

I PRIEDAS

PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

HETLIOZ 20 mg kietosios kapsulės

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekvienoje kietojoje kapsulėje yra 20 mg tazimelteono.

Pagalbinės medžiagos, kurių poveikis žinomas

Kiekvienoje kietojoje kapsulėje yra 183,25 mg laktozės (bevandenės) ir 0,03 mg oranžinio geltonojo S (E110).

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Kietoji kapsulė

Tamsiai mėlyna matinė kietoji kapsulė (išmatavimai: 19,4 x 6,9 mm), ant kurios baltu rašalu užrašyta „VANDA 20 mg“.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

HETLIOZ skirtas gydyti visiškai aklius suaugusiuosius, kuriems diagnozuotas 24 val. miego ir būdravimo ciklo (MBC) sutrikimas (angl. *Non-24-Hour Sleep-Wake Disorder, Non-24*).

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Dozavimas

Dozė ir laikas

Rekomenduojama dozė yra 20 mg (1 kapsulė) tazimelteono per parą, kurią reikia išgerti valandą prieš miegą, kiekvieną vakarą tuo pačiu metu.

HETLIOZ skirtas ilgalaikiam vartojimui.

Senyvi pacientai

Vyresniems nei 65 metų žmonėms koreguoti vaisto dozės nerekomenduojama (žr. 5.2 skyrių).

Inkstų veiklos sutrikimas

Pacientams, kurių inkstų veikla sutrikusi, koreguoti vaisto dozės nerekomenduojama (žr. 5.2 skyrių).

Kepenų veiklos sutrikimas

Pacientams, turintiems lengvų ar vidutinio sunkumo kepenų veiklos sutrikimų, koreguoti vaisto dozės nebūtina (žr. 5.2 skyrių). Tazimelteono tyrimų su pacientais, turinčiais sunkių kepenų veiklos sutrikimų (C klasės pagal *Child-Pugh* klasifikaciją), neatlikta; todėl tazimelteono išrašant pacientams, turintiems sunkių kepenų veiklos sutrikimų, rekomenduojama imtis atsargumo priemonių.

Vaikų populiacija

Tazimelteono saugumas ir veiksmingumas vaikams ir paaugliams nuo 0 iki 18 metų neištirti. Duomenų nėra.

Vartojimo metodas

Vartoti per burną. Kietąsias kapsules reikia nuryti nekramčius. Kapsulių nelaužykite, kadangi milteliai yra nemalonaus skonio.

Tazimelteono negalima vartoti su maistu; jei pacientas valgo riebų maistą, rekomenduojama palaukti bent 2 valandas prieš vartojant tazimelteoną (žr. 5.2 skyrių).

4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pavartoję tazimelteono, pacientai turėtų ruoštis miegui ir nesiimti kitos veiklos.

Atsargumo priemonių reikia imtis, kai tazimelteonas skiriamas kartu su fluvoksaminu ar kitais stipriais CYP1A2 inhibitoriais, ypač tais, kurie taip pat slopina kitus tazimelteono klirensę dalyvaujančius fermentus, nes gali labai padidėti tazimelteono ekspozicija ir kilti didesnė nepageidaujamų reakcijų rizika (žr. 4.5 skyrių).

Atsargumo priemonių reikia imtis, kai tazimelteonas skiriamas kartu su rifampinu ar kitais CYP3A4 induktoriais, nes gali labai sumažėti tazimelteono ekspozicija ir sumažėti jo veiksmingumas (žr. 4.5 skyrių).

Pacientams reikia nurodyti pradėti gydymą tazimelteonu nepaisant paros ritmo fazės. Pacientų reakciją į tazimelteoną gydytojai turi įvertinti praėjus 3 mėnesiams nuo gydymo pradžios. Pokalbio metu jie turi įvertinti bendrą pacientų funkcionavimą pabrėžiant nusiskundimus dėl miego ir būdravimo ciklo.

Pagalbinės medžiagos

HETLIOZ kietosiose kapsulėse yra laktozės. Šio vaistinio preparato negalima vartoti pacientams, kuriems nustatytas retas paveldimas sutrikimas – galaktozės netoleravimas, visiškas laktazės stygius arba gliukozės ir galaktozės malabsorbcija.

HETLIOZ kietosiose kapsulėse yra azodažiklio oranžinio geltonojo S (E110), kuris gali sukelti alerginių reakcijų.

Šio vaisto kietojoje kapsulėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Kitų vaistinių preparatų poveikio tazimelteonui potencialas

Nustatyta, kad fermentai CYP1A2 ir CYP3A4 dalyvauja metabolizuojant tazimelteoną, o CYP2C9/C19 poveikis yra minimalus. Tyrimais įrodyta, kad CYP1A2 ir CYP3A4 slopinantys vaistiniai preparatai keičia tazimelteono metabolizmą *in vivo*.

