita

Nie sú k dispozícii žiadne alebo je iba obmedzené množstvo údajov o používaní tasimelteonu u gravidných žien. Podávanie tasimelteonu v štúdiách na zvieratách počas gravidity viedlo k vývinovej toxicite (embryo-fetálnej mortalite, neurobehaviorálnej poruche a zníženému rastu a vývinu potomstva) pri vyšších dávkach ako sú dávky použité v klinických podmienkach. Ako preventívne opatrenie je vhodnejšie vyhnúť sa užívaniu tasimelteonu počas gravidity.

## Dojčenie

Nie je známe, či sa tasimelton/metabolity vylučujú do ľudského mlieka. Riziko u dojčiat nemôže byť vylúčené. Rozhodnutie, či ukončiť dojčenie alebo či ukončiť/prerušiť liečbu tasimeltonom sa má urobiť po zvážení prínosu dojčenia pre dieťa a prínosu liečby pre ženu.

## Fertilita

Nie sú k dispozícii žiadne údaje o účinkoch tasimeltonu na fertilitu človeka. Štúdie reprodukčnej a vývinovej toxicity preukázali, že potkany liečené vysokými dávkami tasimeltonu majú predĺžený estrálny cyklus, ale nezistil sa žiadny vplyv na párenie alebo fertilitu samcov a pozoroval sa len minimálny účinok na fertilitu samíc.

### **4.7. Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje**

Tasimelton môže zapríčiniť somnolenciu, a preto môže mať vplyv na schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Po užití tasimeltonu majú pacienti obmedziť aktivitu, aby sa pripravili na spánok a nemajú obsluhovať stroje, keďže tasimelton môže narušiť vykonávanie činností vyžadujúcich úplnú duševnú bdelosť.

### **4.8. Nežiaduce účinky**

#### Zhrnutie bezpečnostného profilu

Najčastejšie nežiaduce reakcie (>3 %) počas klinických skúšaní boli bolesť hlavy (10,4 %), somnolencia (8,6 %), nauzea (4,0 %) a závraty (3,1 %). Najčastejšie hlásené nežiaduce reakcie boli väčšinou mierne až stredne závažné a prechodného charakteru.

Nežiaduce reakcie vedúce k vysadeniu liečby sa vyskytli u 2,3 % pacientov liečených tasimeltonom. Najčastejšie nežiaduce reakcie vedúce k vysadeniu liečby boli: somnolencia (0,23 %), nočné mory (0,23 %) a bolesť hlavy (0,17 %).

#### Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Ďalej sú uvedené nežiaduce reakcie, ktoré boli hlásené u dospelých pacientov liečených tasimeltonom a sú odvodené zo skúšaní na 1772 pacientoch liečených tasimeltonom. Používajú sa nasledujúce výrazy a frekvencie, ktoré sú uvedené podľa triedy orgánových systémov databázy MedDRA: veľmi časté ( $\geq 1/10$ ), časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ), menej časté ( $\geq 1/1000$  až  $< 1/100$ ), zriedkavé ( $\geq 1/10000$  až  $< 1/1000$ ), veľmi zriedkavé ( $< 1/10000$ ). V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce reakcie usporiadané v poradí klesajúcej závažnosti.

**Tabuľka 1: Súhrn nežiaducich účinkov lieku**

<b>Trieda orgánových systémov</b>	<b>Veľmi časté</b>	<b>Časté</b>	<b>Menej časté</b>
Psychiatrické poruchy		Porucha spánku, nespavosť, abnormálne sny	Nočné mory
Poruchy nervového systému	Bolesť hlavy	Somnolencia, závraty	Dysgeúzia
Poruchy ucha a labyrintu			Tinnitus

Poruchy gastrointestinálneho traktu		Dyspepsia, nauzea, sucho v ústach	
Poruchy obličiek a močových ciest			Polakiúria
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania		Únava	Hmlistý pocit v hlave
Laboratórne a funkčné vyšetrenia		Zvýšená hladina alanínaminotransferázy	Zvýšená hladina aspartátaminotransferázy a zvýšená hladina gama-glutamyltransferázy

#### Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**.

#### **4.9. Predávkovanie**

Pokiaľ ide o účinky predávkovania tasimelteonom, k dispozícii sú obmedzené klinické skúsenosti.

Je potrebné použiť všeobecné symptomatické a podporné opatrenia, v prípade potreby s okamžitým výplachom žalúdka, podobne ako pri manažmente akéhokoľvek predávkovania. Podľa potreby treba podať intravenózne tekutiny. Je potrebné sledovať dýchanie, pulz, krvný tlak a ďalšie príslušné vitálne funkcie a použiť všeobecné podporné opatrenia.

Hoci hemodialýza bola účinná pri vylúčení tasimelteonu a väčšiny jeho hlavných metabolitov u pacientov s poruchou funkcie obličiek, nie je známe, či hemodialýza účinne zníži expozíciu v prípade predávkovania.

