

**I LISA**  
**RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE**

## 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

HETLIOZ 20 mg kõvakapslid

## 2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks kõvakapsel sisaldab 20 mg tasimelteooni.

### Teadaolevat toimet omavad abiained

Üks kõvakapsel sisaldab 183,25 mg laktoosi (veevaba) ja 0,03 mg päikeseloojangukollast (E110).

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

## 3. RAVIMVORM

Kõvakapsel

Tumesinine läbipaistmatu kapsel (mõõtmed 19,4 × 6,9 mm), millel on valge trükitindiga märgistus 'VANDA 20 mg'.

## 4. KLIINILISED ANDMED

### 4.1. Näidustused

HETLIOZ on näidustatud mitte-24-tunnise une- ja ärkveloleku häire raviks täiesti pimedatel täiskasvanutel.

### 4.2. Annustamine ja manustamisviis

#### Annustamine

##### *Annused ja manustamisajad*

Soovitatav annus on 20 mg (1 kapsel) tasimelteooni ööpäevas üks tund enne magamaminekut, igal öhtul samal ajal.

HETLIOZ on ette nähtud pidevaks kasutamiseks.

##### *Eakad*

Vanematel kui 65-aastastel inimestel ei soovitata annust kohandada (vt lõik 5.2).

##### *Neerukahjustus*

Kerge kuni keskmise neerukahjustusega patsientidel ei soovitata annust kohandada (vt lõik 5.2).

##### *Maksakahjustus*

Kerge kuni keskmise maksakahjustusega patsientidel ei ole annuse kohandamine vajalik (vt lõik 5.2).

Tasimelteooni ei ole uuritud patsientidel, kellel on raske maksakahjustus (Childi-Pugh' klass C); seepärast on soovitatav olla ettevaatlik, kui tasimelteooni määratakse raske maksakahjustusega patsientidele.

##### *Lapsed*

Tasimelteooni ohutus ja efektiivsus lastel ja noorukitel vanuses 0 kuni 18 aastat ei ole tõestatud. Andmed puuduvad.

#### Manustamisviis

Suukaudne. Kõvakapslid tuleb neelata tervelt. Purustamist tuleb vältida, sest pulber on ebameeldiva maitsega.

Tasimelteooni tuleb võtta ilma toiduta; pärast suure rasvasisaldusega toidukorda on patsiendil soovitatav võtta tasimelteooni vähemalt 2 tundi pärast sööki (vt lõik 5.2).

#### 4.3. Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetes.

#### 4.4. Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Pärast tasimelteooni võtmist peavad patsiendid oma tegevust piirama, et valmistuda magamaminekuks.

Tasimelteooni plasmakontsentratsiooni võimaliku ulatusliku suurenemise ja kõrvaltoimete tekke suurema riski tõttu tuleb olla ettevaatlik, kui tasimelteooni manustatakse kombinatsioonis fluvoksamiini või teiste tugevate CYP1A2 inhibiitoritega, eriti kui need inhibeerivad ka muid tasimelteooni kliirensis osalevaid ensüüme (vt lõik 4.5).

Tasimelteooni plasmakontsentratsiooni võimaliku ulatusliku vähenemise ja vähenenud efektiivsuse tõttu tuleb olla ettevaatlik, kui tasimelteooni manustatakse kombinatsioonis rifampiini või teiste CYP3A4 induktoritega (vt lõik 4.5).

Patsientidele tuleb anda juhised alustada ravi tasimelteooniga olenemata ööpäevase rütmist. Arst peab hindama 3 kuu möödumisel ravi alustamisest patsiendi ravivastust tasimelteoonile, seda vestlusega tema üldise toimimise hindamiseks, pöörates erilist tähelepanu une-ärkveloleku kaebustele.

#### Abiained

HETLIOZi kõvakapslid sisaldavad laktoosi. Harvaesineva päriliku galaktoositalumatusega, täieliku laktaasipuudulikkusega või glükoosi-galaktoosi malabsorptsiooniga patsiendid ei tohi seda ravimit kasutada.

HETLIOZi kõvakapslid sisaldavad asovärvainet päikeseloojangukollast (E110), mis võib põhjustada allergilisi reaktsioone.

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi ühes kõvakapslis, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

#### 4.5. Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

##### Teiste ravimite võimalik mõju tasimelteooni toimele

CYP1A2 ja CYP3A4 on ensüümid, mille osalus tasimelteooni metabolismis on tõestatud, ning CYP2C9/C19-I on vähem tähtis roll. On tõendatud, et CYP1A2-d ja CYP3A4-d inhibeerivad ravimid muudavad tasimelteooni metabolismi *in vivo*.

##### *Tugevad CYP1A2 inhibiitorid (nt fluvoksamiin, tsiprofloksatsiin ja enoksatsiin)*

Ettevaatlik tuleb olla, kui manustatakse tasimelteooni kombinatsioonis fluvoksamiini või teiste tugevate CYP1A2 inhibiitoritega, näiteks tsiprofloksatsiini ja enoksatsiini, tasimelteooni plasmakontsentratsiooni potentsiaalselt ulatusliku suurenemise ja kõrvaltoimete tekke suurenenud riski tõttu: tasimelteooni  $AUC_{0-inf}$  ja  $C_{max}$  suurenesid vastavalt 7 ja 2 korda, kui seda manustati koos 50 mg fluvoksamiiniga (6 päeva pärast 50 mg/ööpäevas fluvoksamiini manustamist). Seda peetakse veelgi olulisemaks tugevate CYP1A2 inhibiitorite puhul, mis inhibeerivad ka teisi tasimelteooni kliirensis osalevaid ensüüme (nt fluvoksamiin ja tsiprofloksatsiin).

#### *Tugevad CYP3A4 inhibiitorid (nt ketokonasool)*

Tasimelteooni plasmakontsentratsioon suurenes koosmanustamisel 400 mg ketokonasooliga (5 päeva pärast 400 mg/ööpäevas ketokonasooli manustamist) ligikaudu 50%. Selle ühe teguri kliiniline olulisus ei ole selge, kuid kontsentratsiooni suurenedes on soovitatav olla ettevaatlik ja patsienti jälgida.

