

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

HETLIOZ 20 mg trde kapsule

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena trda kapsula vsebuje 20 mg tasimelteona.

Pomožne snovi z znanim učinkom: ena trda kapsula vsebuje 183,25 mg laktoze (brezvodne) in 0,03 mg barvila oranžno rumeno S (E110).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

trda kapsula

Neprosojna temnomodra trda kapsula (mere 19,4 mm x 6,9 mm) z belo oznako „VANDA 20 mg“.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1. Terapevtske indikacije

Zdravilo HETLIOZ je indicirano za zdravljenje motnje ciklusa spanja in budnosti, ki ni usklajen s 24-urnim ciklusom dneva (ne-24-urni ciklus), pri popolnoma slepih odraslih.

4.2. Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Odmerek in časovni raspored odmerjanja

Priporočeni odmerek je 20 mg (1 kapsula) tasimelteona na dan, ki se vzame eno uro pred spanjem, vsak večer ob istem času.

Zdravilo HETLIOZ je namenjeno za dolgotrajno uporabo.

Starejši

Pri osebah, starejših od 65 let, odmerka ni treba prilagajati (glejte poglavje 5.2).

Okvara ledvic

Pri bolnikih z okvaro ledvic odmerka ni treba prilagajati (glejte poglavje 5.2).

Okvara jeter

Pri bolnikih z blago ali zmerno okvaro jeter odmerka ni treba prilagajati (glejte poglavje 5.2). Tasimelteona niso proučevali pri bolnikih s hudo okvaro jeter (stadij C po Child-Pughu), zato je pri predpisovanju tasimelteona bolnikom s hudo okvaro jeter priporočena previdnost.

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost tasimelteona pri otrocih in mladostnikih, starih od 0 do 18 let, nista bili dokazani. Podatkov ni na voljo.

Način uporabe

Peroralna uporaba. Trde kapsule je treba pogoltniti cele. Izogibati se je treba lomljenju kapsule, saj ima prašek neprijeten okus.

Tasimelton je treba jemati brez hrane; če bolniki zaužijejo obrok z visoko vsebnostjo maščob, je priporočljivo, da počakajo vsaj dve uri, preden vzamejo tasimelton (glejte poglavje 5.2).

4.3. Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

4.4. Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Ko bolniki vzamejo tasimelton, morajo svoje dejavnosti omejiti na pripravo na spanje.

Previdnost je potrebna, kadar se tasimelton uporablja v kombinaciji s fluvoksaminom ali drugimi močnimi zaviralci CYP1A2, zlasti tistimi, ki zavirajo tudi druge encime, ki sodelujejo pri očistku tasimelteona, saj obstaja možnost za veliko povečanje izpostavljenosti tasimeltonu in večje tveganje za neželene učinke (glejte poglavje 4.5).

Previdnost je potrebna, kadar se tasimelton uporablja v kombinaciji z rifampinom ali drugimi induktorji CYP3A4, saj obstaja možnost za veliko zmanjšanje izpostavljenosti tasimeltonu in manjšo učinkovitost (glejte poglavje 4.5).

Bolnikom je treba naročiti, naj zdravljenje s tasimeltonom začnejo ne glede na fazo cirkadianega ritma. Zdravniki morajo tri mesece po začetku zdravljenja oceniti odziv bolnika na tasimelton, tako da prek pogovora z bolnikom ocenijo njegovo splošno delovanje, pri čemer se morajo osredotočiti predvsem na težave, povezane s ciklusom spanja in budnosti.

Pomožne snovi

Trde kapsule zdravila HETLIOZ vsebujejo laktozo. Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, odsotnostjo encima laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila.

Trde kapsule zdravila HETLIOZ vsebujejo azobarvilo oranžno rumeno S (E110), ki lahko povzroči alergijske reakcije.

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na trdo kapsulo, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

4.5. Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Možnost vpliva drugih zdravil na tasimelton

CYP1A2 in CYP3A4 sta encima, ki dokazano sodelujeta pri presnovi tasimelteona, medtem ko imata CYP2C9/C19 manjšo vlogo. Ugotovljeno je bilo, da zdravila, ki zavirajo CYP1A2 in CYP3A4, spremenijo presnovo tasimelteona *in vivo*.

Močni zaviralci CYP1A2 (npr. fluvoksamin, ciprofloksacin in enoksacin)

Pri uporabi tasimelteona v kombinaciji s fluvoksaminom ali drugimi močnimi zaviralci CYP1A2, kot sta ciprofloksacin in enoksacin, je potrebna previdnost, saj obstaja možnost za veliko povečanje izpostavljenosti tasimeltonu in večje tveganje za neželene učinke: $AUC_{0-\infty}$ in C_{maks} tasimelteona sta se pri sočasni uporabi

50 mg fluvoksamina (po šestih dneh uporabe 50 mg fluvoksamina na dan) povišali za sedemkrat oziroma dvakrat. To je še pomembnejše pri močnih zaviralcih CYP1A2, ki zavirajo tudi druge encime, ki sodelujejo pri očistku tasimelteona (npr. fluvoksamin in ciprofloksacin).

Močni zaviralci CYP3A4 (npr. ketokonazol)

Pri sočasni uporabi 400 mg ketokonazola (po petih dneh uporabe 400 mg ketokonazola na dan) se je izpostavljenost tasimelteonu povečala za približno 50 %. Klinični pomen zgolj tega dejavnika ni znan, vendar je pri povečani izpostavitvi potrebna previdnost in priporočeno je spremljanje bolnika.