### **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

#### **5.1. Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: Psycholeptiká, agonisty melatonínových receptorov , ATC kód: N05CH03

#### Mechanizmus účinku

Tasimelteon je cirkadiánný regulátor, ktorý predstavuje vnútorné biologické hodiny v suprachiasmatickom jadre (SCN). Tasimelteon účinkuje ako duálny agonista melatonínového receptora (DMRA) so selektívnym agonistickým účinkom na receptoroch MT<sub>1</sub> a MT<sub>2</sub>. Predpokladá sa, že tieto receptory sa podieľajú na riadení cirkadiánnych rytmov.

Vnútorné biologické hodiny regulujú cirkadiánne rytmy hormónov vrátane melatonínu a kortizolu a vyrovnávajú/synchronizujú fyziologické procesy cyklu spánku a bdenia a metabolickú a kardiovaskulárnu homeostázu.

## Farmakodynamické účinky

Tasimelton pôsobí ako DMRA na receptoroch MT<sub>1</sub> a MT<sub>2</sub>. Tasimelton má väčšiu afinitu k receptoru MT<sub>2</sub> ako k receptoru MT<sub>1</sub>. Najpočetnejšie metabolity tasimeltonu majú menej ako desatinovú väzbovú afinitu rodičovskej molekuly k receptorom MT<sub>1</sub> aj MT<sub>2</sub>.

Tasimelton a jeho najpočetnejšie metabolity nemajú veľkú afinitu k viac ako 160 iným farmakologicky relevantným receptorom. To zahŕňa GABA-receptorový komplex, väzbové miesto pre sedatívne hypnotiká a receptory, ktoré viažu neuropeptidy, cytokíny, sérotonín, noradrenalín, acetylcholín a opiáty.

## Klinická účinnosť a bezpečnosť

Účinnosť tasimeltonu pri liečbe poruchy 24-hodinového rytmu spánku a bdenia (non-24) bola stanovená v dvoch randomizovaných, dvojito maskovaných, placebom kontrolovaných, multicentrických štúdiách (štúdiá SET a štúdiá RESET) s paralelnými skupinami u úplne nevidiacich pacientov s poruchou non-24.

V štúdií SET bolo 84 pacientov s poruchou non-24 (priemerný vek 54 rokov) randomizovaných na liečbu tasimeltonom v dávke 20 mg alebo placebom hodinu pred spaním, každý večer v rovnakom čase počas 6 mesiacov.

RESET bolo randomizované skúšanie skúmajúce vysadenie lieku, ktorého sa zúčastnilo 20 pacientov s poruchou non-24 (medián veku 55 rokov) a jeho cieľom bolo vyhodnotiť zachovanie účinnosti tasimeltonu po 12 týždňoch. Pacienti boli liečení približne 12 týždňov tasimeltonom v dávke 20 mg hodinu pred spaním, každý večer v rovnakom čase. Pacienti, u ktorých sa vypočítaný čas maximálnej hladiny melatonínu (melatonínová akrofáza) vyskytoval počas spúšťacej fázy približne v rovnakom čase dňa (na rozdiel od očakávaného denného oneskorenia), boli randomizovaní na užívanie placebo alebo na pokračovanie v dennej liečbe tasimeltonom v dávke 20 mg počas 8 týždňov.

V štúdiách SET a RESET sa hodnotilo prestavenie vnútorných biologických hodín na základe aMT6s a kortizolu. V obidvoch štúdiách sa preukázala schopnosť tasimeltonu prestaviť vnútorné biologické hodiny u pacientov s poruchou non-24 a štúdiá RESET preukázala, že na zachovanie tohto účinku je potrebné nepretržité denné podávanie tasimeltonu.

## Prestavenie pri poruche 24-hodinového rytmu spánku a bdenia

V štúdií SET sa preukázalo, že tasimeltonom sa po mesačnej liečbe prestavili cirkadiánne rytmy na základe MT6s a kortizolu vo významne vyššej miere ako placebom (20 % vs. 2,6 % a 17,5 % vs. 2,6 %). Po 7 mesiacoch prebehli v podskupine pacientov analýzy prestavenia, v ktorých sa preukázalo, že po 7 mesiacoch sa prestavilo 59 % pacientov liečených tasimeltonom, z čoho vyplýva, že odpoveď na liečbu môže u niektorých pacientov trvať niekoľko týždňov alebo mesiacov. Štúdiá RESET preukázala zachovanie prestavenia pomocou liečby tasimeltonom v porovnaní s vysadením placebo (aMT6s: 90 % verzus 20 % a kortizol: 80 % verzus 20 %).

## Klinická reakcia pri poruche 24-hodinového rytmu spánku a bdenia

V štúdiách SET a RESET bola stanovená účinnosť tasimeltonu pri liečbe klinických symptómov vrátane cirkadiánneho cyklu spánku a bdenia a globálneho klinického fungovania u pacientov s poruchou non-24 (Tabuľka 3). Na vyhodnotenie klinickej reakcie v štúdií SET bola použitá zložená stupnica 4 meraní trvania a načasovania nočného a denného spánku a globálneho fungovania. Na klasifikovanie klinickej reakcie bolo potrebné prestavenie plus skóre  $\geq 3$  na tejto stupnici, ktorá sa nazýva stupnica klinickej reakcie pri poruche non-24 (N24CRS). Zložky stupnice sú uvedené v tabuľke 2.