#### *Tugevad CYP3A4 induktorid (nt rifampitsiin)*

Tasimelteooni kasutamist koos rifampitsiini või teiste CYP3A4 induktoritega tuleb vältida tasimelteooni plasmakontsentratsiooni võimaliku ulatusliku vähenemise ja vähenenud efektiivsuse tõttu: tasimelteooni plasmakontsentratsioon vähenes ligikaudu 90%, kui seda manustati koos 600 mg rifampitsiiniga (11 päeva pärast 600 mg/ööpäevas rifampitsiini manustamist).

#### *Suitsetamine (mõõdukas CYP1A2 induktor)*

Suitsetajatel vähenes tasimelteooni plasmakontsentratsioon ligikaudu 40% võrreldes mitteduitsetajatega (vt lõik 5.2). Patsiendile tuleb soovitada tasimelteooni võtmise ajal suitsetamisest loobuda või seda vähendada.

#### *Beetablokaatorid*

Tasimelteooni efektiivsus võib vähendada patsientidel, kes manustavad samal ajal  $\beta$ -adrenoretseptorite antagonistide. Soovitatav on jälgida efektiivsust ning kui beetablokaatoreid kasutaval patsiendil efektiivsust ei saavutata, võib arst kaaluda beetablokaatori asendamist teise beetablokaatoriga või ravi lõpetamist HETLIOZiga.

#### Alkoholi võimalik toime tasimelteoonile

28 terve vabatahtliku uuringus manustati ühekordne annus etanooli (0,6 g/kg naistel ja 0,7 g/kg meestel) koos 20 mg tasimelteooniga. Mõnel psühhomotoorsel katsemõõtmisel (joove, purjusolek, erksus/uimasus, tasakaaluplatvormi katse) ilmnis suundumus tugevamale toimele tasimelteooni ja etanooli koosmanustamise korral võrreldes ainult etanooliga, kuid seda mõju ei peetud oluliseks.

### **4.6. Fertilsus, rasedus ja imetamine**

#### Rasedus

Tasimelteooni kasutamise kohta rasedatel andmed puuduvad või on piiratud. Loomkatsetes olid tiinuse ajal tasimelteooni kliinilistelt kasutatavatest annustest suuremate annuste manustamise tagajärgedeks arengutoksilisus (embrüo/loote surm, neuroloogilised käitumishäired ning järglaste kasvu- ja arengupeatus). Ettevaatusabinõuna on soovitatav vältida tasimelteooni kasutamist raseduse ajal.

#### Imetamine

Ei ole teada, kas tasimelteoon või selle metaboliidid erituvad inimese rinnapiima. Ohtu rinnapiima saavale lapsele ei saa välistada. Otsus, kas lõpetada imetamine, katkestada ravi tasimelteooniga või sellest hoiduda, tuleb teha arvestades imetamise kasulikku mõju lapsele ja ravi kasulikku toimet naisele.

#### Fertilsus

Puuduvad andmed tasimelteooni toime kohta inimeste viljakusele. Reproduktsoonitoksilisuse ja arengutoksilisuse uuringutel ilmnis, et suure annuse tasimelteooniga ravitud rottide innatsükliid pikenesid, avaldamata mõju paaritumisaktiivsusele või isasloomade viljakusele ning avaldades ainult marginaalset mõju emasloomade viljakusele.

### **4.7. Toime reaktsioonikiirusele**

Tasimelteoon võib põhjustada unisust ning seetõttu mõjutada autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimet. Pärast tasimelteooni manustamist peavad patsiendid oma tegevust piirama, et valmistuda magamaminekuks, ja mitte käsitsema masinaid, sest tasimelteoon võib häirida täielikku vaimset erksust nõudvaid tegevusi.

## 4.8. Kõrvaltoimed

### Ohutusprofiili kokkuvõte

Kõige sagedamad kõrvaltoimed (> 3%) kliinilistes uuringutes olid peavalu (10,4%), unisus (8,6%), iiveldus (4,0%) ja peapööritus (3,1%). Kõige sagedamini esinenud kõrvaltoimed olid enamasti kerged kuni mõõdukad ja mööduvad.

Kõrvaltoimeid, mille tõttu ravi lõpetati, esines 2,3%-l tasimeltooniga ravitud patsientidest. Kõige sagedamad kõrvaltoimed, mille tõttu ravi lõpetati, olid unisus (0,23%), hirmuunenäod (0,23%) ja peavalu (0,17%).

### Kõrvaltoimete loetelu tabelina

Alljärgnevalt on loetletud kõrvaltoimed, millest teatati tasimeltooniga ravitud täiskasvanud patsientidel, mis on saadud 1772 tasimeltooniga ravitud patsiendi osalusel korraldatud uuringutest. MedDRA organsüsteemi klassides kohaldatakse ja kasutatakse järgmisi termineid ja sagedusi: väga sage ( $\geq 1/10$ ), sage ( $\geq 1/100$  kuni  $< 1/10$ ), aeg-ajalt ( $\geq 1/1000$  kuni  $< 1/100$ ), harv ( $\geq 1/10\ 000$  kuni  $< 1/1000$ ), väga harv ( $< 1/10\ 000$ ). Igas esinemissageduse grupis on kõrvaltoimed toodud raskuse vähenemise järjekorras.

**Tabel 1. Kõrvaltoimete kokkuvõte**

Organsüsteemi klass	Väga sage	Sage	Aeg-ajalt
Psühhiaatrilised häired		Unehäired, unetus, ebatavalised unenäod	Hirmuunenäod
Närvisüsteemi häired	Peavalu	Unisus, pearinglus	Maitsehäired
Kõrva ja labürindi kahjustused			Tinnitus
Seedetrakti häired		Düspepsia, iiveldus, suukuivus	
Neerude ja kuseteede häired			Pollakisuuria
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid		Väsimus	Uimasus
Uuringud		Alaniinaminotransferaasi aktiivsuse tõus	Aspartaataminotransferaasi aktiivsuse tõus, gammaglutamüültransferaasi aktiivsuse tõus

### Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu.