Stiprūs CYP1A2 inhibitoriai (pvz., fluvoksaminas, ciprofloksacinas ir enoksacinas)

Atsargumo priemonių reikia imtis, kai tazimelteonas skiriamas kartu su fluvoksaminu ar kitais stipriais CYP1A2 inhibitoriais, kaip antai ciprofloksacinu ir enoksacinu, nes gali labai padidėti tazimelteono ekspozicija ir kilti didesnė nepageidaujamų reakcijų rizika: kartu su fluvoksamino 50 mg doze vartojamo tazimelteono AUC_{0-inf} ir C_{max} padidėjo atitinkamai 7 ir 2 kartus (fluvoksamino pavartojus 6 dienas po 50 mg per parą). Tai ypač svarbu skiriant kartu su stipriais CYP1A2 inhibitoriais, kurie taip pat slopina kitus tazimelteono klirensę dalyvaujančius fermentus (pvz., fluvoksaminu ir ciprofloksacinu).

Stiprūs CYP3A4 inhibitoriai (pvz., ketokonazolas)

Kartu su ketokonazolo 400 mg doze vartojamo tazimelteono ekspozicija padidėjo maždaug 50 proc. (ketokonazolo pavartojus 5 dienas po 400 mg per parą). Šio vieno veiksnio klinikinė reikšmė nėra aiški, tačiau dėl padidėjusios ekspozicijos rekomenduojama atsargiai stebėti pacientą.

Stiprūs CYP3A4 induktoriai (pvz., rifampinas)

Tazimelteoną reikia vengti vartoti kartu su rifampinu ar kitais CYP3A4 induktoriais, nes gali labai sumažėti tazimelteono ekspozicija ir sumažėti jo veiksmingumas: kartu su rifampino 600 mg doze vartojamo tazimelteono ekspozicija sumažėjo maždaug 90 proc. (rifampino pavartojus 11 dienų po 600 mg per parą).

Rūkymas (vidutinio stiprumo CYP1A2 induktorius)

Tazimelteono ekspozicija rūkančių pacientų organizme buvo maždaug 40 proc. mažesnė nei nerūkančiųjų (žr. 5.2 skyrių). Pacientus reikia įspėti, kad vartojant tazimelteoną reikėtų mesti rūkyti arba sumažinti rūkymą.

Beta blokatoriai

Tuo pat metu vartojant beta adrenerginių receptorių antagonistus, tazimelteono veiksmingumas gali būti mažesnis. Rekomenduojama stebėti veiksmingumą, jeigu jis nepasiekiamas tais atvejais, kai pacientas vartoja beta blokatorių. Gydytojas turi apsvarstyti, ar pagrįsta beta blokatorių pakeisti kitu ne beta blokatoriumi, ar nutraukti Hetlioz vartojimą.

Galimas alkoholio poveikis tazimelteonui

Atliekant tyrimą su 28 sveikais savanoriais, kartu su 20 mg tazimelteono doze tiriamieji išgėrė vieną etanolio dozę (moterys – 0,6 g/kg, vyrai 0,7 g/kg). Pagal kai kuriuos psichomotorinius tyrimo rodiklius (intoksikaciją, girtumą, budrumą/apsnūdimą, pusiausvyros platformos tyrimą) pavartojus tazimelteono ir etanolio, buvo nustatyta stipresnio poveikio tendencija (palyginti su vienu etanolio), bet nuspręsta, kad šis poveikis nereikšmingas.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Nėštumas

Duomenų apie tazimelteono vartojimą nėštumo metu nėra arba jų nepakanka. Atliekant tyrimus su gyvūnais, gestacijos laikotarpiu tazimelteoną panaudojus didesnėmis dozėmis, nei jis vartojamas kliniškai, pasireiškė toksinis poveikis gyvūnų vystymuisi (embriono ir vaisiaus žūtis, palikuonių neurologiniai ir elgsenos sutrikimai, sutrikęs augimas ir vystymasis). Nėštumo metu tazimelteono geriau nevartoti.

Žindymas

Nežinoma, ar tazimelteonas/metabolitai išsiskiria į motinos pieną. Pavojaus žindomiems vaikams atmesti negalima. Atsižvelgiant į žindymo naudą kūdikiui ir gydymo naudą motinai, reikia nuspręsti, ar nutraukti žindymą, ar nutraukti/susilaikyti nuo gydymo tazimelteonu.

Vaisingumas

Duomenų apie tazimelteono poveikį žmonių vaisingumui nėra. Atlikus toksinio poveikio reprodukcijai ir vystymuisi tyrimus, nustatyta, kad didelėmis tazimelteono dozėmis gydytų žiurkių rujos ciklas pailgėjo, tačiau poveikio poravimosi rezultatams ar patinų vaisingumui nenustatyta, o poveikis patelių vaisingumui buvo labai nedidelis.

