

**I. MELLÉKLET**  
**ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS**

## 1. A GYÓGYSZER NEVE

HETLIOZ 20 mg kemény kapszula

## 2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

20 mg tazimelteont tartalmaz kemény kapszulánként.

### Ismert hatású segédanyagok

183,25 mg laktózt (vízmentes) és 0,03 mg Narancssárga S-t (E110) tartalmaz kemény kapszulánként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

## 3. GYÓGYSZERFORMA

Kemény kapszula

Sötétkék, áttetsző kemény kapszula (19,4 × 6,9 mm méretű) „VANDA 20 mg” fehér festékekkel jelölt felirattal.

## 4. KLINIKAI JELLEMZŐK

### 4.1. Terápiás javallatok

A HETLIOZ nem 24 órás alvás-ébrenlét szindróma (Non-24) kezelésére ajánlott teljesen vak felnőtteknél.

### 4.2. Adagolás és alkalmazás

#### Adagolás

##### *Adag és a bevétel ideje*

A tazimelteon javasolt adagja napi 20 mg (1 kapszula), minden este ugyanabban az időpontban, egy órával lefekvés előtt bevéve.

A HETLIOZ krónikus alkalmazásra szolgál.

##### *Idősek*

A 65 évesnél idősebb betegek esetében az adag módosítása nem javasolt (lásd 5.2 pont).

##### *Vesekárosodás*

Az adag módosítása nem szükséges enyhe vagy közepes fokú vesekárosodás esetén (lásd 5.2 pont).

##### *Májkárosodás*

Az enyhén vagy közepes mértékben beszűkült májműködésű betegeknél nincs szükség az adag módosítására (lásd 5.2 pont). A tazimelteont súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél (ChildPugh C stádium) nem vizsgálták, ezért elővigyázatosság szükséges a tazimelteon felírásakor súlyos májkárosodásban szenvedő betegek esetén.

##### *Gyermekek és serdülők*

A tazimelteon biztonságosságát és hatásosságát 0–18 éves gyermekek és serdülők esetében nem igazolták. Nincsenek rendelkezésre álló adatok.

#### Az alkalmazás módja

Szájon át történő alkalmazásra. A kemény kapszulát egészben kell lenyelni. Ne törje szét a kapszulát, mivel a por kellemetlen ízű.

A tazimelteont étel nélkül kell bevenni; ha a beteg magas zsírtartalmú ételt fogyaszt, ajánlott legalább 2 órát várni a tazimelteon bevitelével (lásd 5.2 pont).

#### **4.3. Ellenjavallatok**

A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

#### **4.4. Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések**

A tazimelteon bevétele után a betegeknek korlátozniuk kell aktivitásukat, hogy felkészüljenek a lefekvésre.

Óvatosság szükséges a tazimelteon fluvoxaminnal vagy más erős CYP1A2-inhibitorokkal történő együttes alkalmazásakor (különösen olyan inhibitorok esetében, amelyek a tazimelteon kiürítésében szerepet játszó más enzimeket is gátolnak) a tazimelteon expozíció potenciálisan nagy növekedése és a mellékhatások nagyobb kockázata miatt (lásd 4.5 pont).

Óvatosság szükséges a tazimelteon rifampicinnel vagy más CYP3A4 induktorokkal történő együttes alkalmazásakor a tazimelteon expozíció potenciálisan nagy csökkenése és a csökkent hatékonyság miatt (lásd 4.5 pont).

A betegeket utasítani kell arra, hogy a tazimelteon-kezelést a cirkadián fázis figyelembevétele nélkül kezdjék el. Az orvosoknak 3 hónappal a kezelés megkezdése után értékelniük kell a beteg tazimelteonra adott válaszát, egy klinikai interjú segítségével felmérve az általános működésüket, hangsúlyt fektetve az alvás-ébrenlét ciklusokkal kapcsolatos panaszokra.

#### Segédanyagok

A HETLIOZ kemény kapszula laktózt tartalmaz. Ritkán előforduló, örökletes galaktózintoleranciában, teljes laktáz-hiányban vagy glükóz-galaktóz malabszorpcióban a készítmény nem szedhető.

A HETLIOZ kemény kapszula Narancssárga S (E110) azo színezőanyagot tartalmaz, amely allergiás reakciókat okozhat.

Ez a készítmény kevesebb, mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz kemény kapszulánként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

#### **4.5. Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók**

##### Más gyógyszerek tazimelteonra kifejtett lehetséges hatásai

A CYP1A2 és a CYP3A4 olyan enzimek, amelyeknek a szerepét azonosították a tazimelteon metabolizmusában. A CYP2C9/C19 esetében ez a szerep nem túl jelentős. Igazolták, hogy azok a gyógyszerek, amelyek gátolják a CYP1A2-t és a CYP3A4-et, módosítják a tazimelteon *in vivo* metabolizmusát.

##### *Erős CYP1A2 inhibitorok (pl. fluvoxamin, ciprofloxacín és enoxacín)*

Óvatosság szükséges a tazimelteon fluvoxaminnal vagy más erős CYP1A2-inhibitorokkal, például ciprofloxacinnal és enoxacinnal, történő együttes alkalmazásakor a tazimelteon expozíció potenciálisan nagy növekedése és a mellékhatások nagyobb kockázata miatt: a tazimelteon AUC<sub>0-inf</sub>-értéke 7-szeresére, C<sub>max</sub>-értéke 2-szeresére növekedett, amikor 50 mg fluvoxaminnal együtt alkalmazták (napi 50 mg fluvoxamin 6 napi alkalmazása után). Ez a hatás még ennél is fontosabbnak tekinthető az olyan erős CYP1A2 inhibitorok esetében (mint pl. a fluvoxamin és a ciprofloxacín), amelyek a tazimelteon kiürítésében szerepet játszó más enzimeket is gátolnak.

#### *Erős CYP3A4 inhibitorok (pl. ketokonazol)*

A tazimelton expozíció körülbelül 50%-kal növekedett, amikor 400 mg ketokonazzal együtt alkalmazták (napi 400 mg ketokonazol 5 napi alkalmazása után). Ennek az egyetlen tényezőnek a klinikai jelentősége nem egyértelmű, de fokozott expozíció esetén elővigyázatosság javasolt a beteg monitorozása tekintetében.