## 4.9. Üleannustamine

Tasimeltooni üleannustamisega on vähe kliinilisi kogemusi.

Nagu mis tahes üleannustamise korral, tuleb kasutada üldisi sümptomaatilisi ja toetavaid meetmeid, vajaduse korral koos maoloputusega. Intravenoosseid vedelikke tuleb manustada vajadusel. Hingamist, pulssi, vererõhku ja muid asjakohaseid elutähtsaid näitajaid tuleb jälgida ning kasutada üldisi toetavaid meetmeid.

Kuigi hemodialüüs oli tõhus meetod tasimelteooni ja enamiku selle metaboliitide väljutamiseks neerukahjustusega patsientidel, ei ole teada, kas hemodialüüs vähendab efektiivselt plasmakontsentratsiooni üleannustamise korral.

## 5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

### 5.1. Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: Psühholoogilised, melatoniinireseptori agonistid, ATC-kood: N05CH03.

#### Toimemehhanism

Tasimelteoon on ööpäevarütmi regulaator, mis taaslähtestab supraskeemilises tuumas asuva organismi bioloogilise kella. Tasimelteoon toimib melatoniinireseptori duaalse agonistina selektiivse agonistliku aktiivsusega MT<sub>1</sub>- ja MT<sub>2</sub>-retseptori suhtes. Arvatakse, et need retseptorid osalevad ööpäevarütmide reguleerimises.

Organismi bioloogiline kell reguleerib hormoonide, sealhulgas melatoniini ja kortisooli ööpäevarütmi ning ajastab/sünkroonib une-ärkveloleku tsükli füsioloogilisi protsesse ja ainevahetust ning südame- ja veresoontehnikat homöostaasi.

#### Farmakodünaamilised toimed

Tasimelteoon toimib melatoniinireseptori duaalse agonistina MT<sub>1</sub>- ja MT<sub>2</sub>-retseptori suhtes. Tasimelteoonil on suurem afiinsus MT<sub>2</sub>-retseptori kui MT<sub>1</sub>-retseptori suhtes. Tasimelteooni kõige suuremas koguses tekkivate metaboliitide sidumisafiinsus on alla kümnendiku lähtemolekuli afiinsusest nii MT<sub>1</sub>- kui ka MT<sub>2</sub>-retseptori suhtes.

Tasimelteoonil ja selle kõige suuremas koguses tekkivatel metaboliitidel ei ole olulist afiinsust üle 160 muu farmakoloogilise retseptori suhtes, muu hulgas GABA retseptorikompleksi, sedatiivsete hüpnootikumide sidumiskoha suhtes ja retseptorite suhtes, mis seovad neuropeptiide, tsütokiine, serotoniini, noradrenaliini, atsetüülkoliini ja opiaate.

#### Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Tasimelteooni efektiivsus mitte-24-tunnise une-ärkveloleku häire ravis tõestati kahe randomiseeritud topeltpimedaga platseebokontrolliga mitmekeskuselise paralleelrühmaga uuringus (SET ja RESET) mitte-24-tunnise une-ärkveloleku häirega täielikult pimedatel patsientidel.

Uuringus SET võtsid 84 mitte-24-tunnise une-ärkveloleku häirega patsienti (keskmine vanus 54 aastat) randomiseeritult kas 20 mg tasimelteooni või platseebot üks tund enne magamaminekut, igal õhtul samal ajal kuni 6 kuud.

RESET oli randomiseeritud ravimi ärajätu uuring, milles osales 20 mitte-24-tunnise une-ärkveloleku häirega patsienti (keskmine vanus 55 aastat) ja mille eesmärk oli hinnata tasimelteooni efektiivsuse säilimist 12 nädala pärast. Patsiente raviti ligikaudu 12 nädalat 20 mg tasimelteooniga üks tund enne magamaminekut, igal õhtul samal ajal. Patsiendid, kelle melatoniini arvutuslik tippase (melatoniini akrofaas) saabus algaasi ajal ligikaudu samal kellaajal (erinevalt eeldatud ööpäevasest hilistumisest), võtsid randomiseeritult kas platseebot või jätkasid igapäevast ravi 20 mg tasimelteooniga 8 nädala vältel.

Uuringutes SET ja RESET hinnati organismi bioloogilise kella seadistamist, mõõdetuna 6-sulfatoksümetlatoniini (aMT6s) ja kortisooli tasemega. Mõlemad uuringud tõendasid, et tasimelteoon seadistab organismi bioloogilist kella mitte-24-tunnise une-ärkveloleku häirega patsientidel, ning uuringus RESET tõendati, et seadistamise säilitamiseks tuleb jätkata tasimelteooni igapäevast manustamist.

### Seadistamine mitte-24-tunnise une-ärkveloleku häire korral

Uuringus SET seadistas tasimeltoon ööpäevarütme 1. kuul oluliselt rohkem kui platseebo, mõõdetuna aMT6s ja kortisooli tasemega (vastavalt 20% vs. 2,6% ja 17,5% vs. 2,6%). 7. kuul patsientide alarühmas tehtud seadistuse analüüsid näitasid, et tasimeltooniga ravitud patsientidest 59%-l oli 7. kuuks seadistus tekkinud, mis näitab, et mõnel patsiendil võib ravivastuse tekkimine kesta nädalaid või kuid. Uuringus RESET tõendati seadistuse säilitamist tasimeltoonraviga võrreldes platseebo ärajätuga (aMT6s: 90% vs. 20% ja kortisool: 80% vs. 20%).