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Tazimelteonas gali sukelti mieguistumą, todėl gali veikti gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus. Pavartojus tazimelteono, pacientai turėtų ruoštis miegui ir nesiimti kitos veiklos ir nevaldyti mechanizmų, nes tazimelteonas gali trukdyti atlikti darbus, kuriems būtinas visiškas budrumas.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka

Atliekant klinikinius tyrimus, labiausiai paplitusios nepageidaujamos reakcijos (>3 proc.) buvo galvos skausmas (10,4 proc.), mieguistumas (8,6 proc.), pykinimas (4 proc.) ir galvos svaigimas (3,1 proc.). Nepageidaujamos reakcijos, apie kurias pranešta dažniausiai, buvo daugiausia lengvos arba vidutinio sunkumo ir laikinos.

Nepageidaujamos reakcijos, dėl kurių gydymas buvo nutrauktas, pasireiškė 2,3 proc. tazimelteonu gydytų pacientų. Dažniausios nepageidaujamos reakcijos, dėl kurių gydymas buvo nutrauktas, buvo mieguistumas (0,23 proc.), košmarai (0,23 proc.) ir galvos skausmas (0,17 proc.)

Nepageidaujamų reakcijų santrauka lentelėje

Toliau pateiktoje lentelėje nurodytos visos nepageidaujamos reakcijos, nustatytos tazimelteonu gydytiems suaugusiems pacientams, dalyvavusiems klinikiniuose tyrimuose su 1 772 pacientais, kurie buvo gydomi tazimelteonu. Lentelėje vartojami šie pagal MedDRA organų sistemų klases ir dažnį suskirstytų nepageidaujamų reakcijų terminai: labai dažnas ($\geq 1/10$); dažnas (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$); nedažnas (nuo $\geq 1/1\ 000$ iki $< 1/100$); retas (nuo $\geq 1/10\ 000$ iki $< 1/1\ 000$); labai retas ($< 1/10\ 000$). Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamos reakcijos pateiktos mažėjančio sunkumo tvarka.

Lentelė 1: Nepageidaujamų reakcijų į vaistą santrauka

Organų sistemos klasė	Labai dažnas	Dažnas	Nedažnas
Psichikos sutrikimai		Miego sutrikimas, nemiga, neįprasti sapnai	Košmarai
Nervų sistemos sutrikimai	Galvos skausmas	Mieguistumas, galvos svaigimas	Dizgeuzija
Ausų ir labirintų sutrikimai			Tinitas
Virškinimo trakto sutrikimai		Dispepsija, pykinimas, džiūstanti burna	
Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai			Poliakiurija
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai		Nuovargis	Miglotas mąstymas
Tyrimai		Padidėjęs alanino aminotransferazės kiekis	Padidėjęs aspartato aminotransferazės kiekis, padidėjęs gama-gliutamil transferazės kiekis

Pranešimas apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas

Svarbu pranešti apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

4.9 Perdozavimas

Klinikinės patirties, susijusios su tazimelteono perdozavimo poveikiu, sukaupta nedaug.

Kaip ir visais kitais perdozavimo atvejais, perdozavus tazimelteono reikia imtis bendrųjų simptominių gydymo ir pagalbinių priemonių, o, prireikus, nedelsiant atlikti ir skrandžio lavažą. Pagal poreikį į veną

lašinami skysčiai. Reikia stebėti kvėpavimą, pulsą, kraujospūdį ir kitus atitinkamus gyvybinius rodiklius bei taikyti bendrąsias pagalbines priemones.

Nors hemodializė buvo veiksminga siekiant pašalinti tazimelteoną ir daugumą jo metabolitų iš inkstų veiklos sutrikimų turinčių pacientų organizmo, nežinoma, ar taikant hemodializę, pavyktų veiksmingai sumažinti jo ekspoziciją perdozavimo atveju.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – psicholeptikai, melatonino receptorių agonistai; ATC kodas – N05CH03

Veikimo mechanizmas

Tazimelteonas yra cirkadinio ciklo reguliatorius, kuris „atstato“ vidinį laikrodį suprachiazmatiniame branduolyje. Tazimelteonas veikia kaip dvejopo poveikio melatonino receptorių agonistas (DMRA), selektyviai agonistiškai veikiantis MT₁ ir MT₂ receptorių. Manoma, kad šie receptoriai dalyvauja kontroliuojant cirkadinius ritmus.

Vidinis laikrodis reguliuoja cirkadinius hormonų, tarp jų melatonino ir kortizolio, ritmus ir suderina (synchronizuoja) fiziologinius miego ir budrumo ciklo bei metabolinės ir širdies ir kraujagyslių sistemos homeostazės procesus.