#### *Erős CYP3A4 induktorok (pl. rifampicin)*

Kerülendő a tazimelton rifampicinnel vagy más erős CYP3A4 induktorral történő együttes alkalmazása a tazimelton expozíció potenciálisan nagy csökkenése és a csökkent hatékonyság miatt: a tazimelton expozíció körülbelül 90%-kal csökkent, amikor 600 mg rifampicinnel együtt alkalmazták (napi 600 mg rifampicin 11 napi alkalmazása után).

#### *Dohányzás (közepesen erős CYP1A2 induktor)*

A tazimelton expozíció körülbelül 40%-kal csökkent a dohányzó betegeknél a nemdohányzókhöz képest (lásd 5.2 pont). A beteget utasítani kell a dohányzás abbahagyására vagy csökkentésére a tazimelton szedése alatt.

#### *Béta-blokkolók*

A tazimelton hatékonysága béta-adrenerg receptor antagonisták egyidejű alkalmazásakor csökkenhet. Javasolt a hatásosság monitorozása, ha béta-blokkolóval kezelt betegnél nem érhető el a hatásosság, az orvos mérlegelheti, hogy indokolt-e a béta-blokkoló másik nem béta-blokkoló gyógyszerrel való helyettesítése, vagy abba kell-e hagyni a Hetlio alkalmazását.

#### Az alkohol lehetséges hatása a tazimeltonra

Egy 28 egészséges önkéntes bevonásával végzett vizsgálatban az etanol egyszeri adagját (0,6 g/ttkg nők esetében és 0,7 g/ttkg férfiak esetében) a tazimelton 20 mg-os adagjával együtt alkalmazták. A pszichomotoros teszt néhány kritériumát (intoxikáció, részegség, éberség/aluszékonyosság, platformos egyensúlymérés) illetően a nagyobb hatások irányába mutató tendencia volt megfigyelhető a tazimelton és az etanol együttes alkalmazásakor az önmagában adott etanolhoz képest, de ezeket a hatásokat nem tekintették szignifikánsnak.

## **4.6. Termékenység, terhesség és szoptatás**

### Terhesség

A tazimelton terhes nőknél történő alkalmazásáról nem áll rendelkezésre információ, vagy korlátozott mennyiségű információ áll rendelkezésre. Állatkísérletekben a tazimelton terhesség alatti alkalmazása fejlődési toxicitást (embrio-foetális toxicitás, viselkedés-idegéletlen károsodás, valamint csökkent növekedés és az utódok fejlődésbeli visszamaradása) eredményezett a klinikailag alkalmazott adagoknál nagyobb adagok esetén. Óvatosságból a terhesség alatt kerülendő a tazimelton alkalmazása.

### Szoptatás

Nem ismert, hogy a tazimelton/metabolitok kiválasztódnak-e a humán anyatejbe. A szoptatott csecsemőt érintő kockázatot nem lehet kizárni. A tazimelton alkalmazása előtt el kell döntenie, hogy a szoptatást függesztik fel, vagy megszakítják/tartózkodnak a tazimelton-kezeléstől, figyelembe véve a szoptatás előnyét a gyermekre nézve, valamint a terápia előnyét a nőre nézve.

### Termékenység

A tazimelton humán termékenységre gyakorolt hatásairól nem állnak rendelkezésre adatok. Reprodukív és fejlődési toxicitási vizsgálatok igazolták, hogy a tazimelton nagy dózisaival kezelt patkányoknál az ivarzási ciklus meghosszabbodik, míg a párzási teljesítmény és a hím egyedek termékenysége nem változik, és csak marginális hatás tapasztalható a nőstény egyedek termékenységére vonatkozóan.

#### 4.7. A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A tazimelton aluszékonyságot okozhat, ezért befolyásolhatja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. A tazimelton beszedése után a betegeknek korlátozniuk kell aktivitásukat, hogy felkészüljenek a lefekvésre, és ne szabad gépeket használniuk, mert a tazimelton hátrányosan befolyásolja az olyan tevékenységek végzését, amelyekhez teljes mentális éberség szükséges.

#### 4.8. Nemkívánatos hatások, mellékhatások

##### A biztonságossági profil összefoglalása

A klinikai vizsgálatok során a leggyakoribb mellékhatások (>3%) a fejfájás (10,4%), az aluszékonyság (8,6%), a hányinger (4,0%) és a szédülés (3,1%) voltak. A leggyakrabban jelentett mellékhatások súlyossága többnyire az enyhétől a közepesen súlyosig terjedt, és ezek átmenetiek voltak.

A kezelés abbahagyásához vezető mellékhatások a tazimeltonnal kezelt betegek 2,3%-ánál léptek fel. A leggyakoribb, a kezelés abbahagyásához vezető mellékhatások az aluszékonyság (0,23%), a rémálmok (0,23%) és a fejfájás (0,17%) voltak.

##### A mellékhatások táblázatos listája

Az alábbiakban tazimeltonnal kezelt felnőtt betegeknél tapasztalt mellékhatások láthatók, amelyek 1772, tazimeltonnal kezelt beteg bevonásával végzett vizsgálatból származnak. A következő kifejezések és gyakoriságok a MedDRA szervrendszeri besorolása szerint kerülnek alkalmazásra és bemutatásra: nagyon gyakori ( $\geq 1/10$ ), gyakori ( $\geq 1/100 - < 1/10$ ), nem gyakori ( $\geq 1/1000 - < 1/100$ ), ritka ( $\geq 1/10\ 000 - < 1/1000$ ) és nagyon ritka ( $< 1/10\ 000$ ). Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatásokat csökkenő súlyossági sorrendben tüntetjük fel.

#### 1. táblázat: A gyógyszer-mellékhatások összefoglalója

Szervrendszer szerinti besorolás	Nagyon gyakori	Gyakori	Nem gyakori
Pszichiátriai kórképek		alvászavar, inszomnia, szokatlan álmok	rémálmok
Idegrendszeri betegségek és tünetek	fejfájás	aluszékonyság és szédülés	diszgeuzia
A fül és az egyensúly-érzékelő szerv betegségei és tünetei			fülzúgás
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek		diszpepszia, hányinger, szájszárazság	
Vese- és húgyúti betegségek és tünetek			pollakisuria
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók		fáradtság	ködös érzés a fejben
Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei		emelkedett glutamát-piruvát-transzamináz-szint	emelkedett glutamát-oxalacetát-transzamináz-szint, emelkedett gamma-glutamil-transzferáz-szint

##### Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az

egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) megjelölt országos bejelentési rendszeren keresztül.