Močni zaviralci CYP3A4 (npr. rifampin)

Uporabi tasimelteona v kombinaciji z rifampinom ali drugimi induktorji CYP3A4 se je treba izogibati, saj obstaja možnost za veliko zmanjšanje izpostavljenosti tasimelteonu in posledično manjšo učinkovitost: pri sočasni uporabi 600 mg rifampina (po 11 dneh uporabe 600 mg rifampina na dan) se je izpostavljenost tasimelteonu zmanjšala za približno 90 %.

Kajenje (srednje močen induktor CYP1A2)

Izpostavljenost tasimelteonu se je pri kadilcih zmanjšala za približno 40 % v primerjavi z nekadilci (glejte poglavje 5.2). Bolniku je treba svetovati, naj med jemanjem tasimelteona opusti ali zmanjša kajenje.

Antagonisti adrenergičnih receptorjev beta

Pri bolnikih, ki sočasno uporabljajo antagoniste adrenergičnih receptorjev beta, je lahko zmanjšana učinkovitost tasimelteona. Priporočljivo je spremljati učinkovitost. Če učinkovitost pri bolniku, ki prejema terapijo z antagonistom adrenergičnih receptorjev beta, ni dosežena, lahko zdravnik pretehta, ali je treba zdravilo zamenjati z drugim zdravilom, ki ne vsebuje antagonista adrenergičnih receptorjev beta, ali pa prekiniti uporabo zdravila Hetlioz.

Možen vpliv alkohola na tasimelton

V študiji, v kateri je sodelovalo 28 zdravih prostovoljcev, so sočasno z 20-miligramskim odmerkom tasimelteona uporabili tudi enkratni odmerek etanola (0,6 g/kg pri ženskah in 0,7 g/kg pri moških). Pri določenih merilih za preverjanje psihomotoričnih sposobnosti (vinjenost, pijanost, budnost/dremavost, preskus ravnotežja na plošči) so opazili večje učinke pri uporabi tasimelteona v kombinaciji z etanolom kot pri uporabi samo etanola, vendar ti niso bili ocenjeni kot pomembni.

4.6. Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Podatkov o uporabi tasimelteona pri nosečnicah ni oziroma so omejeni. V študijah na živalih so pri uporabi odmerkov tasimelteona, večjih od klinično priporočenih, v obdobju brejosti opazili toksičnost za razvoj (embriofetalno smrt, nevrološke vedenjske motnje ter upočasnjeno rast in razvoj mladičev). Iz previdnostnih razlogov se je med nosečnostjo uporabi tasimelteona bolje izogibati.

Dojenje

Ni znano, ali se tasimelton/presnovki izločajo v materino mleko. Tveganja za dojenega otroka ne moremo izključiti. Odločiti se je treba med prenehanjem dojenja in prenehanjem/prekinitvijo zdravljenja s tasimeltonom, pri čemer je treba pretehtati prednosti dojenja za otroka in prednosti zdravljenja za mater.

Plodnost

Podatkov o učinkih tasimelteona na plodnost pri človeku ni. Študije o vplivu na sposobnost razmnoževanja in razvoja so pokazale, da so se pri podganah, zdravljenih z velikimi odmerki tasimelteona, podaljšali estrusni ciklusi, niso pa pokazale vpliva na uspešnost parjenja ali plodnost samcev in samo zanemarljiv vpliv na plodnost samic.

4.7. Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Tasimelton lahko povzroči somnolenco, zato ima lahko vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Ko bolniki vzamejo tasimelton, morajo svoje dejavnosti omejiti na pripravo na spanje in ne smejo upravljati strojev, saj lahko tasimelton zmanjša zmožnost opravljanja dejavnosti, ki zahtevajo popolno umsko pozornost.

4.8. Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila zdravila

Najpogostejši neželeni učinki (> 3 %) med kliničnimi preskušanji so bili glavobol (10,4 %), somnolenca (8,6 %), navzea (4,0 %) in omotica (3,1 %). Neželeni učinki, o katerih so najpogosteje poročali, so bili večinoma blagi do zmerni in prehodne narave.

Neželeni učinki, zaradi katerih je bilo treba prekiniti zdravljenje, so se pojavili pri 2,3 % bolnikov, zdravljenih s tasimeltonom. Najpogostejši neželeni učinki, zaradi katerih je bilo treba prekiniti zdravljenje, so bili: somnolenca (0,23 %), nočne more (0,23 %) in glavobol (0,17 %).

Preglednica z neželenimi učinki

V nadaljevanju so navedeni neželeni učinki, o katerih so poročali pri odraslih bolnikih, zdravljenih s tasimeltonom, iz preskušanj, v katerih je sodelovalo 1772 bolnikov, ki so prejeli tasimelton. Uporabljeni so naslednji izrazi in pogostosti, ki so razvrščeni glede na organske sisteme po MedDRA: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1000$), zelo redki ($< 1/10.000$). V razvrstitvah pogostosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Preglednica 1: Povzetek neželenih učinkov zdravila

Organski sistem	Zelo pogosti	Pogosti	Občasni
Psihiatrične motnje		motnje spanja, nespečnost, nenormalne sanje	nočne more
Bolezni živčevja	glavobol	somnolenca, omotica	disgevizija
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta			tinitus
Bolezni prebavil		dispepsija, navzea, suha usta	
Bolezni sečil			polakisurija
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije		utrujenost	meglen občutek v glavi
Preiskave		zvišana raven alanin-aminotransferaze	zvišana raven aspartat-aminotransferaze, zvišana raven gama-glutamilttransferaze

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva,

da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9. Preveliko odmerjanje

Klinične izkušnje z učinki prevelikega odmerjanja tasimelteona so omejene.