Farmakodinaminis poveikis

Tazimelteonas veikia MT₁ ir MT₂ receptorių kaip DMRA. Su MT₂ receptorių tazimelteonas jungiasi stipriau nei su MT₁. Didžiosios daugumos tazimelteono metabolitų jungimosi prie MT₁ ir MT₂ receptorių afinitetas yra mažesnis nei viena dešimtoji pirminės molekulės afiniteto.

Tazimelteono ir didžiosios daugumos jo metabolitų afinitetas daugiau kaip 160 kitų farmakologiškai svarbių receptorių yra neapčiuopiamas. Prie tokių receptorių priskiriamas gama aminosviesto rūgšties receptorių kompleksas (sedatyvinių migdomųjų jungimosi vieta) ir receptoriai, kurie jungiasi su neuropeptidais, citokinais, serotoninu, noradrenalinu, acetilcholinu ir opiatais.

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

Tazimelteono veiksmingumas gydant 24 val. miego ir būdravimo ciklo (MBC) sutrikimą įrodytas atliekant du atsitiktinių imčių, dvigubai koduotus, placebo kontroliuojamus, daugiacentrius, paralelinių grupių tyrimus (SET ir RESET) su visiškai aklais pacientais, kuriems buvo nustatytas 24 val. MBC sutrikimas.

Atliekant tyrimą SET, atsitiktinės atrankos būdu 84 pacientams, kuriems buvo nustatytas 24 val. MBC sutrikimas (vidutinis amžius – 54 metai), buvo paskirta tazimelteono 20 mg dozė arba placebo, kuriuos jie turėjo išgerti likus valandai iki miego, tuo pat metu kiekvieną vakarą, ir vartoti iki 6 mėnesių.

RESET buvo atsitiktinių imčių gydymo nutraukimo poveikio tyrimas, atliktas su 20 pacientų, kuriems buvo nustatytas 24 val. MBC sutrikimas (vidutinis amžius – 55 metai); šio tyrimo tikslas buvo įvertinti, ar tazimelteono veiksmingumas išlieka po 12 savaičių. Maždaug 12 savaičių pacientai vartojo tazimelteoną po 20 mg likus valandai iki miego, tuo pat metu kiekvieną vakarą. Pacientams, kuriems parengiamajame etape apskaičiuotasis laikas iki didžiausios melatoninio koncentracijos susidarymo (melatonino akrofazės) buvo fiksuojamas maždaug tuo pačiu paros metu (o ne vėliau, kaip tikėtasi), atsitiktinės atrankos būdu buvo paskirtas placebo arba toliau buvo skiriama tazimelteono 20 mg dozė; paskirtą preparatą tiriamieji vartojo 8 savaites.

Atliekant tyrimus SET ir RESET, vidinio laikrodžio suderinimas buvo vertinamas pagal aMT6s ir kortizolio kiekį. Abu tyrimai įrodė, kad tazimelteonas gali suderinti 24 val. MBC ciklo sutrikimą turinčių pacientų vidinį laikrodį, o tyrimas RESET parodė, jog siekiant, kad suderinimas išliktų, tazimelteoną būtina ir toliau vartoti kiekvieną dieną.

Pacientų, kuriems nustatytas 24 val. MBC sutrikimas, cirkadinių ritmų suderinimas

Atliekant tyrimą SET, vertinant pagal aMT6s ir kortizolio kiekį, per mėnesį tazimelteono grupėje cirkadinius ritmus pavyko suderinti daugiau pacientų, nei placebo grupėje (atitinkamai 20 plg. su 2,6 proc. ir 17,5 plg. su 2,6 proc.). Analizuojant suderinimo rezultatus pacientų pogrupyje po 7 mėnesių, nustatyta, kad iki 7-o mėnesio cirkadinius ritmus pavyko suderinti 59 proc. tazimelteonu gydytų pacientų, o tai rodo, kad kai kuriems pacientams atsakas į gydymą gali pasireikšti tik po kelių savaičių ar mėnesių. Atlikus tyrimą RESET, nustatyta, kad nutraukus gydymą tazimelteonu, suderinimą pavyko išlaikyti daugiau pacientų, nei nustojus vartoti placebo (aMT6s: 90 plg. su 20 proc.; kortizolis: 80 plg. su 20 proc.).

Pacientų, kuriems nustatytas 24 val. MBC sutrikimas, klinikinis atsakas

Tazimelteono veiksmingumas gydant klinikinius simptomus, įskaitant teigiamą poveikį cirkadiniam miego ir būdravimo ciklui ir klinikiškai bendro pacientų, kuriems nustatytas 24 val. MBC sutrikimas, funkcinio aktyvumo rodikliams, įrodytas atliekant tyrimus SET ir RESET (3 lentelė). Siekiant įvertinti klinikinį atsaką tyrimo SET metu, buvo naudojama sudėtinė ir 4 (nakties ir dienos miego trukmės ir laiko bei bendro funkcinio aktyvumo) rodiklių sudaryta skalė. Kad pacientą būtų galima priskirti prie tiriamųjų, kuriems pasireiškė klinikinis atsakas, jo cirkadiniai ritmai turėjo būti suderinti, o vertinamas pagal šią skalę, vadinamą pacientų, kuriems nustatytas 24 val. MBC sutrikimas, klinikinio atsako vertinimo skale (angl. *Non-24 Clinical Response Scale, N24CRS*) turėjo būti ≥ 3 . Skalės komponentai pateikiami 2 lentelėje.