### Ravivastus mitte-24-tunnise une-ärkveloleku häire korral

Tasimeltooni efektiivsus mitte-24-tunnise une-ärkveloleku häirega patsientide kliiniliste sümptomite ravis, sealhulgas ööpäevase une-ärkveloleku tsükli ja üldise kliinilise seisundi suhtes, tõestati uuringutes SET ja RESET (tabel 3). Uuringus SET kasutati kliinilise vastuse hindamiseks öise ja päevase une kestuse ja ajastuse ning üldseisundi 4 näitaja liitskaalat. Seadistus ja sellele liidetud punktisumma  $\geq 3$  mitte-24-tunnise une-ärkveloleku häire kliinilise vastuse skaalal (*Non-24 Clinical Response Scale, N24CRS*) tuli liigitada kliiniliseks vastuseks. Skaala komponendid on esitatud (tabelis 2).

**Tabel 2. Mitte-24-tunnise une-ärkveloleku häire kliinilise vastuse skaala**

Hindamine	Ravivastuse künnis
Öine uni 25%-l kõige sümptomaatilisematest öödest	keskmise öise uneaja pikenemine $\geq 45$ minutit
Päevane uni 25%-l kõige sümptomaatilisematest päevadest	keskmise päevase uneaja lühenemine $\geq 45$ minutit
Une ajastus	pikenemine $\geq 30$ minutit ja standardhälve $< 2$ tundi topeltpimedate etapi jooksul
Kliiniline üldine muutus (CGI-C)	$\leq 2,0$ 112. päeva ja 183. päeva keskmisest võrreldes algväärtusega

### Kliiniline vastus une-ärkveloleku kestuse ning ajastuse näitajate järgi

Uuringutes SET ja RESET hinnati öise ja päevase une kestust ja ajastust patsientide täidetud päevikute alusel. Uuringu SET vältel täideti patsiendipäevikuid keskmiselt 88 päeva sõeluuringu jooksul ja 133 päeva randomiseerimise ajal. Uuringu RESET vältel täideti patsiendipäevikuid keskmiselt 57 päeva algetapi jooksul ja 59 päeva randomiseeritud ärajätku etapis.

Et öiste unehäirete ja päevase unisuse sümptomid on mitte-24-tunnise une-ärkveloleku häirega patsientidel tsüklilised ja raskus oleneb konkreetse patsiendi ööpäevarütmi ühtlustumisest 24-tunnise ööpäevaga (vähem rasked täieliku ühtlustumise korral, kõige raskemad 12-tunnise nihke korral), põhinesid kogu öise uneaja ja päevase unaku kestuse efektiivsuse tulemusnäitajad 25%-l kõige lühema uneajaga öödest ning 25%-l kõige pikema päevase unakuajaga päevadest. Uuringus SET oli tasimeltooni ravirühma patsientide keskmine näitaja ravi alguses 25%-l kõige sümptomaatilisematest öödest ja päevadest vastavalt 195 minutit öist und ja 137 minutit päevast unakuajaga. Hinnati keskmist uneaega patsiendi soovitud uneaja kogupikkuse suhtes

vähemalt ühe ööpäevase perioodi jooksul. Ravi tasimeltooniga andis uuringutes SET ja RESET kõigi kõnealuste tulemusnäitajate puhul tulemuseks olulise paranemise võrreldes platseeboga (vt tabel 3).

**Tabel 3. 20 mg tasimeltoon-ravi mõju kliinilisele vastusele mitte-24-tunnise une-ärkveloleku häire korral**

	<b>Tasimeltoon 20 mg</b>	<b>Platseebo</b>	<b>Erinevus (%)</b>	<b>p</b>
<b>Uuring SET</b>				
<b>Kliiniline vastus (seadistus + N24CRS <math>\geq 3</math>)<sup>(1)</sup></b>	9/38 (23,7)	0/34 (0,0)	23,7	0,0028
<b>N24CRS <math>\geq 3</math><sup>(2)</sup></b>	11/38 (28,9)	1/34 (2,9)	26,0	0,0031
<b>N24CRS <math>\geq 2</math><sup>(2)</sup></b>	22/38 (57,9)	7/34 (20,6)	37,3	0,0014
<b>Öine uni 25%-l kõige sümptomaatilisematest öödest (minutit)<sup>(3)</sup></b>	56,80	17,08	39,71	0,0055
<b>Päevane uni 25%-l kõige sümptomaatilisematest päevadest (minutit)<sup>(3),(4)</sup></b>	-46,48	-17,87	-28,61	0,0050
<b>Nii öise kui ka päevase uneaja pikenemine &gt; 45 minutit (%)<sup>(5)</sup></b>	31,6	8,8	22,8	0,0177
<b>Une ajastus (minutit)<sup>(1),(3)</sup></b>	35,00	14,48	20,52	0,0123
<b>Uuring RESET</b>				
<b>Öine uni 25%-l kõige sümptomaatilisematest öödest (minutit)<sup>(3)</sup></b>	-6,74	-73,74	67,00	0,0233
<b>Päevane uni 25%-l kõige sümptomaatilisematest päevadest (minutit)<sup>(3),(4)</sup></b>	-9,31	49,95	-59,25	0,0266
<b>Une ajastus (minutit)<sup>(1),(3)</sup></b>	19,99	-16,05	36,04	0,0108

<sup>(1)</sup> Suuremad arvud osutavad paranemisele

<sup>(2)</sup> Tundlikkusanalüüs

<sup>(3)</sup> P-väärtus põhines kovariatsioonianalüüsi mudelil, ühikud on vähimruutude meetodil arvatud keskmised minutid