**Tabuľka 2: Stupnica klinickej reakcie pri poruche non-24**

Vyhodnotenie	Prahová hodnota odpovede
Nočný spánok počas 25 % najsymptomatickejších nocí	predĺženie trvania priemerného nočného spánku o $\geq 45$ minút
Denný spánok počas 25 % najsymptomatickejších dní	skrátene trvania priemerného denného spánku o $\geq 45$ minút
Načasovanie spánku	predĺženie o $\geq 30$ minút a štandardná odchýlka $\leq 2$ hodiny počas dvojito maskovanej fázy
CGI-C	$\leq 2,0$ z priemernej hodnoty na 112. a 183. deň v porovnaní s východiskovým bodom

Klinická odpoveď na základe meraní času a načasovania spánku a bdenia

V štúdiách SET a RESET sa hodnotilo trvanie a načasovanie nočného spánku a zdriemnutí počas dňa na základe denníkov so záznamami pacientov. Počas štúdie SET pacienti zaznamenávali údaje do denníka priemerne 88 dní počas skríningu a 133 dní počas randomizácie. Počas štúdie RESET pacienti zaznamenávali údaje do denníka priemerne 57 dní počas spúšťacej fázy a 59 dní počas fázy randomizácie/vysadenia.

Keďže symptómy narušenia nočného spánku a ospalosti cez deň sú u pacientov s poruchou non-24 cyklické a ich závažnosť sa mení v závislosti od stavu zladenia cirkadiálneho rytmu pacienta s 24-hodinovým dňom (najmenej závažné sú pri úplnom zladení, najzávažnejšie sú, keď je zladenie posunuté o 12 hodín), parametre účinnosti pre celkový čas nočného spánku a čas zdriemnutí počas dňa boli založené na 25 % nociach s najkratším nočným spánkom a 25 % dňoch s najdlhším časom zdriemnutí počas dňa. V štúdiu SET mali pacienti zo skupiny užívajúcej tasimelton vo východiskovom bode priemerný nočný spánok 195 minút a 137 minút trvajúce zdriemnutia počas dňa v priebehu 25 % najsymptomatickejších nocí, respektíve dní. Hodnotilo sa priemerné načasovanie spánku vo vzťahu k žiaducemu obdobiu konsolidovaného spánku osoby aspoň počas jedného cirkadiálneho obdobia. Liečba tasimeltonom v porovnaní s placebo viedla k významnému zlepšeniu všetkých týchto parametrov v štúdiách SET a RESET (pozri Tabuľka 3).

**Tabuľka 3: Účinky liečby tasimeltonom v dávke 20 mg na klinickú odpoveď pri poruche non-24**

	Tasimelton 20 mg	Placebo	% rozdiel	hodnot a p
<b>Štúdia SET</b>				
Klinická odpoveď (prestavenie + N24CRS $\geq 3$ ) <sup>(1)</sup>	9/38 (23,7)	0/34 (0,0)	23,7	0,0028
N24CRS $\geq 3$ <sup>(2)</sup>	11/38 (28,9)	1/34 (2,9)	26,0	0,0031
N24CRS $\geq 2$ <sup>(2)</sup>	22/38 (57,9)	7/34 (20,6)	37,3	0,0014
Nočný spánok počas 25 % najsymptomatickejších nocí (v minútach) <sup>(3)</sup>	56,80	17,08	39,71	0,0055
Čas denného spánku počas 25 % najsymptomatickejších dní (v	-46,48	-17,87	-28,61	0,0050



<b>minútach)<sup>(3),(4)</sup></b>				
<b>Zlepšenie nočného aj denného spánku o <math>\geq</math> 45 minút (%)<sup>(5)</sup></b>	31,6	8,8	22,8	0,0177
<b>Načasovanie spánku (v minútach)<sup>(1),(3)</sup></b>	35,00	14,48	20,52	0,0123
<b>Štúdia RESET</b>				
<b>Nočný spánok počas 25 % najsymptomatickejších nocí (v minútach)<sup>(3)</sup></b>	-6,74	-73,74	67,00	0,0233
<b>Čas denného spánku počas 25 % najsymptomatickejších dní (v minútach)<sup>(3),(4)</sup></b>	-9,31	49,95	-59,25	0,0266
<b>Načasovanie spánku (v minútach)<sup>(1),(3)</sup></b>	19,99	-16,05	36,04	0,0108

<sup>(1)</sup> vyšší počet udáva zlepšenie

<sup>(2)</sup> analýza citlivosti

<sup>(3)</sup> hodnota p bola založená na analýze kovariančného modelu, jednotky sú priemer LS v minútach