## 4.9. Túladagolás

A tazimelton túladagolásának hatásairól korlátozott klinikai tapasztalat áll rendelkezésre.

Ahogy bármely túladagolás kezelése esetén, általános tüneti és szupportív kezelést kell alkalmazni, szükség esetén azonnali gyomormosással együtt. Ha szükséges, intravénás folyadékpótlást kell adni. A légzés, a pulzus, a vérnyomás és más megfelelő vitális funkciók monitorozása szükséges, és általános támogató intézkedéseket kell alkalmazni.

Míg a hemodialízis hatékony volt a tazimelton és fő metabolitjai többségének eltávolításában a vesekárosodásban szenvedő betegeknél, nem ismert, hogy túladagolás esetén a hemodialízis hatékonyan csökkentené-e az expozíciót.

## 5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

### 5.1. Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Pszicholeptikumok, melatonin receptor agonisták, ATC kód: N05CH03

#### Hatásmechanizmus

A tazimelton cirkadián szabályozó, amely visszaállítja a szervezet belső óráját a szuprakiazmatikus magban (SCN). A tazimelton kettős melatonin receptor agonistaként (DMRA) működik, amely szelektív agonista hatással rendelkezik az MT<sub>1</sub> és az MT<sub>2</sub> receptorokon. Úgy gondolják, hogy ezek a receptorok részt vesznek a cirkadián ritmusok szabályozásában.

A szervezet belső órája szabályozza a hormonok (például a melatonin és a kortizol) cirkadián ritmusait, és összehangolja/szinkronizálja az alvás-ébrenlét ciklus és a metabolikus és kardiovaszkuláris homeosztázis élettani folyamatait.

#### Farmakodinámiás hatások

A tazimelton kettős melatonin receptor agonistaként (DMRA) működik az MT<sub>1</sub> és az MT<sub>2</sub> receptorokon. A tazimelton nagyobb affinitást mutat az MT<sub>2</sub>, mint az MT<sub>1</sub> receptorok irányában. A tazimelton legnagyobb mennyiségben előforduló metabolitjai az anyamolekula kötődési affinitásának kevesebb, mint egytizedével rendelkeznek mind az MT<sub>1</sub>, mind az MT<sub>2</sub> receptorokra vonatkozóan.

A tazimelton és legnagyobb mennyiségben előforduló metabolitjai több mint 160 más, farmakológiai releváns receptor irányában nem rendelkeznek értékelhető affinitással. Ezek közé tartozik a GABA-receptor komplex, a szedatohipnotikumok kötőhelye, valamint azok a receptorok, amelyek megkötik a neuropeptideket, a citokineket, a szerotonint, a noradrenalin, az acetilkolint és az opiátokat.

#### Klinikai hatásosság és biztonságosság

A tazimelton hatásosságát a nem 24 órás alvás-ébrenlét szindróma (Non-24) kezelésében két randomizált, kettős vak, placebokontrollos, multicentrikus, párhuzamos csoportos (SET és RESET) vizsgálatban állapították meg teljesen vak, Non-24-ben szenvedő betegeknél.

A SET vizsgálatban 84, Non-24-ben szenvedő beteg (medián életkor: 54 év) randomizálás alapján 20 mg tazimelton vagy placebót kapott egy órával lefekvés előtt, minden este ugyanabban az időpontban, legfeljebb 6 hónapig.

A RESET egy 20, Non-24-ben szenvedő beteg (medián életkor: 55 év) bevonásával végzett randomizált megvonási vizsgálat volt, amelyet a tazimelton hatásossága 12 hét utáni fennmaradásának értékelésére terveztek. A betegeket körülbelül 12 hétig 20 mg tazimeltonnal kezelték, minden este ugyanabban az időpontban, egy órával lefekvés előtt bevéve. Azokat a betegeket, akiknél a melatonin maximális koncentrációjának számított ideje (a melatonin akrofázisa) a bevezető fázisban minden nap nagyjából ugyanabban az időpontban volt megfigyelhető (szemben a várható napi késéssel), placebo csoportba vagy a 20 mg tazimeltonnal, 8 hétig végzett napi kezelés folytatására randomizálták.

A SET és a RESET értékelte a ritmusnak a szervezet belső órája általi megadását az aMT6-ok és a kortizol szintjének mérése alapján. Mindkét vizsgálat igazolta a tazimelton képességét a Non-24-ben szenvedő betegeknél a ritmusnak a szervezet belső órája általi megadása biztosítására, és a RESET igazolta, hogy a tazimelton folyamatos napi adagjára szükség van a ritmus megadásának fennmaradásához.

#### A ritmus megadása nem 24 órás alvás-ébrenlét szindrómában

A SET-ben a tazimelton az aMT6-ok és a kortizol szintjének (20%, ill. 2,6%, és 17,5%, ill. 2,6%) mérése alapján az első hónapban szignifikánsan nagyobb gyakorisággal biztosította a cirkadián ritmusokat, mint a placebo. A betegek egy alcsoportjánál a ritmus megadásának a 7. hónapban történő elemzése igazolta, hogy a 7. hónapig a tazimeltonnal kezelt betegek 59%-ánál figyelhető meg a ritmus megadása, ami azt jelzi, hogy a kezelésre adott válasz kialakulásához egyes betegeknél hetekre vagy hónapokra van szükség. A RESET igazolta a ritmus megadásának fennmaradását tazimelton kezelés mellett, szemben annak elvesztésével placebo szedése esetén (aMT6-ok: 90%, ill. 20%, és kortizol: (80%, ill. 20%).

#### Klinikai válasz nem 24 órás alvás-ébrenlét szindrómában

A SET és a RESET során igazolták a tazimelton hatékonyságát a klinikai tünetek kezelésében, ideértve a cirkadián alvás-ébrenlét ciklust, valamint a klinikailag globális működést a Non-24-ben szenvedő betegeknél (3. táblázat). A klinikai válasz értékelésére SET-ben az éjszakai és nappali alvás és a globális működés időtartama és időzítése 4 mércéjének kompozit skáláját használták. Ezen a Non-24 klinikai válasz skála (N24CRS) nevű skálán a ritmus megadására plusz  $\geq 3$  pontra volt szükség a klinikai válaszádként történő besoroláshoz. A skála összetevői a 2. táblázatban találhatók.