<sup>(4)</sup> Väiksemad arvud osutavad paranemisele

<sup>(5)</sup> *Post-hoc* analüüs

#### Ravivastus üldises kliinilises olukorras

Tasimeltooniga ravitud patsientide kliiniline üldseisund paranes (CGI-C = 2,6) võrreldes platseebot võtnud patsientidega, kelle seisund ei paranenud (CGI-C = 3,4) võrreldes mitte-24-tunnise une-ärkveloleku häire näitajatega ravi alguses (vähimruutude põhine keskmine erinevus = -0,8; p=0,0093) (tabel 4). Tasimeltooni kliinilist efektiivsust kliinilise üldseisundi paranemisel hinnati uuringus SET. Kliiniline üldine muutus (*Clinical Global Impression of Change*, CGI-C) kajastab patsiendi üldist sotsiaalset, kutselist ja terviseseisundit, mida hinnatakse 7-pallisel skaalal, mille keskmis on *muutusteta seisund* (4) ja millega hinnati patsientide näitajate paranemist võrreldes üldseisundi sümptomitega ravi alguses. Hinnangud olid järgmised: 1 = väga suur paranemine; 2 = suur paranemine; 3 = vähene paranemine; 4 = muutusteta seisund; 5 = vähene halvenemine; 6 = suur halvenemine või 7 = väga suur halvenemine.



**Tabel 4. Kliiniline üldseisund mitte-24-tunnise une-ärkveloleku häirega patsientidel**

	Tasimelteoon 20 mg	Platseebo	p
CGI-C (vähimruutudega arvutatud keskmine)	2,6	3,4	0,0093

Ohutusteave on lõigus 4.8.

#### Lapsed

Euroopa Ravimiamet on peatanud kohustuse esitada HETLIOZi uuringute tulemused mitte-24-tunnise une-ärkveloleku häirega täiesti pimedate laste ühe või mitme alarühma kohta. Teave lastel kasutamise kohta: vt lõik 4.2.

#### **5.2. Farmakokineetilised omadused**

Tasimelteooni farmakokineetika on lineaarne annustes 3...300 mg (0,15...15-kordne soovitatav ööpäevane annus). Tasimelteooni ja selle metaboliitide farmakokineetika on igapäevase korduva annustamise korral muutumatu.

#### Imendumine

Tasimelteooni maksimaalne kontsentratsioon ( $T_{max}$ ) tekkis tühja kõhuga ligikaudu 0,5 tundi pärast suukaudset manustamist. Tasimelteooni keskmine absoluutne biosaadavus on 38%.

Ravimi manustamisel koos rasvase toiduga oli tasimelteooni  $C_{max}$  44% madalam kui tühja kõhuga manustamise korral ja keskmine  $T_{max}$  hilines ligikaudu 1,75 tundi. Seetõttu tuleb tasimelteooni võtta ilma toiduta; kui patsiendid söövad suure rasvasisaldusega toitu, soovitatakse enne tasimelteooni võtmist oodata vähemalt 2 tundi.

#### Jaotumine

Tasimelteooni stabiilse faasi tingimustes on suukaudne jaotusruumala noortel tervetel isikutel ligikaudu 59...126 liitrit. Ravikontsentratsioonide korral on tasimelteoon seondunud valkudega ligikaudu 88,6...90,1% ulatuses.

#### Biotransformatsioon

Tasimelteoon metaboliseerub ulatuslikult. Tasimelteooni metabolism koosneb peamiselt mitmes kohas toimuvast oksüdatsioonist ja oksüdatiivsest dealküülimisest, mille tulemusena avaneb dihüdrofuraaniring, millele järgneb edasine oksüdatsioon, mille tulemusel tekib karboksüülhape. CYP1A2 (35,4%) ja CYP3A4 (24,3%) on ensüümid, mille osalus tasimelteooni metabolismis on tõestatud. Tasimelteooni metabolismis osalevad ka CYP2C9 (18,8%) ja CYP2C19 (15,1%). Nende ensüümide polümorfismid ei näi tasimelteooni kliirensit mõjutavat.

Fenoolglükuronidatsioon on peamine II faasi metabolismirada.

Peamiste metaboliitide aktiivsus melatoniini retseptorite suhtes oli 13 -kordne või väiksem võrreldes tasimelteooniga.

#### Eritumine

Pärast radiomärgistatud tasimelteooni suukaudset manustamist eritus 80% kogu radioaktiivsusest uriiniga ja ligikaudu 4% roojaga, keskmine väljutatud kogus oli seega 84%. Alla 1% annusest eritus uriinis lähteainena.

Tasimelteooni täheldatud keskmine eliminatsiooni poolväärtusaeg on  $1,3 \pm 0,4$  tundi. Peamiste metaboliitide keskmine terminaalne eliminatsiooni poolväärtusaeg  $\pm$  standardhälve on vahemikus  $1,3 \pm 0,5$  kuni  $3,7 \pm 2,2$ .

Tasimelteooni üks kord ööpäevas manustatav korduvannus ei põhjusta tasimelteooni farmakokineetiliste parameetrite muutumist ega tasimelteooni olulist kogunemist.

### Patsientide erirühmad

#### *Eakad*

Eakatel suurenes tasimelteooni plasmakontsentratsioon ligikaudu kaks korda võrreldes mitteeakate täiskasvanutega. Tasimelteooni üldise patsientidevahelise varieeruvuse tõttu ei ole see suurenemine kliiniliselt oluline ja annuse kohandamist ei soovitata.

#### *Sugu*

Tasimelteooni üldine keskmine plasmakontsentratsioon oli naistel umbes 1,6 korda suurem kui meestel. Tasimelteooni üldise patsientidevahelise varieeruvuse tõttu ei ole see suurenemine kliiniliselt oluline ja annuse kohandamist ei soovitata.

#### *Rass*

Rass ei mõjuta tasimelteooni kliirensit.