<sup>(4)</sup> nižší počet udáva zlepšenie

<sup>(5)</sup> analýza post-hoc

#### Reakcia na základe meraní globálneho klinického fungovania

U pacientov liečených tasimelteonom sa pozorovalo celkové zlepšenie globálneho klinického fungovania (CGI-C = 2,6) v porovnaní s pacientmi liečenými placebom, u ktorých sa neprejavilo žiadne zlepšenie (CGI-C = 3,4), v porovnaní so závažnosťou poruchy non-24 vo východiskovom bode (priemerný rozdiel LS = -0,8; p=0,0093) (Tabuľka 4). V štúdiu SET sa hodnotila účinnosť tasimelteonu pri zlepšení globálneho klinického fungovania. Globálny klinický dojem zmeny (CGI-C) odzrkadľuje celkové sociálne, pracovné a zdravotné fungovanie pacienta a hodnotí sa na 7-bodovej stupnici so stredom *žiadna zmena (4)*, ktorú skúšajúci použili na hodnotenie zlepšenia symptómov globálneho fungovania pacientov v porovnaní s východiskovým bodom. Hodnotenie bolo nasledovné: 1 = *veľmi veľké zlepšenie*; 2 = *veľké zlepšenie*; 3 = *minimálne zlepšenie*; 4 = *žiadna zmena*; 5 = *minimálne zhoršenie*; 6 = *veľké zhoršenie*; alebo 7 = *veľmi veľké zhoršenie*.

**Tabuľka 4: Globálne klinické fungovanie pacientov s poruchou non-24**

	<b>Tasimelton 20 mg</b>	<b>Placebo</b>	<b>hodnota p</b>
<b>CGI-C (priemerná hodnota LS)</b>	2,6	3,4	0,0093

Informácie o bezpečnosti sú uvedené v časti 4.8.

#### Pediatrická populácia

Európska agentúra pre lieky udelila odklad z povinnosti predložiť výsledky štúdií pre liek HETLIOZ v jednej alebo vo viacerých podskupinách pediatrickej populácie, ktorá je úplne nevidiaca a má poruchu non-24. Informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2.

## **5.2. Farmakokinetické vlastnosti**

Farmakokinetika tasimelteonu je lineárna pri dávkach v rozsahu od 3 do 300 mg (0,15- až 15-násobok odporúčanej dennej dávky). Farmakokinetika tasimelteonu a jeho metabolitov sa pri opakovanom dennom dávkovaní nezmenila.

## Absorpcia

Maximálna koncentrácia ( $T_{max}$ ) tasimelteonu sa pozorovala približne 0,5 hodiny po perorálnom podaní nalačno. Priemerná absolútna biologická dostupnosť tasimelteonu po perorálnom podaní je 38 %.

Pri podaní spolu s jedlom s vysokým obsahom tuku bola  $C_{max}$  tasimelteonu o 44 % nižšia ako pri podaní nalačno a priemerný čas  $T_{max}$  bol oneskorený približne o 1,75 hodiny. Tasimelton sa preto nemá užívať s jedlom. Ak pacienti skonzumujú jedlo s vysokým obsahom tuku, pred užitím tasimelteonu sa odporúča počkať aspoň 2 hodiny.

## Distribúcia

Zjavný distribučný objem tasimelteonu v rovnovážnom stave po perorálnom podaní u mladých zdravých subjektov je približne 59 - 126 l. Pri terapeutických koncentráciách sa asi 88,6 – 90,1 % tasimelteonu viaže na proteíny.

## Biotransformácia

Tasimelton sa extenzívne metabolizuje. Metabolizmus tasimelteonu sa skladá najmä z oxidácie na viacerých miestach a oxidatívnej dealkylácie, čo vedie k otvoreniu dihydrofuránového prstenca a potom nasleduje ďalšia oxidácia, pričom vznikne kyselina karboxylová. CYP1A2 (35,4%) a CYP3A4 (24,3%) sú enzýmy, o ktorých je známe, že sa podieľajú na metabolizme tasimelteonu. CYP2C9 (18,8 %) a CYP2C19 (15,1 %) tiež prispievajú k metabolizovaniu tasimelteonu. Klírens tasimelteonu sa nezdá byť ovplyvnený polymorfizmom v týchto enzýmoch.

Hlavnou metabolickou dráhou fázy 2 je fenolová glukuronidácia.

Hlavné metabolity mali 13-násobnú alebo menšiu aktivitu na melatonínových receptoroch ako tasimelton.

## Eliminácia

Po perorálnom podaní tasimelteonu označeného rádioaktívnou látkou sa 80 % celkovej rádioaktivity vylúčilo v moči a približne 4 % v stolici, čo vedie k priemernej obnove 84 %. Menej ako 1 % dávky sa vylúčilo v moči ako materská zlučenina.

Pozorovaný priemerný polčas eliminácie tasimelteonu je  $1,3 \pm 0,4$  hodiny. Priemerný terminálny polčas eliminácie  $\pm$  štandardná odchýlka hlavných metabolitov je v rozsahu od  $1,3 \pm 0,5$  do  $3,7 \pm 2,2$ .

Opakované podávanie tasimelteonu raz denne nevedie k zmenám vo farmakokinetických parametroch alebo k významnej akumulácii tasimelteonu.