2 lentelė Pacientų, kuriems nustatytas 24 val. MBC sutrikimas, klinikinio atsako vertinimo skalė

Vertinimas	Atsako slenkstinė riba
Nakties miegas 25 proc. tų naktų, kai sutrikimo simptomai buvo stipriausi	≥ 45 minutėmis pailgėjusi vidutinė nakties miego trukmė
Miegas dienos metu 25 proc. tų dienų, kai sutrikimo simptomai buvo stipriausi	≥ 45 minutėmis sumažėjusi vidutinė dienos miego trukmė
Miego laikas	≥ 30 minučių padidėjimas ir ≤ 2 val. standartinis nuokrypis dvigubai koduoto tyrimo etape
CGI-C	≤ 2 pokytis nuo vidutiniškai 112–183-os dienos, palyginti su gydymo pradžia

Klinikinis atsakas pagal miego ir būdravimo trukmės ir laiko rodiklius

Atliekant tyrimus SET ir RESET, nakties miego ir pogrūlių dienos metu trukmė ir laikas buvo vertinami pagal pacientų pildomus dienoraščius. Tyrimo SET metu pacientai dienoraščius pildė vidutiniškai 88 dienas atrankinės patikros etape ir 133 dienas atsitiktinės atrankos etape. Tyrimo RESET metu pacientai dienoraščius pildė vidutiniškai 57 dienas parengiamajame etape ir 59 dienas atsitiktinės atrankos ir gydymo nutraukimo etapuose.

Kadangi pacientams, kuriems nustatytas 24 val. MBC sutrikimas, sutrikusio nakties miego ir mieguistumo dienos metu simptomai pasireiškia cikliška, o jų sunkumas priklauso nuo kiekvieno paciento cirkadinio ritmo suderinimo su 24 val. para būsenos (simptomai silpniausi, kai cirkadiniai ritmai yra visiškai suderinti, o sunkiausi – kai cirkadiniai ritmai atsilieka nuo paros ciklo 12 val.), pagal bendrą nakties miego laiką ir

pogulių dienos metu trukmę veiksmingumo vertinamosios baigtys buvo vertinamos remiantis 25 proc. naktų, kuriomis nakties miego trukmė buvo mažiausia, ir 25 proc. dienų, kuriomis pogulių dienos metu trukmė, buvo didžiausia, duomenimis. Atliekant tyrimą SET, prieš pradėdant gydymą, tazimelteono grupės pacientų nakties miego ir pogulių dienos metu trukmė 25 proc. tų naktų ir dienų, kuriomis 24 val. MBC sutrikimo simptomai pasireiškė stipriausiai, siekė atitinkamai vidutiniškai 195 ir 137 minutes. Vidutinis miego laikas buvo vertinamas pagal kiekvieno žmogaus pageidaujamą bendro miego laikotarpį per bent vieną cirkadinį periodą. Tyrimų SET ir RESET metu taikant gydymą tazimelteonu, vertinimas pagal visas šias vertinamąsias baigtis reikšmingai pagerėjo (palyginti su placebo) (žr. 3 lentelę).

3 lentelė Gydomo tazimelteono 20 mg dozėmis poveikis pacientų, kuriems nustatytas 24 val. MDC sutrikimas, klinikiniam atsakui

	Tazimelteono 20 mg dozė	Placebas	Skirtumas, proc.	P reikšm ė
Tyrimas SET				
Klinikinis atsakas (suderinimas + N24CRS ≥ 3)⁽¹⁾	9/38 (23,7)	0/34 (0)	23,7	0,0028
N24CRS ≥ 3⁽²⁾	11/38 (28,9)	1/34 (2,9)	26,0	0,0031
N24CRS ≥ 2⁽²⁾	22/38 (57,9)	7/34 (20,6)	37,3	0,0014
Nakties miegas 25 proc. tų naktų, kai sutrikimo simptomai buvo stipriausi (minutėmis)⁽³⁾	56,80	17,08	39,71	0,0055
Miegas dienos metu 25 proc. tų dienų, kai sutrikimo simptomai buvo stipriausi (minutėmis)^{(3),(4)}	-46,48	-17,87	-28,61	0,0050
≥ 45 min. pagerėjimas tiek nakties miego, tiek miego dienos metu požiūriu (proc.)⁽⁵⁾	31,6	8,8	22,8	0,0177
Miego laikas (minutėmis)^{(1),(3)}	35,00	14,48	20,52	0,0123
Tyrimas RESET				
Nakties miegas 25 proc. tų naktų, kai sutrikimo simptomai buvo stipriausi (minutėmis)⁽³⁾	-6,74	-73,74	67,00	0,0233
Miegas dienos metu 25 proc. tų dienų, kai sutrikimo simptomai buvo stipriausi (minutėmis)^{(3),(4)}	-9,31	49,95	-59,25	0,0266
Miego laikas (minutėmis)^{(1),(3)}	19,99	-16,05	36,04	0,0108