#### *Maksakahjustus*

Tasimelteooni 20 mg annuse farmakokineetilist profiili võrreldi 8 kerge maksakahjustusega isiku (Childi-Pugh' skoor  $\geq 5$  ja  $\leq 6$  punkti), 8 mõõduka maksakahjustusega isiku (Childi-Pugh' skoor  $\geq 7$  ja  $\leq 9$  punkti) ja vastavusse viidud 13 terve isiku andmetega. Tasimelteooni plasmakontsentratsioon suurenes mõõduka maksakahjustusega isikutel vähem kui kaks korda. Seetõttu ei ole kerge kuni mõõduka maksakahjustusega patsientidel annust kohandada vaja. Tasimelteooni mõju ei ole uuritud patsientidel, kellel on raske maksakahjustus (Childi-Pugh' klass C); seepärast on soovitatav olla ettevaatlik, kui ravimit HETLIOZ määratakse raske maksakahjustusega patsientidele.

#### *Neerukahjustus*

Tasimelteooni 20 mg annuse farmakokineetilist profiili võrreldi 8 raske neerukahjustusega patsiendi (hinnanguline glomerulaarfiltratsiooni kiirus [eGFR]  $\leq 29$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), 8 lõppstaadiumis neeruhaigusega (ESRD) patsiendi (glomerulaarfiltratsiooni kiirus  $< 15$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), kes vajasis hemodialüüsi, ja vastavusse viidud 16 terve isiku andmetega. Puudus ilmne seos tasimelteooni CL/F ja neerufunktsiooni vahel, mõõdetuna kas kreatiniini kliirensi või glomerulaarfiltratsiooni kiirusega. Raske neerukahjustusega isikutel oli CL/F kliirens 30% väiksem kui kontrollrühmal; varieeruvust arvestades ei ole erinevus oluline. Neerukahjustusega patsientidel ei ole annuse kohandamist vaja.

#### *Suitsetajad (suitsetamine on mõõdukas CYP1A2 induktor)*

Suitsetajatel vähenes tasimelteooni kontsentratsioon ligikaudu 40% võrreldes mitesuitsetajatega (vt lõik 4.5). Patsiendile tuleb soovitada tasimelteooni võtmise ajal suitsetamisest loobuda või seda vähendada.

### **5.3. Prekliinilised ohutusandmed**

Farmakoloogilise ohutuse, korduvtoksilisuse, genotoksilisuse, kartsinogeensuse, reproduktsiooni- ja arengutoksilisuse mittekliinilised uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele.

Mittekliinilistes uuringutes täheldati toimeid üksnes plasmakontsentratsioonide juures, mis tunduvalt ületasid maksimaalsed plasmakontsentratsioonid inimestel, seega on need kliinilise kasutamise seisukohalt ebaolulised.

## Reproduktiivtoksilisus

Tiinetel rottidel, kellele manustati tasimelteooni organogeneesi ajal, ei ilmnunud mõju embrüo ja loote arengule. Tiinetel küülikutel, kellele manustati tasimelteooni organogeneesi ajal, täheldati suurima uuritud annuse korral (200 mg/kg/ööpäevas) embrüoletaalsust ning embrüo- ja lootetoksilisust (loote väike kehamass ja luustumise hilistumine).

Tasimelteooni suukaudne manustamine rottidele kogu organogeneesi ja imetamise vältel põhjustas kehamassi püsivat vähenemist, seksuaalse küpsemise ja füüsilise arengu hilistumist, neuroloogilisi käitumishäireid järglastel suurima uuritud annuse korral ning kehamassi vähenemist järglastel keskmise uuritud annuse korral. Mõjuta annus (50 mg/kg/ööpäevas) on mg/m<sup>2</sup> alusel ligikaudu 25-kordne võrreldes inimestele soovitatava annusega.

## Kartsinogeensus

Hiirtel ei täheldatud kartsinogeensusi; suurim uuritud annus on mg/m<sup>2</sup> alusel ligikaudu 75-kordne võrreldes inimestele soovitatava annusega 20 mg/ööpäevas. Rottidel suurenes maksakasvajate esinemissagedus isasloomadel (adenoom ja kartsinoom) ja emasloomadel (adenoom) annuste 100 ja 250 mg/kg/ööpäevas korral; emakasvajate (endomeetriumi adenokartsinoom) ning emaka ja emakakaela kasvajate (lamerakuline kartsinoom) esinemissagedus suurenes annuse 250 mg/kg/ööpäevas korral. Kasvajate esinemissageduse suurenemist ei täheldatud rottidel uuritud väikseima annuse korral, mis on mg/m<sup>2</sup> alusel ligikaudu 10 korda suurem kui inimesele soovitatav annus.

## **6. FARMATSEUTILISED ANDMED**

### **6.1. Abiainete loetelu**

#### Kõvakapsli sisu

Veevaba laktoos  
Mikrokristalliline tselluloos  
Naatriumkroskarmelloos  
Veevaba koloidne ränidioksiid  
Magneesiumstearaat

#### Kõvakapsli kest

Želatiin  
Titaandioksiid  
Briljantsinine FCF  
Erütrosiin  
Päikeseloojangukollane (E110)

#### Valge trükitint

Šellak  
Propüleenglükool  
Naatriumhüdrosiid  
Povidoon  
Titaandioksiid

### **6.2. Sobimatus**

Ei kohaldata.

### **6.3. Kõlblikkusaeg**

3 aastat

Pärast pudeli esmast avamist: 30 päeva

#### **6.4. Säilitamise eritingimused**

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel temperatuuri eritingimusi.

Hoida originaalpakendis ning hoida pudel tihedalt suletuna, niiskuse ja valguse eest kaitstult.

#### **6.5. Pakendi iseloomustus ja sisu**

Suure tihedusega polüetüleenist (HDPE) pudel, mis sisaldab 30 kõvakapslit ja millel on polüpropüleenist lastekindlad korgid, mis sisaldavad polüpropüleenvaigust induktsioontihendeid. Iga pudel sisaldab ka 1,5 g ränigeeliga desikanti ja polüesterraami.

Pakendi suurus: 30 kõvakapslit.

#### **6.6. Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks**

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

### **7. MÜÜGILOA HOIDJA**

Vanda Pharmaceuticals Netherlands B.V.