## Špeciálne populácie

### *Staršie osoby*

U starších osôb sa expozícia tasimelteonu zvýšila približne dvojnásobne v porovnaní s mladšími dospelými. Vzhľadom na celkovú variabilitu tasimelteonu medzi subjektmi toto zvýšenie nie je klinicky významné a úprava dávkovania nie je potrebná.

### *Pohlavie*

Priemerná celková expozícia tasimelteonu bola približne 1,6-násobne vyššia u žien ako u mužov. Vzhľadom na celkovú variabilitu tasimelteonu medzi subjektmi toto zvýšenie nie je klinicky významné a úprava dávkovania nie je potrebná.

### *Rasa*

Rasa neovplyvňuje zjavný klírens tasimelteonu.

### *Porucha funkcie pečene*

Farmakokinetický profil tasimelteonu v dávke 20 mg sa porovnával u 8 subjektov s miernou poruchou funkcie pečene (skóre podľa Childa-Pugha  $\geq 5$  a  $\leq 6$  bodov), u 8 subjektov so stredne závažnou poruchou funkcie pečene (skóre podľa Childa-Pugha  $\geq 7$  a  $\leq 9$  bodov) a u 13 zdravých priradených kontrolných subjektov. Expozícia tasimelteonu u subjektov so stredne závažnou poruchou funkcie pečene bola zvýšená menej ako dvojnásobne. U pacientov s miernou alebo stredne závažnou poruchou funkcie pečene preto nie je potrebná úprava dávkovania. Tasimelton sa neskúmal u pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene (trieda C podľa Childa-Pugha); pri predpisovaní lieku HETLIOZ pacientom so závažnou poruchou funkcie pečene sa preto odporúča obozretnosť.

### *Porucha funkcie obličiek*

Farmakokinetický profil tasimelteonu v dávke 20 mg sa porovnával u 8 subjektov so závažnou poruchou funkcie obličiek (odhadnutá rýchlosť glomerulárnej filtrácie [eGFR]  $\leq 29$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), u 8 subjektov s ochorením obličiek v terminálnom štádiu (ESRD) (GFR  $< 15$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) vyžadujúcom hemodialýzu a u 16 zdravých priradených kontrolných subjektov. Medzi CL/F tasimelteonu a funkciou obličiek sa nepozoroval zjavný vzťah na základe odhadnutého klírensu kreatinínu alebo eGFR. Subjekty so závažnou poruchou funkcie obličiek mali o 30 % nižší klírens CL/F ako priradené kontrolné subjekty; keď sa však vezme do úvahy variabilita, rozdiel nie je významný. U pacientov s poruchou funkcie obličiek nie je potrebná úprava dávkovania.

### *Fajčiari (fajčenie je stredne silný induktor enzýmu CYP1A2)*

Expozícia tasimelteonu u fajčiarov sa v porovnaní s nefajčiarmi znížila približne o 40 % (pozri časť 4.5). Pacient má byť poučený, že pri užívaní tasimelteonu má prestať fajčiť alebo zredukovať fajčenie.

## **5.3. Predklinické údaje o bezpečnosti**

Predklinické údaje získané na základe obvyklých farmakologických štúdií bezpečnosti, toxicity po opakovanom podávaní, genotoxicity, karcinogénneho potenciálu, reprodukčnej toxicity a vývinu neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí.

Účinky v predklinických štúdiách sa pozorovali iba pri expozíciách považovaných za dostatočne vyššie, ako je maximálna expozícia u ľudí, čo poukazuje na malý význam týchto zistení pre klinické použitie.

### Reprodukčná toxikológia

U gravidných potkanov, ktorým bol podávaný tasimelton počas obdobia organogenézy, sa nepozorovali žiadne účinky na embryofetálny vývin. U gravidných králikov, ktorým bol podávaný tasimelton počas obdobia organogenézy, sa pozorovala embryoletalita a embryofetálna toxicita (znížená telesná hmotnosť plodu a oneskorená osifikácia) pri najvyššej testovanej dávke (200 mg/kg/deň).

Perorálne podávanie tasimelteonu potkanom počas organogenézy a laktácie viedlo k pretrvávajúcemu znižovaniu telesnej hmotnosti, oneskoreniu sexuálneho dozrievania a fyzického vývinu, neurobehaviorálnej poruche u potomstva pri najvyššej testovanej dávke a k zníženej telesnej hmotnosti u potomstva pri strednej testovanej dávke. Dávka, pri ktorej sa neprejavuje žiadny účinok (50 mg/kg/deň) je približne 25-násobne vyššia ako RHD na základe mg/m<sup>2</sup>.

### Karcinogenéza

U myší sa nezistili žiadne dôkazy karcinogénneho potenciálu; najvyššia testovaná dávka je približne 75-násobne vyššia ako RHD 20 mg/deň na základe mg/m<sup>2</sup>. U potkanov sa pozoroval zvýšený výskyt nádorov pečene: u samcov (adenóm a karcinóm) a samíc (adenóm) v dávke 100 a 250 mg/kg/deň; výskyt nádorov maternice (endometriálny adenokarcinóm) a maternice a krčku maternice (karcinóm skvamóznych buniek) bol zvýšený pri dávke 250 mg/kg/deň. Pri najnižšej testovanej dávke u potkanov, ktorá je približne 10-násobne vyššia ako odporúčaná dávka pre človeka na základe mg/m<sup>2</sup>, sa nepozoroval zvýšený výskyt nádorov.