Tako kot pri vsakem zdravljenju prevelikega odmerjanja je treba uporabiti splošne simptomatske in podporne ukrepe skupaj z izpiranjem želodca, če je to potrebno. Po potrebi je treba dovajati intravenske tekočine. Spremljati je treba dihanje, srčni utrip, krvni tlak in ostale ustrezne vitalne znake ter uporabiti splošne podporne ukrepe.

Hemodializa je učinkovito odstranila tasimelton in večino njegovih presnovkov pri bolnikih z okvaro ledvic, vendar ni znano, ali bi učinkovito zmanjšala izpostavljenost ob prevelikem odmerjanju.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1. Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: psiholeptiki, agonisti melatoninskih receptorjev, oznaka ATC: N05CH03

Mehanizem delovanja

Tasimelton je regulator cirkadianega ritma, ki ponovno nastavi glavno biološko uro v suprakiazmalnem jedru (SKJ). Tasimelton deluje kot dvojni agonist melatoninskih receptorjev (Dual Melatonin Receptor Agonist – DMRA) s selektivnim agonističnim učinkom na receptorja MT₁ in MT₂. Ta receptorja domnevno sodelujeta pri uravnavanju cirkadianih ritmov.

Glavna biološka ura uravnava cirkadiane ritme hormonov, med katerimi sta tudi melatonin in kortizol, ter uskladi/sinhronizira fiziološke procese ciklusa spanja in budnosti ter presnovno in kardiovaskularno ravnovesje.

Farmakodinamični učinki

Tasimelton deluje kot dvojni agonist melatoninskih receptorjev MT₁ in MT₂. Tasimelton kaže večjo afiniteto do receptorja MT₂ kot do receptorja MT₁. Količinsko najpomembnejši presnovki tasimelteona imajo manj kot eno desetino vezavne afinitete matične molekule do receptorjev MT₁ in MT₂.

Tasimelton in njegovi količinsko najpomembnejši presnovki nimajo občutnejše afinitete do več kot 160 ostalih farmakološko pomembnih receptorjev. Med njimi so kompleks receptorjev GABA, vezavno mesto za sedativne hipnotike, in receptorji, ki vežejo neuropeptide, citokine, serotonin, noradrenalin, acetilholin in opiate.

Klinična učinkovitost in varnost

Učinkovitost tasimelteona pri zdravljenju motnje ciklusa spanja in budnosti, ki ni usklajen s 24-urnim ciklusom dneva (ne-24-urni ciklus) so dokazali v dveh randomiziranih dvojno slepih s placebom kontroliranih multicentričnih študijah z vzporednimi skupinami (SET in RESET) pri popolnoma slepih bolnikih z ne-24-urnim ciklusom.

V študiji SET so 84 bolnikov z ne-24-urnim ciklusom (mediana starosti 54 let) randomizirali tako, da so do šest mesecev prejeli bodisi 20 mg tasimelteona bodisi placebo eno uro pred spanjem, vsak večer ob istem času.

RESET je bila randomizirana študija o prekinitvi zdravljenja, v kateri je sodelovalo 20 bolnikov z ne-24-urnim ciklusom (mediana starosti 55 let) in ki je bila zasnovana za oceno ohranitve učinkovitosti tasimelteona po 12 tednih. Bolniki so približno 12 tednov jemali 20 mg tasimelteona eno uro pred spanjem, vsak večer ob istem času. Bolnike, pri katerih so se največje koncentracije melatonina (akrofaza melatonina) med uvajalnim obdobjem pojavljale ob približno istem času dneva (v nasprotju s pričakovanim dnevnim zamikom), so randomizirali tako, da so bodisi prejeli placebo bodisi še osem tednov nadaljevali vsakodnevno zdravljenje z 20 mg tasimelteona.

V študijah SET in RESET so ocenjevali utirjenje glavne biološke ure, ki so ga merili glede na ravni 6SMT in kortizola. Obe študiji sta pokazali, da tasimelton lahko utiri glavno biološko uro pri bolnikih z ne-24-urnim ciklusom, študija RESET pa tudi, da je za ohranitev utirjenosti potrebno stalno dnevno odmerjanje tasimelteona.

Utirjenje pri motnji ciklusa spanja in budnosti, ki ni usklajen s 24-urnim ciklusom dneva

V študiji SET je tasimelton po enem mesecu veliko bolje utiril cirkadiane ritme v primerjavi s placebom, kot so izmerili glede na ravni 6SMT in kortizola (20 % v primerjavi z 2,6 % oziroma 17,5 % v primerjavi z 2,6 %). Analize utirjenja v sedmem mesecu pri podskupini bolnikov so pokazale, da se je cirkadiani ritem pri 59 % bolnikov, ki so prejeli tasimelton, utiril do 7. meseca, kar kaže na to, da se nekateri bolniki odzovejo šele po več tednih ali mesecih. Študija RESET je pokazala, da se je v skupini, ki je nadaljevala zdravljenje s tasimeltonom, utirjenost ohranila v primerjavi s skupino, ki je prekinila zdravljenje in ga nadaljevala s placebom (6SMT: 90 % v primerjavi z 20 % in kortizol: 80 % v primerjavi z 20 %).