#### **2. táblázat: A klinikai válasz Non-24 skálája**

<b>Értékelés</b>	<b>Válaszadási küszöb</b>
<b>Éjszakai alvás a leginkább tüneteket mutató éjszakák 25%-án</b>	$\geq 45$ perces növekedés az éjszakai alvás átlagos időtartamában
<b>Nappali alvás a leginkább tüneteket mutató nappalok 25%-án</b>	$\geq 45$ perces csökkenés a nappali alvás átlagos időtartamában
<b>Az alvás időzítése</b>	$\geq 30$ perces növekedés és $\leq 2$ órás szórás a kettős vak fázisban
<b>CGI-C</b>	$\leq 2,0$ a 112. és 183. nap átlagából számolva, a kiindulási értékhez képest

#### Klinikai válasz az alvás-ébrenlét mennyiségében, és időzítési intézkedések

A SET és a RESET értékelte az éjszakai alvás és a nappali alvásattakok időtartamát és időzítését a betegek által feljegyzett naplók alapján. A SET során a betegek a naplóikat átlagosan 88 napig vezették a szűrés

során, és 133 napig a randomizálás során. A RESET során a betegek a naplóikat átlagosan 57 napig vezették a bevezető fázis során, és 59 napig a randomizált-visszavonási fázis során.

Mivel az éjszakai alvás megzavarásának és a nappali álmoságnak a tünetei a Non-24-ben szenvedő betegeknél ciklikusak, míg súlyosságukban attól függően különböznek, hogy az egyes betegek cirkadián ritmusa mennyire igazodik a 24 órás naphoz (kevésbé súlyosak, ha teljesen igazodik, és súlyosabbak, ha 12 órással eltolódás), az éjszakai teljes alvási idő és a nappali szendergés időtartama hatásossági végpontjai a legkevesebb éjszakai alvást tartalmazó éjszakák 25%-án és a legtöbb nappali szendergési időt tartalmazó napok 25%-án alapultak. A SET vizsgálatban a tazimelteon csoportba tartozó betegeknél a vizsgálat megkezdésekor átlagosan 195 perces volt az éjszakai alvás, és 137 perces volt a nappali szendergési idő a leginkább tüneteket mutató éjszakák, illetve nappalok 25%-án. Legalább egy cirkadián időszak során értékelték az alvás átlagos időzítését az egyén által a konszolidált alváshoz igényelt időszakhoz viszonyítva. A tazimelteonnal végzett kezelés a placebohoz képest szignifikáns javulást eredményezett minden ilyen végpont esetében a SET és a RESET vizsgálat során (lásd 3. táblázat).

**3. táblázat: A 20 mg tazimelteonnal történő kezelés hatásai a klinikai válaszra Non-24 betegségben**

	Tazimelteon 20 mg	Placebo	%-os különbség	p-érték
<b>SET vizsgálat</b>				
<b>Klinikai válasz (a ritmus megadása + N24CRS <math>\geq</math> 3)<sup>(1)</sup></b>	9/38 (23,7)	0/34 (0,0)	23,7	0,0028
<b>N24CRS <math>\geq</math> 3<sup>(2)</sup></b>	11/38 (28,9)	1/34 (2,9)	26,0	0,0031
<b>N24CRS <math>\geq</math> 2<sup>(2)</sup></b>	22/38 (57,9)	7/34 (20,6)	37,3	0,0014
<b>Éjszakai alvás a leginkább tüneteket mutató éjszakák 25%-án (perc)<sup>(3)</sup></b>	56,80	17,08	39,71	0,0055
<b>Nappali alvási idő a leginkább tüneteket mutató nappalok 25%-án (perc)<sup>(3),(4)</sup></b>	-46,48	-17,87	-28,61	0,0050
<b><math>\geq</math> 45 perces javulás mind az éjszakai, mind a nappali alvásban (%)<sup>(5)</sup></b>	31,6	8,8	22,8	0,0177
<b>Az alvás időzítése (perc)<sup>(1),(3)</sup></b>	35,00	14,48	20,52	0,0123
<b>RESET vizsgálat</b>				
<b>Éjszakai alvás a leginkább tüneteket mutató éjszakák 25%-án (perc)<sup>(3)</sup></b>	-6,74	-73,74	67,00	0,0233
<b>Nappali alvási idő a leginkább tüneteket mutató nappalok 25%-án (perc)<sup>(3),(4)</sup></b>	-9,31	49,95	-59,25	0,0266
<b>Az alvás időzítése (perc)<sup>(1),(3)</sup></b>	19,99	-16,05	36,04	0,0108

<sup>(1)</sup> A nagyobb számok javulást jeleznek

<sup>(2)</sup> Szenzitivitási analízis

<sup>(3)</sup> A p-érték kovarianciamodell analízisen alapult, az egységek LS átlag percek

<sup>(4)</sup> A kisebb számok javulást jeleznek

<sup>(5)</sup> Post-hoc analízis

#### Válasz a klinikai globális működés mutatói terén

A tazimelteonnal kezelt betegek általános javulást tapasztaltak a klinikai globális működés terén (CGI-C = 2,6) a placeboval kezelt betegekhez képest, akiknél nem mutatkozott javulás (CGI-C = 3,4) a Non-24-nek a vizsgálat megkezdésekor tapasztalt súlyosságához viszonyítva (LS átlag különbsége = -0,8; p=0,0093) (4. táblázat). A SET-ben értékelték a tazimelteon hatásosságát a klinikai globális működés javításában. A



Clinical Global Impression of Change (CGI-C – A változás globális klinikai értékelése) mutató tükrözi a beteg általános szociális, foglalkozási és egészségi működését, és egy 7 pontos, *Nincs változás (4)* középpontú skálán értékelik, amelyet a vizsgálatban részt vevő orvosok a betegek globális működései tüneteinek a kiindulási értékekhez viszonyított javulása értékelésére használtak. Az értékelés az alábbiak szerint történt: 1 = nagyon sokat javult; 2 = sokat javult; 3 = minimálisan javult; 4 = nincs változás; 5 = minimálisan romlott; 6 = sokat romlott; vagy 7 = nagyon sokat romlott.