⁽¹⁾ Didesni skaičiai rodo pagerėjimą.

⁽²⁾ Jautrumo analizė.

⁽³⁾ P reikšmė apskaičiuota remiantis kovariacijos modelio analize, o vienetai yra minučių mažiausiųjų kvadratų (MK) vidurkis.

⁽⁴⁾ Mažesni skaičiai rodo pagerėjimą.

⁽⁵⁾ *Post-hoc* analizė.

Atsakas pagal klinikinius bendro funkcinio aktyvumo rodiklius

Visi tazimelteonu gydytų pacientų klinikiniai bendro funkcinio aktyvumo vertinimo rodikliai pagerėjo (2,6 pagal klinikinio bendro pokyčių išpūdžio skalę (angl. *Clinical Global Impression of Change*, CGI-C), o pacientų, kurie vartojo placebo, rodikliai nepagerėjo (3,4 pagal CGI-C), atsižvelgiant į 24 val. MBC sutrikimo sunkumą prieš pradėdant gydymą (MK vidurkio skirtumas= -0,8; p=0,0093) (4 lentelė). Atliekant

tyrimą SET, buvo vertinamas tazimelteono veiksmingumas siekiant pagerinti klinikinius bendro funkcinio aktyvumo rodiklius. Klinikinio bendro pokyčių išpūdžio skalė (CGI-C) atspindi bendrą paciento funkcinį aktyvumą jo socialinio ir profesinio gyvenimo bei sveikatos požiūriu, kuris vertinamas remiantis 7 balų skale, kurios viduryje – vertinimas „jokių pokyčių“ (4); pagal šią skalę tyrėjai vertina pacientų bendro funkcinio aktyvumo rodiklių pokyčius nuo gydymo pradžios. Pokyčiai buvo vertinami tokiais balais: 1 = labai smarkiai pagerėjo (angl. *very much improved*); 2 = labai pagerėjo (angl. *much improved*); 3 = šiek tiek pagerėjo (angl. *minimally improved*); 4 = be pokyčių (angl. *no change*); 5 = šiek tiek pablogėjo (angl. *minimally worse*); 6 = labai pablogėjo (angl. *much worse*); arba 7 = labai smarkiai pablogėjo (angl. *very much worse*).

4 lentelė. Pacientų, kuriems nustatytas 24 val. MBC sutrikimas, bendras klinikinis funkcinis aktyvumas

	Tazimelteono 20 mg dozė	Placebas	p reikšmė
CGI-C (MK vidurkis)	2,6	3,4	0,0093

Su saugumu susijusią informaciją rasite 4.8 skyriuje.

Vaikų populiacija

Europos vaistų agentūra atidėjo įpareigojimą pateikti HETLIOZ tyrimų su vienu ar daugiau visiškai aklių vaikų, kuriems nustatytas 24 val. MBC sutrikimas, populiacijos pogrupių duomenis. Vartojimo vaikams informacija pateikiama 4.2 skyriuje.

5.2 Farmakokinetinės savybės

Po 3–300 mg vartojamo tazimelteono (kai rekomenduojama paros dozė viršijama 0,15–15 kartų) farmakokinetika tiesiogiai priklauso nuo jo dozės. Po kartotinių paros dozių tazimelteono ir jo metabolitų farmakokinetika nepasikeitė.

Absorbcija

Didžiausia tazimelteono koncentracija (T_{max}) susidarė praėjus maždaug 0,5 val. po to, kai tazimelteono buvo pavartota per burną tuščiu skrandžiu. Vidutinis absoliutus tazimelteono biologinis įsisavinamumas *per os* siekia 38 proc.

Pavalgius riebaus maisto išgerto tazimelteono C_{max} buvo 44 proc. mažesnė, nei pavartoto nevalgius, o vidutinis laikas iki didžiausios koncentracijos susidarymo (T_{max}) buvo maždaug 1,75 val. ilgesnis. Todėl tazimelteoną reikia vartoti nevalgius; suvalgius riebų patiekalą, prieš vartojant tazimelteoną, rekomenduojama palaukti bent 2 valandas.