Klinični odziv pri motnji ciklusa spanja in budnosti, ki ni usklajen s 24-urnim ciklusom dneva

Učinkovitost tasimelteona pri zdravljenju kliničnih simptomov, vključno z izboljšanjem cirkadianega ciklusa spanja in budnosti ter splošnega delovanja po kliničnih merilih, pri bolnikih z ne-24-urnim ciklusom so dokazali v študijah SET in RESET (preglednica 3). V študiji SET so za ocenjevanje kliničnega odziva uporabili lestvico, sestavljeno iz štirih meril, povezanih s trajanjem in časom spanja ponoči in podnevi ter splošnim delovanjem. Za bolnike z odzivom so šteli tisti, pri katerih so zabeležili utirjenje in rezultat ≥ 3 na lestvici, imenovani lestvica za oceno kliničnega odziva bolnikov z ne-24-urnim ciklusom (Non-24 Clinical Response Scale – N24CRS). Sestavni deli lestvice so na voljo v preglednici 2.

Preglednica 2: Lestvica za oceno kliničnega odziva bolnikov z ne-24-urnim ciklusom

Ocena	Prag za potrditev odziva
Spanje ponoči v 25 % noči z najbolj izraženimi simptomi	≥ 45 -minutno podaljšanje povprečnega trajanja spanja ponoči
Spanje podnevi v 25 % dni z najbolj izraženimi simptomi	≥ 45 -minutno skrajšanje povprečnega trajanja spanja podnevi
Čas spanja	≥ 30 -minutno podaljšanje in standardni odklon ≤ 2 uri med dvojno slepo fazo
CGI-C	$\leq 2,0$ od povprečja na 112. dan in 183. dan v primerjavi z izhodiščem

Klinični odziv pri merilih, povezanih s količino in časom spanja in budnosti

V študijah SET in RESET so ocenjevali trajanje in čas spanja ponoči in dremeža podnevi glede na zapise v dnevnikih bolnikov. Med študijo SET so bolniki opažanja v dnevnik zapisovali povprečno 88 dni med presejalnim obdobjem in 133 dni med randomizacijo. Med študijo RESET so bolniki opažanja v dnevnik zapisovali povprečno 57 dni med uvajalnim obdobjem in 59 dni med randomizirano fazo prekinitve zdravljenja.

Glede na to, da se simptomi prebujanja ponoči in zaspanosti podnevi pri bolnikih z ne-24-urnim ciklusom pojavljajo v ciklikih, pri čemer je stopnja izraženosti simptomov odvisna od stanja usklajenosti cirkadianega ritma posameznega bolnika s 24-urnim dnevom (najmanj izraženi so ob popolni usklajenosti, najbolj pa ob 12-urnem zamiku), sta opazovana dogodka za oceno učinkovitosti, skupen čas spanja ponoči in trajanje dremeža podnevi, temeljila na 25 % noči z najmanj spanca ponoči in 25 % dni z največ dremeža podnevi. V študiji SET so pri bolnikih v skupini s tasimelteonom ob izhodišču zabeležili povprečno 195 minut spanja ponoči in 137 minut dremeža podnevi v 25 % noči oziroma dni z najbolj izraženimi simptomi. Ocenjevali so povprečen čas spanja glede na posameznikovo želeno obdobje trdnega spanca v najmanj enem cirkadianem obdobju. Zdravljenje s tasimelteonom je v študijah SET in RESET povzročilo pomembno izboljšanje v primerjavi s placebom pri vseh omenjenih opazovanih dogodkih (glejte preglednico 3).

Preglednica 3: Učinki zdravljenja z 20 mg tasimelteona na klinični odziv pri ne-24-urnem ciklusu

	Tasimelteon 20 mg	Placebo	Razlika v %	p-vrednost
Študija SET				
Klinični odziv (utirjenje + N24CRS \geq 3)⁽¹⁾	9/38 (23,7)	0/34 (0,0)	23,7	0,0028
N24CRS \geq 3⁽²⁾	11/38 (28,9)	1/34 (2,9)	26,0	0,0031
N24CRS \geq 2⁽²⁾	22/38 (57,9)	7/34 (20,6)	37,3	0,0014
Spanje ponoči v 25 % noči z najbolj izraženimi simptomi (v minutah)⁽³⁾	56,80	17,08	39,71	0,0055
Spanje podnevi v 25 % dni z najbolj izraženimi simptomi (v minutah)^{(3),(4)}	-46,48	-17,87	-28,61	0,0050
\geq 45-minutno izboljšanje spanja ponoči in podnevi (%)⁽⁵⁾	31,6	8,8	22,8	0,0177
Čas spanja (v minutah)^{(1),(3)}	35,00	14,48	20,52	0,0123
Študija RESET				
Spanje ponoči v 25 % noči z najbolj izraženimi simptomi (v minutah)⁽³⁾	-6,74	-73,74	67,00	0,0233
Spanje podnevi v 25 % dni z najbolj izraženimi simptomi (v minutah)^{(3),(4)}	-9,31	49,95	-59,25	0,0266
Čas spanja (v minutah)^{(1),(3)}	19,99	-16,05	36,04	0,0108

⁽¹⁾ Višje številke pomenijo izboljšanje

⁽²⁾ Analiza občutljivosti

⁽³⁾ p-vrednost je temeljila na analizi kovariančnega modela, enote so povprečne minute, izračunane z metodo najmanjših kvadratov