#### 4. táblázat: Klinikai globális működés Non-24-ben szenvedő betegeknél

	Tazimelton 20 mg	Placebo	p-érték
CGI-C (LS átlag)	2,6	3,4	0,0093

A biztonságossági információk a 4.8 pontban találhatóak.

#### Gyermekek és serdülők

Az Európai Gyógyszerügynökség a gyermekek esetén minden korosztálynál halasztást engedélyez a HETLIOZ vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségét illetően Non-24-ben, teljes vakság esetén (lásd: 4.2 pont, gyermekgyógyászati alkalmazásra vonatkozó információk).

#### 5.2. Farmakokinetikai tulajdonságok

A tazimelton farmakokinetikája a 3 mg és 300 mg (az ajánlott napi adagolás 0,15–15-szöröse) közötti tartományba eső dózisok esetén lineáris. A tazimelton és metabolitjai farmakokinetikája ismételt naponkénti adagolás esetén nem változott.

#### Felszívódás

A tazimelton csúcskoncentrációja éhomi, szájon át történő alkalmazást követően körülbelül 0,5 órával alakult ki ( $t_{max}$ ). A tazimelton átlagos abszolút orális biohasznosulása 38%.

Nagy zsírtartalmú étellel együtt alkalmazva a tazimelton  $C_{max}$ -értéke 44%-kal alacsonyabb volt, mint amikor éhomi állapotban alkalmazták, és a medián  $t_{max}$ -értéke körülbelül 1,75 órával kitolódott. Ezért a tazimelteont éhgyomorra kell bevenni; ha a beteg magas zsírtartalmú ételt fogyaszt, utána ajánlott legalább 2 órát várni a tazimelton bevétele előtt.

#### Eloszlás

A látszólagos orális megoszlási térfogat a tazimelton egyensúlyi állapotában fiatal, egészséges alanyoknál körülbelül 59–126 l. Terápiás koncentrációkban a tazimelteonnak körülbelül 88,6–90,1%-a kötődik a fehérjékhez.

#### Biotranszformáció

A tazimelton nagymértékben metabolizálódik. A tazimelton metabolizmusa elsősorban több helyen történő oxidációból és oxidatív dealkilációból áll, amely a dihidrofurán gyűrű kinyílását eredményezi, s ezt követően további oxidációval karboxilsav képződik. A CYP1A2 (35,4%) és a CYP3A4 (24,3%) olyan enzimek, amelyeknek a szerepét azonosították a tazimelton metabolizmusában. A CYP2C9 (18,8%) és a CYP2C19 (15,1%) szintén hozzájárulnak a tazimelton metabolizmusához. Úgy tűnik, hogy a tazimelton kiürülését az említett enzimek polimorfizmusa nem befolyásolja.

A fenolos glükuronidáció a fő II. fázisú metabolikus útvonal.

A fő metabolitok a tazimelteonnal összehasonlítva 13-szoros vagy kisebb hatással rendelkeznek a melatonin receptoroknál.

### Elimináció

A tazimelteon radioaktív anyaggal jelölt dózisának orális bevétele után a teljes radioaktivitás 80%-a választódott ki a vizelettel, és körülbelül 4%-a a széklettel, ami 84%-os átlagos visszanyerést eredményezett. A dózis kevesebb, mint 1%-a választódott ki a vizeletben az eredeti vegyületként.

A tazimelteon megfigyelt átlagos eliminációs felezési ideje  $1,3 \pm 0,4$  óra. A fő metabolitok átlagos terminális eliminációs felezési ideje  $\pm$  a szórása  $1,3 \pm 0,5$  és  $3,7 \pm 2,2$  közé esik.

A tazimelteon napi egyszeri ismételt adagolása nem eredményezi a farmakokinetikai paraméterek változásait, vagy a tazimelteon szignifikáns kumulációját.

### Különleges betegcsoportok

#### *Idősek*

Idős betegek esetén a tazimelteon expozíciója körülbelül kétszeresére növekedett a nem időskorú felnőttekhez képest. A tazimelteon általános interindividuális variabilitása miatt ez a növekedés klinikailag nem jelentős, és az adag módosítása nem javasolt.

#### *Nem*

A tazimelteon átlagos általános expozíciója körülbelül 1,6-szer nagyobb volt női, mint férfi vizsgálati alanyoknál. A tazimelteon általános interindividuális variabilitása miatt ez a növekedés klinikailag nem jelentős, és az adag módosítása nem javasolt.

#### *Rassz*

A rassz nem befolyásolja a tazimelteon látszólagos clearance-ét.

#### *Májkárosodás*

A tazimelteon 20 mg-os adagjának farmakokinetikai profilját összehasonlították 8, enyhe májkárosodásban szenvedő vizsgálati alanyánál (Child-Pugh pontérték  $\geq 5$  és  $\leq 6$  pont), 8, közepesen súlyos májkárosodásban szenvedő vizsgálati alanyánál (Child-Pugh pontérték  $\geq 7$  és  $\leq 9$  pont), valamint 13 megfelelő egészséges kontrollpárnál. A tazimelteon expozícióját közepesen súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél kevesebb, mint kétszeresére növelték. Ezért enyhe vagy közepesen súlyos vesekárosodásban szenvedő betegeknél nincs szükség az adag módosítására. A tazimelteont súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél (Child-Pugh C stádium) nem vizsgálták, ezért elővigyázatosság szükséges a HETLIOZ felírásakor súlyos májkárosodásban szenvedő betegek esetén.

#### *Vesekárosodás*

A tazimelteon 20 mg-os adagjának farmakokinetikai profilját összehasonlították 8, súlyos vesekárosodásban szenvedő vizsgálati alanyánál (becsült glomeruláris filtrációs ráta [eGFR]  $\leq 29$  ml/perc/1,73 m<sup>2</sup>), 8, hemodialízist igénylő végstádiumú vesebetegségben szenvedő vizsgálati alanyánál (ESRD) (GFR  $< 15$  ml/perc/1,73 m<sup>2</sup>), valamint 16 megfelelő egészséges kontrollpárnál. Nem volt látszólagos összefüggés a tazimelteon CL/F értéke és a becsült kreatinin-clearance-szel vagy az eGFR-rel mért veseműködés között. A súlyos vesekárosodásban szenvedő vizsgálati alanyoknak 30%-kal alacsonyabb volt a CL/F clearance-e, mint a megfelelő kontrollpároké, a variabilitás figyelembevételkor azonban a különbség nem volt szignifikáns. Vesekárosodásban szenvedő betegeknél a dózis módosítására nincs szükség.