Pasiskirstymas

Nusistovėjęs pusiausvyrai tariamasis tazimelteono *per os* pasiskirstymo tūris jaunų sveikų tiriamųjų organizme siekia maždaug 59–126 l. Esant terapinei koncentracijai, maždaug 88,6–90,1 proc. tazimelteono jungiasi prie baltymų.

Biotransformacija

Tazimelteonas yra aktyviai metabolizuojamas. Tazimelteonas metabolizuojamas vykstant visų pirma oksidacijai daugelyje vietų ir oksidaciniam dealkilinimui, dėl kurio atsiveria dihidrofurano žiedas; vėliau vyksta tolesnė oksidacija, dėl kurios susidaro karboksirūgštis. Nustatyta, kad fermentai CYP1A2 (35,4%) ir CYP3A4 (24,3%) dalyvauja metabolizuojant tazimelteoną. CYP2C9 (18,8 %) ir CYP2C19 (15,1%) taip pat dalyvauja tazimelteono metabolizme. Atrodo, kad šių fermentų polimorfizmas neturi įtakos tazimelteono klirensui.

Fenolio gliukuroninimas yra pagrindinis II fazės metabolizmo kelias.

Pagrindiniai tazimelteono metabolitai melatonino receptorių veikė 13 ir mažiau kartų nei tazimelteonas.

Eliminacija

Išgėrus radioaktyviai pažymėto tazimelteono, 80 proc. visų radioaktyviųjų dalelių pašalinta su šlapimu ir maždaug 4 proc. – su išmatomis, taigi pašalinama vidutiniškai 84 proc. radioaktyviųjų dalelių. Mažiau nei 1 proc. dozės buvo pašalintas su šlapimu pirminio junginio forma.

Nustatytas vidutinis pusinės tazimelteono eliminacijos laikas yra $1,3 \pm 0,4$ val. Vidutinis pagrindinių metabolitų pusinės galutinės eliminacijos laikas \pm standartinis nuokrypis svyruoja nuo $1,3 \pm 0,5$ iki $3,7 \pm 2,2$.

Pakartotinai vartojant tazimelteoną kartą per parą, farmakokinetiniai parametrai nesikeičia ir dideli tazimelteono kiekiai nesikaupia.

Ypatingos populiacijos

Senyvi pacientai

Senyvų tiriamųjų organizme tazimelteono ekspozicija buvo maždaug dvigubai didesnė nei kitų amžiaus grupių suaugusiųjų. Dėl bendro tazimelteono ekspozicijos kintamumo skirtingų tiriamųjų organizme, šis ekspozicijos skirtumas nėra kliniškai reikšmingas, todėl koreguoti vaisto dozės nerekomenduojama.

Lytis

Bendra vidutinė tazimelteono ekspozicija moterų organizme buvo maždaug 1,6 karto didesnė, nei vyrų. Dėl bendro tazimelteono ekspozicijos kintamumo skirtingų tiriamųjų organizme, šis ekspozicijos skirtumas nėra kliniškai reikšmingas, todėl koreguoti vaisto dozės nerekomenduojama.

Rasė

Rasė neturi įtakos tariamajam tazimelteono klirensui.

Kepenų veiklos sutrikimas

Farmakokinetinės tazimelteono 20 mg dozės charakteristikos buvo lyginamos tarp 8 tiriamųjų, turinčių lengvų kepenų veiklos sutrikimų (≥ 5 ir ≤ 6 balai pagal *Child-Pugh* skalę), 8 tiriamųjų, kuriems buvo nustatyti vidutinio sunkumo kepenų veiklos sutrikimai (≥ 7 ir ≤ 9 balai pagal *Child-Pugh* skalę) ir 13 sveikų atitinkamų kontrolinės grupės tiriamųjų. Tazimelteono ekspozicija vidutinio sunkumo kepenų veiklos sutrikimų turinčių tiriamųjų organizme buvo mažiau nei du kartus didesnė. Todėl lengvų ar vidutinio sunkumo kepenų veiklos sutrikimų turintiems pacientams koreguoti vaisto dozės nereikia. Tazimelteono tyrimų su pacientais, turinčiais sunkių kepenų veiklos sutrikimų (C klasė pagal *Child-Pugh* klasifikaciją), neatlikta; todėl HETLIOZ išrašant pacientams, turintiems sunkių kepenų veiklos sutrikimų, rekomenduojama imtis atsargumo priemonių.