⁽⁴⁾ Nižje številke pomenijo izboljšanje

⁽⁵⁾ Naknadna analiza

Odziv pri kliničnih merilih splošnega delovanja

Pri bolnikih, zdravljenih s tasimelteonom, so opazili splošno izboljšanje splošnega delovanja po kliničnih merilih (CGI-C = 2,6) v primerjavi z bolniki, zdravljenimi s placebom, pri katerih niso opazili nobenega izboljšanja (CGI-C = 3,4) glede na resnost ne-24-urnega ciklusa ob izhodišču (povprečna razlika najmanjših kvadratov = -0,8; p = 0,0093) (preglednica 4). Učinkovitost tasimelteona pri izboljšanju splošnega delovanja po kliničnih merilih so ocenili v študiji SET. Splošen klinični vtis o spremembi (Clinical Global Impression of Change – CGI-C) odraža splošno družbeno, poklicno in telesno delovanje bolnika ter se ovrednoti na 7-stopenjski lestvici s srednjo stopnjo *brez spremembe (4)*, ki jo raziskovalci uporabljajo za ocenjevanje izboljšanja simptomov, povezanih s splošnim delovanjem bolnikov, od izhodišča. Izboljšanje so ocenjevali z naslednjimi ocenami: 1 = zelo veliko izboljšanje, 2 = veliko izboljšanje, 3 = majhno izboljšanje, 4 = brez spremembe, 5 = majhno poslabšanje, 6 = veliko poslabšanje in 7 = zelo veliko poslabšanje.

Preglednica 4: Splošno delovanje bolnikov z ne-24-urnim ciklusom po kliničnih merilih

	Tasimelton 20 mg	Placebo	p-vrednost
CGI-C (povprečje najmanjših kvadratov)	2,6	3,4	0,0093

Za informacije o varnosti glejte poglavje 4.8.

Pediatrična populacija

Evropska agencija za zdravila je začasno odložila zahtevo za predložitev rezultatov študij z zdravilom HETLIOZ za eno ali več podskupin popolnoma slepe pediatrične populacije z ne-24-urnim ciklusom. Za informacije o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2.

5.2. Farmakokinetične lastnosti

Farmakokinetika tasimelteona je linearna pri odmerkih od 3 do 300 mg (0,15- do 15-kratnik priporočenega dnevnega odmerka). Farmakokinetika tasimelteona in njegovih presnovkov se pri ponavljajočem se dnevnem odmerjanju ne spremeni.

Absorpcija

Najvišje koncentracije (T_{maks}) tasimelteona so se pojavile približno 0,5 ure po peroralni uporabi na tešče. Povprečna absolutna biološka uporabnost tasimelteona po peroralni uporabi je 38-odstotna.

Po zaužitju tasimelteona skupaj z obrokom z visoko vsebnostjo maščob je bila njegova C_{maks} za 44 % manjša kot po zaužitju na tešče, mediana T_{maks} pa se je podaljšala za približno 1,75 ure. Tasimelton je zato treba jemati brez hrane – če bolniki zaužijejo obrok z visoko vsebnostjo maščob, je priporočljivo, da počakajo vsaj dve uri, preden vzamejo tasimelton.

Porazdelitev

Navidezni volumen porazdelitve tasimelteona v stanju dinamičnega ravnovesja po peroralni uporabi je pri mladih zdravih osebah približno 59–126 l. Pri terapevtskih koncentracijah se približno 88,6–90,1 % tasimelteona veže na beljakovine.

Biotransformacija

Tasimelteon se obsežno presnavlja. Presnova tasimelteona poteka predvsem z oksidacijo na več mestih in oksidativno dealkilacijo, ki povzročita odprtje dihidrofuranskega obroča, čemur sledita nadaljnja oksidacija in nastanek karboksilne kisline. CYP1A2 (35,4%) in CYP3A4 (24,3%) sta encima, ki dokazano sodelujeta pri presnovi tasimelteona. K presnovi tasimelteona prispevata tudi CYP2C9 (18,8 %) in CYP2C19 (15,1 %). Ni videti, da bi polimorfizmi v teh encimih vplivali na očistek tasimelteona.

Glavna pot II. faze presnove je glukuronidacija fenolne skupine.

Glavni presnovki so imeli najmanj trinajstkrat manjšo aktivnost na melatoninskih receptorjih kot tasimelteon.

Izločanje

Po peroralni uporabi radioaktivno označenega tasimelteona se je 80 % skupne radioaktivnosti izločilo z urinom in približno 4 % z blatom, kar pomeni, da je povprečni izkoristek znašal 84 %. Manj kot 1 % odmerka se je izločil z urinom v obliki izhodne spojine.

Povprečni opaženi razpolovni čas izločanja tasimelteona je bil $1,3 \pm 0,4$ ure. Povprečni končni razpolovni čas izločanja \pm standardni odklon glavnih presnovkov znaša od $1,3 \pm 0,5$ do $3,7 \pm 2,2$.

Ponavljajoče se odmerjanje tasimelteona enkrat na dan ne povzroči sprememb farmakokinetičnih parametrov ali pomembnejšega kopičenja tasimelteona.

Posebne skupine bolnikov

Starejši

Pri starejših osebah je bila izpostavljenost tasimelteonu približno dvakrat večja kot pri ostalih odraslih. Zaradi splošne interindividualne variabilnosti tasimelteona ta večja izpostavljenost ni klinično pomembna, zato prilagajanje odmerka ni potrebno.

Spol

Povprečna skupna izpostavljenost tasimelteonu je bila približno 1,6-krat večja pri ženskah kot pri moških. Zaradi splošne interindividualne variabilnosti tasimelteona ta večja izpostavljenost ni klinično pomembna, zato prilagajanje odmerka ni potrebno.

Rasa

Rasa ne vpliva na navidezni očistek tasimelteona.