#### *Dohányosok (a dohányzás közepesen erős CYP1A2 induktor)*

A tazimelteon expozíció körülbelül 40%-kal csökkent a dohányzó betegeknél a nemdohányzókhöz képest (lásd 4.5 pont). A betegeket utasítani kell a dohányzás abbahagyására vagy csökkentésére a tazimelteon szedése alatt.

### **5.3. A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei**

A hagyományos – farmakológiai biztonságossági, ismételt dózistoxicitási, genotoxicitási, karcinogenitási, reprodukcióra-, és fejlődésre kifejtett toxicitási – vizsgálatokból származó nem klinikai jellegű adatok azt igazolták, hogy a készítmény alkalmazásakor humán vonatkozásban különleges kockázat nem várható.

A nem klinikai vizsgálatok során csak a maximális humán expozíciót jóval meghaladó expozíciónak voltak következményei, melyeknek a klinikai alkalmazás szempontjából csekély a jelentősége.

### Reprodukciós toxikológia

Vemhes patkányoknál az organogenezis időszakában adott tazimelteonnak nem volt hatása az embrio-foetalis fejlődésre. Vemhes nyulaknál az organogenezis időszakában adott tazimelteonnak a legnagyobb vizsgált adagban (200 mg/kg/nap) történő adagolásakor embrióelhalást és embrio-foetalis toxicitást (csökkent magzati testtömeg és késleltetett csontosodás) figyeltek meg.

A patkányoknak az organogenezis és a szoptatás során, szájon át adott tazimelteon a testtömeg tartós csökkenését, késleltetett szexuális érést és fizikai fejlődést eredményezett, a legnagyobb vizsgált adag esetében az utódok viselkedés-idegéletteni károsodásához, a vizsgált közepes adag esetében pedig az utódok csökkent testtömegéhez vezetett. A hatástalan adag (50 mg/ttkg/nap) körülbelül a 25-szöröse a javasolt humán adagnak, mg/m<sup>2</sup> alapon.

### Karcinogenitás

Egereknél nem figyelték meg karcinogén potenciál bizonyítékát; a legnagyobb vizsgált adag körülbelül 75-szöröse a 20 mg/nap javasolt humán adagnak, mg/m<sup>2</sup> alapon. Patkányoknál a májdaganatok megnövekedett incidenciája volt megfigyelhető a hímeknél (adenóma és karcinóma) és a nőtényeknél (adenóma) 100, illetve 250 mg/ttkg/nap adag esetén; a méhdaganatok (endometriális adenokarcinóma), valamint a méh- és méhnyakdaganatok (laphámrák) megnövekedett incidenciája volt megfigyelhető 250 mg/ttkg/nap adag esetén. Patkányoknál nem volt növekedés a daganatok incidenciájában a legkisebb vizsgált adag esetében, amely körülbelül a 10-szerese a javasolt humán adagnak, mg/m<sup>2</sup> alapon.

## **6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK**

### **6.1. Segédanyagok felsorolása**

#### Keménykapszula-mag

Vízmentes laktóz  
Mikrokristályos cellulóz  
Kroszkarmellóz-nátrium  
Vízmentes kolloid szilícium-dioxid  
Magnézium-sztearát

#### Keménykapszula-héj

Zselatin  
Titán-dioxid  
Brillantkék FCF  
Eritrozin  
Narancssárga S (E110)

#### Fehér jelölőfesték

Sellak  
Propilén-glikol  
Nátrium-hidroxid  
Povidon

Titán-dioxid

## **6.2. Inkompatibilitások**

Nem értelmezhető.

## **6.3. Felhasználhatósági időtartam**

4 év

A tartály első felbontása után: 30 nap

## **6.4. Különleges tárolási előírások**

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolási hőmérsékletet.

A nedvességtől és fénytől való védelem érdekében tárolja az eredeti tartályban, és a tartályt tartsa jól lezárva.

## **6.5. Csomagolás típusa és kiszerelése**

30 db kemény kapszulát tartalmazó, nagy sűrűségű polietilén (HDPE) műanyagból készült, gyermekbiztos, polipropilén indukciós fóliaforrasztásokat tartalmazó polipropilén zárásokkal ellátott tartály. Az egyes tartályok szilikagél nedvszívó anyagot tartalmazó 1,5 g-os tartályt és poliészter betétet is tartalmaznak. Csomagolás: 30 db kemény kapszula.

## **6.6. A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések**

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

## **7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA**

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

## **8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

EU/1/15/1008/001

## **9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA**

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2015. július 3.

A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2020. július 3.

## **10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA**

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján <http://www.ema.europa.eu> található.



## **II. MELLÉKLET**

- A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS  
GYÁRTÓ**
- B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT  
KAPCSÁN**
- C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS  
KÖVETELMÉNYEI**
- D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS  
ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN**

## **A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ**

### A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó neve és címe

AcertiPharma B.V.  
Boschstraat 51  
4811 GC Breda  
Nizozemska  
Hollandia

## **B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK**

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

## **C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI**

Erre a készítményre a PSUR-okat a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia időpontok listája (EURD lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

## **D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN**

- Kockázatkezelési terv

A forgalomba hozatali engedély jogosultja kötelezi magát, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciái tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázat-minimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

**III. MELLÉKLET**  
**CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ**



## **A. CÍMKESZÖVEG**

## A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

### 30 DARABOS TARTÁLYT TARTALMAZÓ DOBOZ

#### 1. A GYÓGYSZER NEVE

HETLIOZ 20 mg kemény kapszula  
tazimelteon

#### 2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

20 mg tazimelteont tartalmaz kemény kapszulánként.

#### 3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Laktózt és Narancssárga S-t (E110) tartalmaz.  
A további információkat lásd a betegtájékoztatóban.