Prins Bernhardplein 200

1097 JB Amsterdam

Holland

### **8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

EU/1/15/1008/001

### **9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV**

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 3. juuli 2015

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 3. juuli 2020

### **10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV**

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on kättesaadav Euroopa Ravimiameti kodulehel

<http://www.ema.europa.eu>.

## **II LISA**

- A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

## **A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA**

### Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress

Hälsa Pharma GmbH  
Hafenweg 18-20  
48155 Münster  
Saksamaa

## **B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**

Retseptiravim.

## **C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

## **D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

- Riskijuhtimiskava

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Raviameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

**III LISA**  
**PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT**

## **A. PAKENDI MÄRGISTUS**



**VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**

**KARP 30 KAPSLIT SISALDAVA PUDELIGA**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

HETLIOZ 20 mg kõvakapslid  
tasimelteoon

**2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS**

Üks kõvakapsel sisaldab 20 mg tasimelteooni.

**3. ABIAINED**

Sisaldab laktoosi ja päikeseloojangukollast (E110).  
Lisateave on pakendi infolehel.

**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

Kõvakapsel  
30 kõvakapslit

**5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)**

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.  
Suukaudne.

**6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS**

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

**7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**

Kuivatusainet mitte alla neelata.

**8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

Kasutada 30 päeva jooksul pärast esmast avamist.

Avamise kuupäev:

**9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**

Hoida originaalpakendis ning hoida pudel tihedalt suletuna, niiskuse ja valguse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMIPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE****11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

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

**12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

EU/1/15/1008/001

**13. PARTII NUMBER**

Partii nr

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED****15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

HETLIOZ  
20 mg

**17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöökood**

Lisatud on 2D-vöökood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

PC  
SN  
NN

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL SISEPAKENDIL**  
**30 KAPSLIT SISALDAVA PUDELI ETIKETT**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

HETLIOZ 20 mg kõvakapslid  
tasimelteoon

**2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS**

Üks kõvakapsel sisaldab 20 mg tasimelteooni.

**3. ABIAINED**

Sisaldab laktoosi ja päikeseloojangukollast (E110).  
Lisateave on pakendi infolehel.

**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

Kõvakapsel

30 kõvakapslit

**5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)**

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.  
Suukaudne.

**6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS**

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

**7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**

**8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

**9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**

Hoida originaalpakendis ning hoida pudel tihedalt suletuna, niiskuse ja valguse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMIPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTTEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

**12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

EU/1/15/1008/001

**13. PARTII NUMBER**

Partii nr

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**

**15. KASUTUSJUHEND**

**16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

HETLIOZ  
20 mg

**17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöökood**

**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

## **B. PAKENDI INFOLEHT**

## **Pakendi infoleht: teave patsiendile**

### **HETLIOZ 20 mg kõvakapslid** Tasimelteoon

#### **Enne ravimi võtmist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.**

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või apteekriga.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

#### **Infolehe sisukord**

1. Mis ravim on HETLIOZ ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne HETLIOZi võtmist
3. Kuidas HETLIOZi võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas HETLIOZi säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

#### **1. Mis ravim on HETLIOZ ja milleks seda kasutatakse**

HETLIOZ sisaldab toimeainena tasimelteooni. Seda tüüpi ravimeid nimetatakse „melatoniini agonistiks” ja need reguleerivad organismi ööpäevarütme.

Seda kasutatakse mitte-24-tunnise une-ärkveloleku häire raviks täiesti pimedatel patsientidel.

#### **Kuidas HETLIOZ toimib**

Nägevatel inimestel aitab ööpäevane valgustaseme vaheldumine sünkroonida organismi siserütme, näiteks unisust öösel ja aktiivsust päeval. Organism reguleerib neid rütme mitme mehhanismiga, sealhulgas hormooni melatoniini teket suurendades või vähendades.

Täiesti pimedad mitte-24-tunnise une-ärkveloleku häirega patsiendid ei näe valgust, mistõttu nende organismi siserütmid on nihkes 24-tunnise tsükliga, nii et tekivad unisuse perioodid päeval ja unetus öösel. HETLIOZi toimeaine tasimelteoon aitab sünkroonida organismi siserütme ja lähtestab need iga päev. See ühitab organismi siserütmid tavalise 24-tunnise öö ja päeva tsükliga ning parandab nii unerütmi. Inimeste organismi siserütmidel on individuaalseid erinevusi, mispärast võib kesta mitu nädalat või kuni 3 kuud, enne kui on märgata sümptomite paranemist.

#### **2. Mida on vaja teada enne HETLIOZi võtmist**

##### **HETLIOZi ei tohi võtta,**

kui olete tasimelteooni või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline.

##### **Hoiatused ja ettevaatusabinõud**

Pärast HETLIOZi võtmist peate valmistuma magama minekuks ja tegema ainult neid toiminguid nagu tavaliselt enne magama minekut.

##### **Lapsed ja noorukid**

HETLIOZi ei tohi anda alla 18-aastastele lastele, sest HETLIOZi ei ole uuritud alla 18-aastastel ja toime neile on teadmata.

### **Muud ravimid ja HETLIOZ**

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te võtate või olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid. Need ravimid on muu hulgas järgmised.

- Ravimid, mis teadaolevalt vähendavad ensüümi CYP1A2 aktiivsust, näiteks fluvoksamiin (depressiooni ja obsessiiv-kompulsiiivse häire ravim).
- Ravimid, mis teadaolevalt vähendavad ensüümi CYP3A4 aktiivsust, näiteks ketokonasool (seeninfektsioonide ravim).
- Ravimid, mis teadaolevalt suurendavad ensüümi CYP3A4 aktiivsust, näiteks rifampitsiin (seeninfektsioonide ravim).
- Ravimid, mis teadaolevalt vähendavad ensüümi CYP2C19 aktiivsust, näiteks omeprasool (kõrvetiste ja gastroösofageaalse reflukshaiguse ravim).
- Kõrge vererõhu ja teiste südamehaiguste raviks kasutatavad beetablokaatorid, näiteks atenolool, metoprolol ja propranolol.