Okvara jeter

Farmakokinetični profil 20-miligramskega odmerka tasimelteona so primerjali pri osmih osebah z blago okvaro jeter (≥ 5 in ≤ 6 točk na Child-Pughovi lestvici), osmih osebah z zmerno okvaro jeter (≥ 7 in ≤ 9 točk na Child-Pughovi lestvici) ter 13 primerljivih zdravih kontrolnih osebah. Izpostavljenost tasimelteonu se je pri osebah z zmerno okvaro jeter povečala za manj kot dvakrat. Pri bolnikih z blago ali zmerno okvaro jeter odmerka zato ni treba prilagajati. Tasimelteona niso proučevali pri bolnikih s hudo okvaro jeter (stadij C po Child-Pughu), zato je pri predpisovanju zdravila HETLIOZ bolnikom s hudo okvaro jeter priporočena previdnost.

Okvara ledvic

Farmakokinetični profil 20-miligramskega odmerka tasimelteona so primerjali pri osmih osebah s hudo okvaro ledvic (ocenjena hitrost glomerulne filtracije [eGFR] ≤ 29 ml/min/1,73 m²), osmih osebah z boleznijo ledvic v zadnjem stadiju (hitrost glomerulne filtracije < 15 ml/min/1,73 m²), ki so potrebovale hemodializo, in 16 primerljivih zdravih kontrolnih osebah. Očitne povezave med očištkom po peroralni uporabi (CL/F) in delovanjem ledvic, izmerjenim glede na ocenjeni očistek kreatinina ali eGFR, ni bilo. Osebe s hudo okvaro ledvic so imele 30 % manjši očistek CL/F kot primerljive kontrolne osebe, vendar ob upoštevanju variabilnosti ta razlika ni bila pomembna. Pri bolnikih z okvaro ledvic odmerka zato ni treba prilagajati.

Kadilci (kajenje je srednje močen induktor CYP1A2)

Izpostavljenost tasimelteonu se je pri kadilcih zmanjšala za približno 40 % v primerjavi z nekadilci (glejte poglavje 4.5). Bolniku je treba svetovati, naj med jemanjem tasimelteona opusti ali zmanjša kajenje.

5.3. Predklinični podatki o varnosti

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti, toksičnosti pri ponavljajočih odmerkih, genotoksičnosti, kancerogenega potenciala, vpliva na sposobnost razmnoževanja in razvoja ne kažejo posebnega tveganja za človeka.

V predkliničnih študijah so učinke opazili samo pri izpostavljenosti, ki je močno presežala največjo izpostavljenost pri človeku, kar kaže na majhen pomen za klinično uporabo.

Vpliv na sposobnost razmnoževanja

Pri brejih podganah, ki so jim dajali tasimelton med obdobjem organogeneze, niso opazili učinkov na razvoj ploda oziroma zarodka. Pri brejih samicah kuncev, ki so jim dajali tasimelton med obdobjem organogeneze, so pri največjem preskušenem odmerku (200 mg/kg/dan) opazili smrt zarodkov in toksičnost za zarodek in plod (zmanjšano telesno maso ploda in zapoznelo osifikacijo).

Peroralno dajanje tasimelteona podganam v obdobju organogeneze in laktacije je pri mladičih povzročilo persistentno zmanjšanje telesne mase, zapoznelo spolno dozorevanje in telesni razvoj ter nevrološke vedenjske motnje, kadar je bil uporabljen največji preskušeni odmerek, in zmanjšano telesno maso, kadar je bil uporabljen srednji preskušeni odmerek. Odmerek, pri katerem ni učinka (50 mg/kg/dan), je približno 25-krat večji od priporočenega odmerka pri človeku na podlagi mg/m².

Karcinogeneza

Pri miših niso opazili nobenih znakov karcinogenega potenciala, pri čemer je bil največji preskušeni odmerek približno 75-krat večji od priporočenega odmerka pri človeku 20 mg/dan na podlagi mg/m². Pri podganah se je pri odmerkih 100 in 250 mg/kg/dan povečala incidenca tumorjev na jetrih pri samcih (adenom in karcinom) in samicah (adenom), prav tako pa se je pri odmerku 250 mg/kg/dan povečala incidenca tumorjev na maternici (adenokarcinom endometrija) ter maternici in materničnem vratu (skvamozni karcinom). Pri najmanjšem odmerku, ki so ga preskusili na podganah in je bil približno 10-krat večji od priporočenega odmerka pri človeku na podlagi mg/m², niso opazili povečanja števila tumorjev.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1. Seznam pomožnih snovi

Jedro trde kapsule

brezvodna laktoza
mikrokristalna celuloza
natrijev karmelozat, premreženi
silicijev dioksid, koloidni, brezvodni
magnezijev stearat

Obloga trde kapsule

želatina
titanov dioksid
briljantno modro FCF
eritrozín

oranžno rumeno S (E110)

Belo črnilo za tisk

šelak
propilenglikol
natrijev hidroksid
povidon
titanov dioksid

6.2. Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3. Rok uporabnosti

3 leta

Po prvem odprtju plastenke: 30 dni

6.4. Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila ni posebnih temperaturnih omejitev.
Shranjujte v originalnem vsebniku in imejte plastenko tesno zaprto za zagotovitev zaščite pred vlago in svetlobo.

6.5. Vrsta ovojnine in vsebina

Plastenka iz polietilena visoke gostote (HDPE), ki vsebuje 30 trdih kapsul, z za otroke varno zaporko iz polipropilena, ki vsebuje indukcijsko tesnilo iz polipropilenske smole. Vsaka plastenka vsebuje tudi sušilno sredstvo iz 1,5 g silikagela in varovalno oblogo iz poliestra.
Velikost pakiranja: 30 trdih kapsul.

6.6. Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/15/1008/001

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 3. julij 2015
Datum zadnjega podaljšanja: 3. julij 2020

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.