#### 4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Kemény kapszula

30 db kemény kapszula

#### 5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!  
Szájon át történő alkalmazás.

#### 6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

#### 7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

Ne nyelje le a nedvességmegkötő anyagot.

#### 8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

Felbontás után 30 napon belül fel kell használni.

A felbontás dátuma:

**9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK**

A nedvességtől és fénytől való védelem érdekében tárolja az eredeti tartályban, és a tartályt tartsa jól lezárva.

**10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**

**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

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

**12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

EU/1/15/1008/001

**13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Gy.sz.:

**14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL**

**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**

**16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

HETLIOZ  
20 mg

**17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD**

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

**18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA**

PC  
SN  
NN

**A KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

**A 30 DARABOS TARTÁLY CÍMKÉJE**

**1. A GYÓGYSZER NEVE**

HETLIOZ 20 mg kemény kapszula  
tazimelton

**2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE**

20 mg tazimelteont tartalmaz kemény kapszulánként.

**3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA**

Laktózt és Narancssárga S-t (E110) tartalmaz.  
A további információkat lásd a betegtájékoztatóban.

**4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM**

Kemény kapszula  
30 db kemény kapszula

**5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)**

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!  
Szájon át történő alkalmazás.

**6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI**

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

**7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES**

**8. LEJÁRATI IDŐ**

Felhasználható:

**9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK**

A nedvességtől és fénytől való védelem érdekében tárolja az eredeti tartályban, és a tartályt tartsa jól lezárva.

**10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**

**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

**12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

EU/1/15/1008/001

**13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Gy.sz.:

**14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL**

**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**

**16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

HETLIOZ  
20 mg

**17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD**

**18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA**

## **B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ**

## Betegájékoztató: Információk a beteg számára

### HETLIOZ 20 mg kemény kapszula tazimelton

**Mielőtt elkezdi szedni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.**

- Tartsa meg a betegájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

#### **A betegájékoztató tartalma:**

1. Milyen típusú gyógyszer a HETLIOZ és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a HETLIOZ szedése előtt
3. Hogyan kell szedni a HETLIOZ-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a HETLIOZ-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

#### **1. Milyen típusú gyógyszer a HETLIOZ és milyen betegségek esetén alkalmazható?**

A HETLIOZ hatóanyaga a tazimelton. Ezt a típusú gyógyszert „melatonin agonistának” nevezik, és a szervezet napi ritmusát szabályozza.

A nem 24 órás alvás-ébrenlét szindróma (Non-24) kezelésére alkalmazzák teljesen vak felnőtteknél.

#### **Hogyan hat a HETLIOZ?**

Látó embereknél a fény szintjének változása a nappal és az éjszaka között segít szinkronizálni a szervezet belső ritmusait, beleértve az álmoság érzését éjszaka és az aktivitást nappal. A szervezet több útvonalon keresztül szabályozza ezeket a ritmusokat, beleértve a melatonin hormon termelésének növelését és csökkentését.

A Non-24-ben szenvedő, teljesen vak betegek nem látják a fényt, így szervezetük ritmusai eltolódnak a 24 órás világhoz képest, ami nappal álmoság érzésének időszakait, éjszaka pedig alvásra való képtelenséget eredményez. A HETLIOZ hatóanyaga, a tazimelton, képes időmérőként működni a szervezet ritmusai szempontjából, és minden nap visszaállítja őket. A szervezet ritmusait hozzáigazítja a szokásos 24 órás nappal-éjszaka ciklushoz, és így javítja az alvási mintákat. Az egyes szervezetek ritmusainak egyéni különbségei miatt hetekig, vagy akár 3 hónapig is eltarthat, amíg észlelhetővé válik a tünetek javulása.

#### **2. Tudnivalók a HETLIOZ szedése előtt**

##### **Ne szedje a HETLIOZ-t**

ha allergiás a tazimeltonra vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.

##### **Figyelmeztetések és óvintézkedések**

A HETLIOZ bevitelét követően lefekvéshez kell készülődnie, és csak olyan tevékenységeket végezzen, amelyeket lefekvés előtt általában végezni szokott.

## **Gyermekek és serdülők**

Ne adjon HETLIOZ-t 18 év alatti gyermekeknek és serdülőknek. Ezt az indokolja, hogy a HETLIOZ-t nem vizsgálták 18 év alatti személyeknél, és a hatások ismeretlenek.

## **Egyéb gyógyszerek és a HETLIOZ**

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről. Ezek közé az alábbiak tartoznak:

- a „CYP1A2”-nek nevezett enzim aktivitását ismertén csökkentő gyógyszerek. Ezekre példa a fluvoxamin, amelyet a depresszió és a rögeszmés-kényszeres betegség (OCD) kezelésére használnak.
- a „CYP3A4”-nek nevezett enzim aktivitását ismertén csökkentő gyógyszerek. Ezekre példa a ketokonazol, amelyet gombás fertőzések kezelésére használnak.
- a „CYP3A4”-nek nevezett enzim aktivitását ismertén növelő gyógyszerek. Ezekre példa a rifampicin, amelyet a tuberkulózis (TB) kezelésére használnak.
- a „CYP2C19”-nek nevezett enzim aktivitását ismertén csökkentő gyógyszerek. Ezekre példa az omeprazol, amelyet a gyomorerégés és a gasztroözofageális reflux betegség (GERD) kezelésére használnak.
- a béta-blokkolóknak nevezett gyógyszerek, amelyeket magas vérnyomás és más szívbetegségek kezelésére használnak. Ezekre néhány példa többek közt az atenolol, a metoprolol és a propranolol.

Ha a fentiek bármelyike igaz Önre (vagy nem biztos benne), akkor a HETLIOZ alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

## **Terhesség és szoptatás**

Ha Ön terhes vagy szoptat, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével. Óvintézkedésként célszerű elkerülni a tazimelton terhesség alatt történő alkalmazását. Ha Ön a HETLIOZ szedése alatt esik teherbe, azonnal tájékoztassa kezelőorvosát, mivel a HETLIOZ szedése a terhesség vagy a szoptatás alatt nem javasolt.

## **A HETLIOZ laktózt tartalmaz.**

Amennyiben kezelőorvosa korábban már figyelmeztette Önt, hogy bizonyos cukrokra érzékeny, keresse fel kezelőorvosát, mielőtt elkezdí szedni ezt a gyógyszert.