## **6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE**

### **6.1. Zoznam pomocných látok**

#### Jadro tvrdej kapsuly

Bezvodá laktóza,  
mikrokryštalická celulóza,  
sodná soľ kroskaramelózy,  
koloidný bezvodý oxid kremičitý,  
stearát horečnatý.

#### Obal tvrdej kapsuly

Želatína,  
oxid titaničitý,  
farbivo Brilliant Blue FCF,  
erytrozín,  
oranžová žlt' S (E110).

#### Biela tlačiarenská farba

Šelak,  
propylénglykol,  
hydroxid sodný,  
povidón,  
oxid titaničitý.

### **6.2. Inkompatibility**

Neaplikovateľné.

### **6.3. Čas použiteľnosti**

3 roky

Po prvom otvorení fľašky: 30 dní

### **6.4. Špeciálne upozornenia na uchovávanie**

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne teplotné podmienky na uchovávanie.

Uchovávajúte v pôvodnom obale. Fľašku uchovávajúte pevne uzavretú na ochranu pred vlhkosťou a svetlom.

### **6.5. Druh obalu a obsah balenia**

Fľaška z polyetylénu s vysokou hustotou (HDPE) obsahujúca 30 tvrdých kapsúl s polypropylénovým detským bezpečnostným uzáverom a indukčným tesnením z polypropylénového kaučuku. Každá fľaška obsahuje tiež 1,5-g nádobu so silikátovým gélom, ktorá slúži ako vysúšadlo a polyesterovú výplň.  
Veľkosť balenia: 30 tvrdých kapsúl.

### **6.6. Špeciálne opatrenia na likvidáciu**

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

## **7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

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

## **8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO**

EU/1/15/1008/001

## **9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE**

Dátum prvej registrácie: 3. júla 2015  
Dátum posledného predĺženia registrácie: 3. júla 2020

## **10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky  
<http://www.ema.europa.eu>.

## **PRÍLOHA II**

- A. VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOLENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

## **A. VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**

### Názov a adresa výrobcu zodpovedného za uvoľnenie šarže

Hälsa Pharma GmbH  
Hafenweg 18-20  
48155 Münster  
Nemecko

## **B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA**

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

## **C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**

Požiadavky na predloženie PSUR tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

## **D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

- Plán riadenia rizík (RMP)

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a v rámci všetkých ďalších aktualizácií plánu riadenia rizík.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

**PRÍLOHA III**

**OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA**



## **A. OZNAČENIE OBALU**

**ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**

**ŠKATULEA PRE FLAŠKU OBSAHUJÚCU 30 TVRDÝCH KAPSÚL**

**1. NÁZOV LIEKU**

HETLIOZ 20 mg tvrdé kapsuly  
tasimelton

**2. LIEČIVO**

Každá tvrdá kapsula obsahuje 20 mg tasimeltonu.

**3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK**

Obsahuje laktózu a oranžovú žlt' S (E110).  
Ďalšie informácie sú uvedené v písomnej informácii pre používateľa.

**4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH**

Tvrdá kapsula

30 tvrdých kapsúl

**5. SPÔSOB A CESTA PODANIA**

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.  
Perorálne použitie.

**6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ**

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

**7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ**

Neprehl'tajte vysúšadlo.

**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

Použite do 30 dní po prvom otvorení.

Dátum otvorenia:

**9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**

Uchovávajúce v pôvodnom obale. Fľašku uchovávajúce pevne uzavretú na ochranu pred vlhkosťou a svetlom.

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI**

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

**12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO**

EU/1/15/1008/001

**13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Č. šarže

**14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**

**15. POKYNY NA POUŽITIE**

**16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

HETLIOZ  
20 mg

**17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD**

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

**18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM**

PC  
SN  
NN

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VNÚTORNOM OBALE**

**OZNAČENIE PRE FEAŠKU OBSAHUJÚCU 30 TVRDÝCH KAPSÚL**

**1. NÁZOV LIEKU**

HETLIOZ 20 mg tvrdé kapsuly  
tasimelton

**2. LIEČIVO**

Každá tvrdá kapsula obsahuje 20 mg tasimeltonu.

**3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK**

Obsahuje laktózu a oranžovú žlt' S (E110).  
Ďalšie informácie sú uvedené v písomnej informácii pre používateľa.

**4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH**

Tvrdá kapsula

30 tvrdých kapsúl

**5. SPÔSOB A CESTA PODANIA**

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.  
Perorálne použitie.

**6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĀDU  
A DOSAHU DETÍ**

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

**7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ**

**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**

Uchovávajúce v pôvodnom obale. Fľašku uchovávajúce pevne uzavretú na ochranu pred vlhkosťou a svetlom.