PRILOGA II

- A. PROIZVAJALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

A. PROIZVAJALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov proizvajalca, odgovornega za sproščanje serij

Hälsa Pharma GmbH
Hafenweg 18-20
48155 Münster
Nemčija

B. POGOJI ALI OMEJITVE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

- Načrt za obvladovanje tveganja (RMP)

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

ŠKATLA ZA PLASTENKO S 30 KAPSULAMI

1. IME ZDRAVILA

HETLIOZ 20 mg trde kapsule
tasimelteon

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

Ena trda kapsula vsebuje 20 mg tasimelteona.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje laktozo in barvilo oranžno rumeno S (E110).
Za več informacij glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

trda kapsula

30 trdih kapsul

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
peroralna uporaba

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA

Ne zaužijte sušilnega srtedstva.

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

Uporabno do:

Uporabite v 30 dneh po prvem odprtju.

Datum odprtja:

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v originalnem vsebniku in imejte plastenko tesno zaprto za zagotovitev zaščite pred vlago in svetlobo.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/15/1008/001

13. ŠTEVILKA SERIJE

Številka serije

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

HETLIOZ
20 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI NA PRIMARNI OVOJNINI

NALEPKA ZA PLASTENKO S 30 KAPSULAMI

1. IME ZDRAVILA

HETLIOZ 20 mg trde kapsule
tasimelton

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

Ena trda kapsula vsebuje 20 mg tasimelteona.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje laktozo in barvilo oranžno rumeno S (E110).
Za več informacij glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

trda kapsula

30 trdih kapsul

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
peroralna uporaba

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

Uporabno do:

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v originalnem vsebniku in imejte plastenko tesno zaprto za zagotovitev zaščite pred vlago in svetlobo.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

12. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/15/1008/001

13. ŠTEVILKA SERIJE

Številka serije

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

HETLIOZ
20 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

HETLIOZ 20 mg trde kapsule tasimelton

Pred začetkom jemanja zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo HETLIOZ in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo HETLIOZ
3. Kako jemati zdravilo HETLIOZ
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila HETLIOZ
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo HETLIOZ in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo HETLIOZ vsebuje učinkovino tasimelton. To vrsto zdravila imenujemo „agonist melatoninskih receptorjev“, ki uravnava dnevne biološke ritme.

Uporablja se za zdravljenje motnje ciklusa spanja in budnosti, ki ni usklajen s 24-urnim ciklusom dneva (ne-24-urni ciklus), pri odraslih, ki so popolnoma slepi.

Kako zdravilo HETLIOZ deluje

Pri ljudeh, ki vidijo, sprememba jakosti svetlobe med dnevom in nočjo pomaga sinhronizirati notranje biološke ritme, ki vključujejo zaspanost ponoči in aktivnost podnevi. Telo te ritme uravnava po številnih poteh, med drugim tudi s povečanjem in zmanjšanjem tvorjenja hormona melatonina.

Bolniki z ne-24-urnim ciklusom, ki so popolnoma slepi, ne morejo videti svetlobe, zato njihovi biološki ritmi niso usklajeni s 24-urnim dnevom, kar povzroči obdobja zaspanosti podnevi in nespečnosti ponoči.

Učinkovina v zdravilu HETLIOZ, tasimelton, lahko deluje kot vzdrževalec bioloških ritmov, ki jih vsak dan ponovno nastavi. Biološke ritme uskladi z običajnim 24-urnim ciklusom dneva in noči ter tako izboljša vzorce spanja. Ker se biološki ritmi posameznikov razlikujejo, lahko traja nekaj tednov ali do tri mesece, preden je mogoče opaziti izboljšanje simptomov.

2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo HETLIOZ

Ne jemljite zdravila HETLIOZ:

če ste alergični na tasimelton ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6).

Opozorila in previdnostni ukrepi

Ko vzamete zdravilo HETLIOZ, se pripravite za spanje in opravljajte samo tiste dejavnosti, ki bi jih tudi sicer opravljali pred spanjem.

Otroci in mladostniki

Zdravila HETLIOZ ne smete dajati otrokom, mlajšim od 18 let. Zdravilo HETLIOZ namreč pri osebah, mlajših od 18 let, ni bilo preskušeno, zato njegovi učinki niso znani.

Druga zdravila in zdravilo HETLIOZ

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo. To vključuje:

- zdravila, ki dokazano zmanjšujejo aktivnost encima, imenovanega „CYP1A2“. To je na primer fluvoksamin, ki se uporablja za zdravljenje depresije in obsesivno-kompulzivne motnje (OKM);
- zdravila, ki dokazano zmanjšujejo aktivnost encima, imenovanega „CYP3A4“. To je na primer ketokonazol, ki se uporablja za zdravljenje glivičnih okužb;
- zdravila, ki dokazano povečujejo aktivnost encima, imenovanega „CYP3A4“. To je na primer rifampicin, ki se uporablja za zdravljenje tuberkuloze (TB);
- zdravila, ki dokazano zmanjšujejo aktivnost encima, imenovanega „CYP2C19“. To je na primer omeprazol, ki se uporablja za zdravljenje zgage in gastroezofagealne refluksne bolezni (GERB);
- zdravila, imenovana „antagonisti adrenergičnih receptorjev beta“, ki se uporabljajo za zdravljenje visokega krvnega tlaka in drugih težav s srcem. To so na primer atenolol, metoprolol in propranolol.