Kui mõni ülalmainitud kehtib teie kohta (või kui te ei ole selles kindel), siis pidage enne HETLIOZi kasutamist nõu oma arsti või apteekriga.

### **Rasedus, imetamine ja viljakus**

Kui te olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arsti või apteekriga. Ettevaatusena on parem vältida tasimelteooni kasutamist raseduse ajal. Kui te rasestute HETLIOZi kasutamise ajal, konsulteerige otsekohe oma arstiga, sest HETLIOZi ei soovitata võtta, kui olete rase või imetate last.

### **HETLIOZ sisaldab laktoosi**

Kui arst on teile öelnud, et te ei talu teatud suhkruid, peate te enne ravimi kasutamist konsulteerima arstiga.

### **HETLIOZ sisaldab päikeseloojangukollast (E110)**

Öelge oma arstile, kui olete allergiline päikeseloojangukollase (E110) suhtes. HETLIOZ sisaldab päikeseloojangukollast (E110), mis võib põhjustada allergilisi reaktsioone.

### **HETLIOZ sisaldab naatriumi**

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi ühes kapslis, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

## **3. Kuidas HETLIOZi võtta**

Võtke seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst või apteeker on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

### **Kui palju ravimit võtta**

Soovitav annus on üks kapsel igal õhtul üks tund enne magamaminekut. Üritage võtta ravimit igal õhtul samal kellaajal. Inimeste organismi siserütmidel on individuaalseid erinevusi, mispärast võib kesta mitu nädalat või kuni 3 kuud, enne kui on märgata sümptomite paranemist. Seetõttu võib arst paluda teil võtta HETLIOZi kuni 3 kuud, enne kui ta kontrollib, kas see teile mõjub.

### **HETLIOZi võtmine**

- Võtke ravimit suu kaudu.
- Neelake kapsel tervena.
- HETLIOZi on kõige parem võtta tühja kõhuga, sest toit võib vähendada organismi imenduva ravimi kogust. Kui sööte ravimi võtmise tavalise kellaaja paiku suure rasvasisaldusega toitu, on parem, kui ootate enne HETLIOZi võtmist 2 tundi.
- Pudeli avamiseks vajutage kork alla ja keerake vastupäeva.

### **Kui te võtate HETLIOZi rohkem, kui ette nähtud**

Kui te võtate kogemata HETLIOZi rohkem, kui arst soovitas, võtke ühendust oma arstiga või pöörduge nõu saamiseks lähimasse haiglasse. Võtke pudel endaga kaasas, et lihtsamalt kirjeldada, mida olete võtnud.

### **Kui te unustate HETLIOZI võtta**

- Jätke vahelejäanud annus võtmata. Võtke järgmine annus järgmisel päeval tavalisel kellaajal. Ärge võtke kahekordset annust.

### **Kui te lõpetate HETLIOZI võtmise**

Ärge lõpetage HETLIOZI kasutamist arstiga rääkimata.

- Kui HETLIOZI ei võeta igal õhtul, kaob uuesti organismi siserütmide sünkroonsus tavalise 24-tunnise päeva ja öö tsükliga. See tähendab, et sümptomid taastuvad.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

## **4. Võimalikud kõrvaltoimed**

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki. Selle ravimiga võivad kaasnedä järgmised kõrvaltoimed.

**Väga sage** (võib esineda enam kui 1 inimesel 10st):

- peavalu

**Sage** (võib esineda kuni 1 inimesel 10st):

- unerütmi muutused
- unetus
- pearinglus
- suukuivus
- väsimus
- seedehäired
- iiveldus
- maksatalituse muutuse markerid vereanalüüsis (alaniinaminotransferaas)
- ebatavalised unenäod
- unisus

**Aeg-ajalt** (võib esineda kuni 1 inimesel 100-st):

- maitsehäired
- maksatalituse muutuse markerid vereanalüüsis (aspartaataminotransferaas ja gammaglutamüültransferaas)
- sagenenud päevane urineerimine
- hirmunenäod
- kõrvade kumisemine
- uimasus

### **Kõrvaltoimetest teatamine**

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

## **5. Kuidas HETLIOZI säilitada**

- Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.
- Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikusaega, mis on märgitud pudelil ja karbil pärast „Kõlblik kuni/EXP“. Kõlblikusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.
- See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel temperatuuri eritingimusi.
- Hoida originaalpakendis ning hoida pudel tihedalt suletuna, niiskuse ja valguse eest kaitstult.
- Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.



## 6. Pakendi sisu ja muu teave

### Mida HETLIOZ sisaldab

- Toimeaine on tasimelteoon. Iga kõvakapsel sisaldab 20 mg tasimelteooni.
- Teised koostisosad on veevaba laktoos, mikrokristalliline tselluloos, naatriumkroskarmelloos, veevaba kolloidne ränidioksiid ja magneesiumstearaat.
- Kõvakapsli kest koosneb želatiinist, titaandioksiidist, briljantsinisest FCF, erütrosiinist ja päikeseloojangukollasest (E110).
- Valge trükikirjaga pakend sisaldab šellakit, propüleenglükooli, naatriumhüdroksiidi, povidoon ja titaandioksiidi.

### Kuidas HETLIOZ välja näeb ja pakendi sisu

HETLIOZi kõvakapslid on tumesinised, läbipaistmatud, valge trükikirjaga „VANDA 20 mg”. Igal pudelil on lastekindel kork ja pudel sisaldab 30 kõvakapslit.

### Müügi- ja hoidja

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

### Tootja

Hälsa Pharma GmbH  
Hafenweg 18-20  
48155 Münster  
Saksamaa

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügi- ja hoidja kohaliku esindaja poole:

#### 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

#### Norge

Vanda Pharmaceuticals Netherlands B.V.  
Tlf: +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

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**United Kingdom**

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

**Infoleht on viimati uuendatud****Muud teabeallikad**

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>.