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

**12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO**

EU/1/15/1008/001

**13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Č. šarže

**14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**

**15. POKYNY NA POUŽITIE**

**16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

HETLIOZ  
20 mg

**17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD**

**18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM**

## **B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA**

## Písomná informácia pre používateľa

### HETLIOZ 20 mg tvrdé kapsuly tasimelton

**Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete užívať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.**

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké príznaky ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii pre používateľa. Pozri časť 4.

**V tejto písomnej informácii pre používateľa sa dozviete:**

1. Čo je HETLIOZ a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete HETLIOZ
3. Ako užívať HETLIOZ
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať HETLIOZ
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

#### **1. Čo je HETLIOZ a na čo sa používa**

HETLIOZ obsahuje liečivo tasimelton. Tento typ lieku sa nazýva „melatonínový agonista“ a účinkuje ako regulátor denných telesných rytmov.

Používa sa na liečbu poruchy 24-hodinového rytmu spánku a bdenia (non-24) u dospelých, ktorí sú úplne nevidiaci.

##### **Ako HETLIOZ účinkuje**

Zmena v hladine svetla medzi dňom a nocou u vidiacich ľudí pomáha synchronizovať vnútorné telesné rytmy vrátane pocitu ospalosti v noci a aktivity počas dňa. Telo riadi tieto rytmy mnohými spôsobmi vrátane zvýšenia a zníženia produkcie hormónu melatonínu.

Pacienti s poruchou non-24, ktorí sú úplne nevidiaci, svetlo nevidia, takže ich telesné rytmy nie sú zladené s 24-hodinovým dňom, čo vedie k pocitu ospalosti počas dňa a neschopnosti spať v noci. Liečivo lieku HETLIOZ, tasimelton, účinkuje ako časomerač telesných rytmov a môže ich každý deň znova nastaviť. Výsledkom je zladenie telesných rytmov so zvyčajným 24-hodinovým cyklom deň/noc a zlepšenie spánkového vzorca. Vzhľadom na individuálne rozdiely v telesných rytmoch každého človeka by mohlo trvať niekoľko týždňov alebo až 3 mesiace, kým sa symptómy zlepšia.

#### **2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete HETLIOZ**

##### **Neužívajte HETLIOZ**

- ak ste alergický na tasimelton alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6).

##### **Upozornenia a opatrenia**

Po užití lieku HETLIOZ sa pripravte na spánok a vykonávajte len činnosti, ktoré za normálnych okolností vykonávate pred spaním.

### **Deti a dospelí**

Nepodávajte HETLIOZ deťom mladším ako 18 rokov, pretože HETLIOZ nebol testovaný u osôb mladších ako 18 rokov a účinky lieku v tejto vekovej skupine nie sú známe.

### **Iné lieky a HETLIOZ**

Ak teraz užívate, alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi. Patria k nim:

- lieky, o ktorých je známe, že znižujú aktivitu enzýmu, ktorý sa nazýva CYP1A2. Príkladom je fluvoxamín, ktorý sa používa na liečbu depresie a obsedantno-kompulzívnej poruchy (OCD),
- lieky, o ktorých je známe, že znižujú aktivitu enzýmu, ktorý sa nazýva CYP3A4. Príkladom je ketokonazol, ktorý sa používa na liečbu plesňových infekcií,
- lieky, o ktorých je známe, že zvyšujú aktivitu enzýmu, ktorý sa nazýva CYP3A4. Príkladom je rifampicín, ktorý sa používa na liečbu tuberkulózy (TBC),
- lieky, o ktorých je známe, že znižujú aktivitu enzýmu, ktorý sa nazýva CYP2C19. Príkladom je omeprazol, ktorý sa používa na liečbu pálenia záhy a chorobu gastroezofágového refluxu (GERD),
- lieky, ktoré sa nazývajú beta-blokátory, ktoré sa používajú na liečbu vysokého krvného tlaku a iných problémov so srdcom. Patrí k nim tiež atenolol, metoprolol a propranolol.

Ak sa vás niečo z vyššie uvedeného týka (alebo ak si nie ste ničím istý), poraďte sa so svojim lekárom alebo lekárnikom predtým, ako začnete užívať HETLIOZ.

### **Tehotenstvo a dojčenie**

Ak ste tehotná alebo dojčíte, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť, poraďte sa so svojim lekárom alebo lekárnikom predtým, ako začnete užívať tento liek. Ako preventívne opatrenie je vhodnejšie vyhnúť sa užívaniu tasimelteonu počas tehotenstva. Ak otehotníte počas užívania lieku HETLIOZ, ihneď to povedzte vášmu lekárovi, pretože počas tehotenstva alebo dojčenia sa neodporúča užívať HETLIOZ.

### **HETLIOZ obsahuje laktózu**

Ak vám lekár povedal, že neznášate niektoré cukry, kontaktujte svojho lekára predtým, ako začnete užívať tento liek.

### **HETLIOZ obsahuje oranžovú žlt' S (E110)**

Ak máte alergiu na oranžovú žlt' S (E110), povedzte to vášmu lekárovi. HETLIOZ obsahuje oranžovú žlt' S (E110), ktorá môže spôsobiť alergickú reakciu.