Če karkoli od navedenega velja za vas (ali če niste prepričani), se pred jemanjem zdravila HETLIOZ posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Nosečnost in dojenje

Če ste noseči ali dojite, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom, preden vzamete to zdravilo. Kot previdnostni ukrep se je med nosečnostjo bolje izogibati uporabi tasimelteona. Če zanosite med jemanjem zdravila HETLIOZ, se takoj posvetujte z zdravnikom, saj jemanje zdravila HETLIOZ med nosečnostjo in dojenjem ni priporočljivo.

Zdravilo HETLIOZ vsebuje laktozo

Če vam je zdravnik povedal, da ne prenašate nekaterih sladkorjev, se pred jemanjem tega zdravila posvetujte z zdravnikom.

Zdravilo HETLIOZ vsebuje barvilo oranžno rumeno S (E110)

Če ste alergični na oranžno rumeno S (E110), se posvetujte z zdravnikom. Zdravilo HETLIOZ vsebuje oranžno rumeno S (E110), ki lahko povzroči alergijske reakcije.

Zdravilo HETLIOZ vsebuje natrij

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na kapsulo, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

3. Kako jemati zdravilo HETLIOZ

Pri jemanju tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika ali farmacevta. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Kakšen je priporočeni odmerek

Priporočeni odmerek je ena kapsula vsak večer, ki jo vzamete eno uro pred spanjem. Zdravilo poskusite jemati vsak večer ob istem času. Ker se biološki ritmi posameznikov razlikujejo, lahko traja nekaj tednov ali mesecev, preden boste opazili izboljšanje simptomov. Zdravnik vam bo zato morda naročil, da zdravilo HETLIOZ jemljite do tri mesece, preden bo preveril, ali pri vas deluje.

Jemanje zdravila HETLIOZ

- Zdravilo jemljite skozi usta.
- Kapsulo pogoltnite celo.
- Najbolje je, da zdravilo HETLIOZ jemljete na prazen želodec, saj lahko hrana zmanjša količino zdravila, ki se absorbira v vaše telo. Če zaužijete obrok z visoko vsebnostjo maščob približno takrat, ko bi morali vzeti zdravilo, je najbolje, da počakate dve uri, preden vzamete zdravilo HETLIOZ.
- Platenko odprete tako, da potisnete zaporko navzdol in jo obrnete v nasprotni smeri urinega kazalca.

Če ste vzeli večji odmerek zdravila HETLIOZ, kot bi smeli

Če ste pomotoma vzeli večji odmerek zdravila HETLIOZ, kot vam je priporočil zdravnik, se takoj posvetujte z njim ali se oglasite v najbližji bolnišnici. Plastenke imejte s seboj, da boste lažje opisali, kaj ste zaužili.

Če ste pozabili vzeti zdravilo HETLIOZ

- Izpustite pozabljeni odmerek. Vzemite naslednji odmerek ob običajnem času naslednji dan. Ne vzemite dvojnega odmerka.

Če ste prenehali jemati zdravilo HETLIOZ

Ne prenehajte jemati zdravila HETLIOZ, ne da bi se posvetovali z zdravnikom.

- Če zdravila HETLIOZ ne boste jemali vsak večer, bodo biološki ritmi ponovno postali neusklajeni z običajnim 24-urnim ciklusom dneva in noči. To pomeni, da se bodo simptomi ponovno pojavili.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih. Pri tem zdravilu se lahko pojavijo naslednji neželeni učinki:

Zelo pogosti: pojavijo se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov:

- glavobol.

Pogosti: pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov:

- sprememba vzorca spanja,
- težave s spanjem,
- omotičnost,
- suha usta,
- utrujenost,
- prebavne motnje,
- slabost v želodcu,
- preiskave krvi pokažejo spremembe v delovanju jeter (alanin-aminotransferaza),
- neobičajne sanje,
- zaspanost.

Občasni: pojavijo se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov:

- nenavaden okus ali spremembe okusa,
- preiskave krvi pokažejo spremembe v delovanju jeter (aspartat-aminotransferaza in gama-glutamilttransferaza),
- pogostejše uriniranje podnevi,
- nočne more,
- zvonjenje v ušesih,
- meglen občutek v glavi

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v [Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila HETLIOZ

- Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!
- Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na plastenki in škatli poleg oznake Uporabno do. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

- Za shranjevanje zdravila ni posebnih temperaturnih omejitev.
- Shranjujte v originalnem vsebniku in imejte plastenko tesno zaprto za zagotovitev zaščite pred vlago in svetlobo.
- Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo HETLIOZ

- Učinkovina je tasimelteon. Ena trda kapsula vsebuje 20 mg tasimelteona.
- Druge sestavine zdravila so brezvodna laktoza, mikrokristalna celuloza, premreženi natrijev karmelozat, brezvodni koloidni silicijev dioksid in magnezijev stearat.
- Ovojnica trde kapsule sestoji iz želatine, titanovega dioksida, briljantno modrega FCF barvila, eritrozina in oranžno rumenega S barvila (E110).
- Belo črnilo za tisk vsebuje šelak, propilenglikol, natrijev hidroksid, povidon in titanov dioksid.

Izgled zdravila HETLIOZ in vsebina pakiranja

Trde kapsule zdravila HETLIOZ so neprozorne, temnomodre in imajo belo oznako „VANDA 20 mg“. Vsaka plastenka ima za otroke varno zaporko in vsebuje 30 trdih kapsul.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

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

Izdelovalec

Hälsa Pharma GmbH
Hafenweg 18-20
48155 Münster
Nemčija

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

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

Nederland

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

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

Združeno kraljestvo

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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne

Drugi viri informacij

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila:
<http://www.ema.europa.eu>.