## **A HETLIOZ Narancssárga S-t (E110) tartalmaz**

Tájékoztassa kezelőorvosát, ha Ön allergiás a Narancssárga S-re (E110). A HETLIOZ Narancssárga S-t (E110) tartalmaz, amely allergiás reakciókat okozhat.

## **A HETLIOZ nátriumot tartalmaz**

Ez a készítmény kevesebb, mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz kemény kapszulánként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

## **3. Hogyan kell szedni a HETLIOZ-t?**

A gyógyszert mindig a kezelőorvosa vagy gyógyszerésze által elmondottaknak megfelelően szedje. Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

### **Mennyit kell szedni a gyógyszerből?**

Az ajánlott adag egy kapszula minden este, egy órával lefekvés előtt bevéve. Minden este azonos időpontban próbálja bevenni a gyógyszert. Az egyes szervezetek ritmusainak egyéni különbségei miatt hetekig vagy hónapokig is eltarthat, amíg észlelheti a tünetei javulását. Ezért kezelőorvosa arra kérheti Önt, hogy akár 3 hónapig is szedje a gyógyszert, mielőtt ellenőrizné, hogy az hat-e Önre.

## **A HETLIOZ szedése**

- A gyógyszert szájon át vegye be.
- A kapszulát egészben nyelje le.



- A legjobb éhgyomorra bevenni a HETLIOZ-t, mert az étel csökkentheti azt a gyógyszer mennyiséget, amely felszívódik a szervezetében. Ha magas zsírtartalmú gyógyszert fogyaszt ahhoz az időponthoz közeli időpontban, amikor általában beveszi a gyógyszert, jobb, ha vár 2 órát a HETLIOZ bevétele előtt.
- A tartály felnyitásához nyomja le a kupakot, és fordítsa el az óramutató járásával ellentétes irányban.

#### **Ha az előírtnál több HETLIOZ-t vett be**

Ha véletlenül a kezelőorvosa által javasoltnál több HETLIOZ-t vett be, azonnal értesítse kezelőorvosát, vagy forduljon segítségért a legközelebbi kórházhoz. Legyen Önnél a gyógyszer tartálya, így könnyen elmagyarázhatja, hogy mit vett be.

#### **Ha elfelejtette bevenni a HETLIOZ-t**

- Hagyja ki az elfelejtett adagot. A következő adagot másnap a szokásos időben vegye be. Ne vegyen be kétszeres adagot.

#### **Ha idő előtt abbahagyja a HETLIOZ szedését**

Ne hagyja abba a HETLIOZ szedését anélkül, hogy beszélne kezelőorvosával.

- Ha a HETLIOZ-t nem veszi be minden este, a szervezet ritmusai újból elvesztik az igazodást a szokásos 24 órás nappal-éjszaka ciklushoz. Ez azt jelenti, hogy a tünetek visszatérnek.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

#### **4. Lehetséges mellékhatások**

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek. Ezzel a gyógyszerrel az alábbi mellékhatások fordulhatnak elő.

**Nagyon gyakori:** 10 beteg közül több mint 1 beteget érinthet

- fejfájás

**Gyakori:** 10 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet

- az alvásminta megváltozása;
- alvási nehézség;
- szédülés;
- szájszárazság;
- fáradtság;
- emésztési zavar;
- émelygésérzés a gyomorban;
- a májműködést mutató vérvizsgálatok eredményeinek megváltozása (glutamát-piruvát-transzamináz);
- szokatlan álmokképek;
- álmoság.

**Nem gyakori:** 100 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet

- kóros ízérzés vagy az ízérzés változásai;
- a májműködést mutató vérvizsgálatok eredményeinek megváltozása (glutamát-oxalacetát-transzamináz és gamma-glutamil transzferáz);
- a nappali vizelet megnövekedése;
- rémálmodások;
- fülszűrés;
- ködös érzés a fejben.

#### **Mellékhatások bejelentése**

Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a beteg tájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül. A

mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

## 5. Hogyan kell a HETLIOZ-t tárolni?

- A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!
- A tartályon és a dobozon feltüntetett lejárati idő (Felhasználható: ) után ne szedje ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.
- Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolási hőmérsékletet.
- A nedvességtől és fénytől való védelem érdekében tárolja az eredeti tartályban, és a tartályt tartsa jól lezárva.
- Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

## 6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

### Mit tartalmaz a HETLIOZ?

- A készítmény hatóanyaga a tazimelteon. 20 mg tazimelteont tartalmaz kemény kapszulánként.
- Egyéb összetevők: vízmentes laktóz, mikrokristályos cellulóz, kroszkarmellóz-nátrium, vízmentes kolloid szilícium-dioxid és magnézium-sztearát.
- A keménykapszula-héj zselatinból, titán-dioxidból, Brillantkék FCF-ből, eritrozínból és Narancssárga S-ből (E110) áll.
- A fehér jelölőfesték sellakot, propilénlikolt, nátrium-hidroxidot, povidont és titán-dioxidot tartalmaz.

### Milyen a HETLIOZ külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

A HETLIOZ kemény kapszulák sötétkék, áttetsző kapszulák, amelyekre „VANDA 20 mg” fehér felirat van rányomtatva. Minden tartály gyermekbiztonsági zárókupakkal van ellátva, és 30 db kemény kapszulát tartalmaz.

### A forgalomba hozatali engedély jogosultja

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

### A gyártó

AcertiPharma B.V.  
Boschstraat 51  
4811 GC Breda  
Nizozemska  
Hollandia

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

### België/Belgique/Belgien

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

### Lietuva

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

### България

Vanda Pharmaceuticals Netherlands B.V.

### Luxembourg/Luxemburg

Vanda Pharmaceuticals Netherlands B.V.

Тел: +49 (0)30 800 98845

**Česká republika**

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

**Danmark**

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

**Deutschland**

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

**Eesti**

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

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

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

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

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

Tél/Tel: +49 (0)30 800 98845

**Magyarország**

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

**Malta**

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

**Nederland**

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

**Norge**

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

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**United Kingdom (Észak-Írország)**

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

**A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:**

## **Egyéb információforrások**

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján található:  
<http://www.ema.europa.eu>.