### **HETLIOZ obsahuje sodík**

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej kapsule, t. j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

## **3. Ako užívať HETLIOZ**

Vždy užívajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár alebo lekárnik. Ak si nie ste ničím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika.

### **Aké množstvo lieku užiť**

Odporúčaná dávka je jedna kapsula každý večer hodinu pred spaním. Snažte sa užívať liek každý večer v rovnakom čase. Vzhľadom na individuálne rozdiely v telesných rytmoch každého človeka môže trvať týždeň alebo mesiace, kým si všimnete zlepšenie symptómov. Lekár vás preto možno požiada, aby ste HETLIOZ užívali až 3 mesiace a potom skontroluje, či liek u vás účinkuje.

### **Užívanie lieku HETLIOZ**

- Liek užívajte ústami.
- Prehltnite celú kapsulu.



- Najlepšie je užívať HETLIOZ nalačno, keďže jedlo môže znížiť množstvo lieku, ktoré sa absorbuje v tele. Ak v čase, keď za normálnych okolností užívate liek, skonzumujete jedlo s vysokým obsahom tuku, pred užitím lieku HETLIOZ je najlepšie počkať 2 hodiny.
- Aby ste fľašku otvorili, zatlačte uzáver nadol a otočte proti smeru hodinových ručičiek.

#### **Ak užijete viac lieku HETLIOZ, ako máte**

Ak náhodne užijete viac lieku HETLIOZ ako vám lekár odporučil, ihneď vyhľadajte vášho lekára alebo najbližšiu nemocnicu. Vezmite si fľašku so sebou, aby ste mohli ukázať, aké množstvo ste užili.

#### **Ak zabudnete užiť HETLIOZ**

- Vynechajte zabudnutú dávku. Užite nasledujúcu dávku na ďalší deň vo zvyčajnom čase. Neužívajte dvojnásobnú dávku.

#### **Ak prestanete užívať HETLIOZ**

Neprestaňte užívať HETLIOZ bez toho, aby ste sa poradili so svojim lekárom.

- Ak sa HETLIOZ neužíva každý večer, telesný rytmus sa opäť odchýli od zvyčajného 24-hodinového cyklu deň/noc. To znamená, že symptómy sa vrátia.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára alebo lekárnika.

## **4. Možné vedľajšie účinky**

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavujú u každého. Pri použití tohto lieku sa môžu vyskytnúť nasledujúce vedľajšie účinky.

**Veľmi časté:** môžu postihnúť viac ako 1 osobu z 10

- bolesť hlavy.

**Časté:** môžu postihnúť až 1 osobu z 10

- zmena spánkového vzorca,
- problémy so spánkom,
- závraty,
- sucho v ústach,
- únava,
- zažívacie ťažkosti,
- pocit žalúdočnej nevoľnosti,
- krvné testy, ktoré preukazujú zmeny v spôsobe, akým pečeň pracuje (alanínaminotransferáza),
- nezvyčajné sny,
- spavosť.

**Menej časté:** môžu postihnúť až 1 osobu zo 100

- abnormálna chuť alebo zmena chuti,
- krvné testy, ktoré preukazujú zmeny v spôsobe, akým pečeň pracuje (aspartátaminotransferáza a gama-glutamyltransferáza),
- zvýšené močenie počas dňa,
- nočné mory,
- zvonenie v ušiach,
- hmlistý pocit v hlave.

#### **Hlásenie vedľajších účinkov**

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii pre používateľa.

Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

## 5. Ako uchovávať HETLIOZ

- Tento liek uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.
- Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na fľaške a škatuli po EXP. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.
- Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne teplotné podmienky na uchovávanie.
- Uchovávajte v pôvodnom obale. Fľašku uchovávajte pevne uzavretú na ochranu pred vlhkosťou a svetlom.
- Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

## 6. Obsah balenia a ďalšie informácie

### Čo HETLIOZ obsahuje

- Liečivo je tasimelteon. Každá tvrdá kapsula obsahuje 20 mg tasimelteonu.
- Ďalšie zložky sú bezvodá laktóza, mikrokryštalická celulóza, sodná soľ kroskarmelózy, koloidný oxid kremičitý bezvodý a stearát horečnatý.
- Obal tvrdej kapsuly sa skladá zo želatíny, oxidu titaničitého, farbiva Brilliant Blue FCF, erytrozínu a oranžovej žlte S (E 110).
- Biela tlačiarenská farba obsahuje šelak, propylénglykol, hydroxid sodný, povidón a oxid titaničitý.

### Ako vyzerá HETLIOZ a obsah balenia

HETLIOZ tvrdé kapsuly sú nepriehľadné, tmavomodré, s vytlačeným bielym nápisom „VANDA 20 mg“. Každá fľaška má detský bezpečnostný uzáver a obsahuje 30 tvrdých kapsúl.

### Držiteľ rozhodnutia o registrácii

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

### Výrobca

Hälsa Pharma GmbH  
Hafenweg 18-20  
48155 Münster  
Nemecko

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

### 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

**Táto písomná informácia pre používateľa bola naposledy aktualizovaná v**

**Ďalšie zdroje informácií**

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky  
<http://www.ema.europa.eu>.