Inkstų veiklos sutrikimas

Farmakokinetinės tazimelteono 20 mg dozės charakteristikos buvo lyginamos tarp 8 tiriamųjų, turinčių sunkių inkstų veiklos sutrikimų (apskaičiuotasis glomerulų filtracijos greitis [aGFG] ≤ 29 mL/min/1,73m²), 8 tiriamųjų, kuriems buvo diagnozuota galutinės stadijos inkstų liga (GFG < 15 mL/min/1,73m²) ir taikoma hemodializė, ir 16 sveikų atitinkamų kontrolinės grupės tiriamųjų. Tazimelteono CL/F tariamojo ryšio su inkstų funkcija nenustatyta nei pagal apskaičiuotąjį kreatinino klirensą, nei pagal aGFG. Sunkių inkstų veiklos sutrikimų turinčių tiriamųjų išgerto tazimelteono klirensas (CL/F) buvo 30 proc. mažesnis, nei atitinkamų kontrolinės grupės tiriamųjų; vis dėlto, turint omeny jo kintamumą, šis skirtumas nebuvo reikšmingas. Pacientams, kurių inkstų veikla sutrikusi, koreguoti vaisto dozės nebūtina.

Rūkaliai (rūkymas yra vidutinio stiprumo CYP1A2 induktorius)

Tazimelteono ekspozicija rūkalių organizme buvo maždaug 40 proc. mažesnė, nei nerūkančiųjų (žr. 4.5 skyrių). Pacientus reikia įspėti, kad vartojant tazimelteoną reikėtų mesti rūkyti arba sumažinti rūkymą.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Įprastų farmakologinio saugumo, kartotinių dozių toksiškumo, genotoksiškumo, galimo kancerogeniškumo, toksinio poveikio reprodukcijai ir vystymuisi ikiklinikinių tyrimų duomenys specifinio pavojaus žmogui nerodo.

Ikiklinikinių tyrimų metu poveikis pastebėtas tik kai ekspozicija buvo tokia, kuri laikoma pakankamai viršijančia maksimalią žmogui, todėl jo klinikinė reikšmė yra maža.

Toksinis poveikis reprodukcinei sistemai

Tazimelteoną panaudojus vaikingoms žiurkėms organų genezės laikotarpiu, poveikio embriono ir vaisiaus vystymuisi nenustatyta. Didžiausią tirtą tazimelteono dozę (200 mg/kg per parą) panaudojus triušingoms triušėms organų genezės laikotarpiu, buvo nustatyta embriono žūties bei toksinio poveikio embrionui ir vaisiui atvejų (sumažėjęs vaisiaus kūno svoris ir sutrikusi osifikacija).

Organų genezės ir laktacijos laikotarpiu žiurkės pagirdžius didžiausia tirta tazimelteono doze, jų palikuonių kūno svoris nuolat buvo mažesnis nei kitų žiurkių, lytinė branda ir fizinis vystymasis sutrikę, taip pat nustatyta neurologinių ir elgsenos sutrikimų, o panaudojus vidutinę tirtą dozę, palikuonių kūno svoris buvo mažesnis. Neigiamo poveikio neturinti dozė (50 mg/kg per parą) yra maždaug 25 kartus didesnė už žmogui rekomenduojamą dozę (apskaičiuotą mg/m²).

Kancerogenežė

Tiriant peles, kancerogeninį tazimelteono potencialą patvirtinančių duomenų nenustatyta; didžiausia tirta tazimelteono dozė yra maždaug 75 kartus didesnė už žmogui rekomenduojamą 20 mg paros dozę (apskaičiuotą mg/m²). Tazimelteoną naudojant po 100 ir 250 mg/kg per parą, tarp žiurkių patinų (adenomos ir karcinomos) ir patelių (adenomos) buvo nustatyta daugiau kepenų navikų atvejų; tazimelteoną naudojant po 250 mg/kg per parą, nustatyta daugiau gimdos navikų (gimdos gleivinės adenokarcinomos) ir gimdos ir gimdos kaklelio (plokščialąstelinės karcinomos) navikų atvejų. Tazimelteoną naudojant mažiausia su žiurkėmis tirta doze, kuri yra maždaug 10 kartų didesnė už žmogui rekomenduojamą dozę (apskaičiuotą mg/m²), navikų atvejų skaičiaus padidėjimo nenustatyta.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Kietosios kapsulės turinys

Bevandenė laktozė
Mikrokristalinė celiuliozė
Kroskarmeliozės natrio druska
Bevandenis koloidinis silicio dioksidas
Magnio stearatas

Kietosios kapsulės apvalkalas

Želatina
Titano dioksidas
Briliantinis mėlynasis FCF
Eritrozinas
Oranžinis geltonasis S (E 110)

Baltasis spausdinimo rašalas

Šelakas
Propilenglikolis
Natrio hidroksidas
Povidonas
Titano dioksidas (E171)

6.2 Nesuderinamumas

Duomenys nebūtini.

6.3 Tinkamumo laikas

4 metai

Pirmąkart atidarius buteliuką – 30 parų.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Šio vaistinio preparato laikymui specialių temperatūros sąlygų nereikalaujama.

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistinis preparatas būtų apsaugotas nuo drėgmės ir šviesos. Buteliuką laikyti sandarų.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

Didelio tankio polietileno (DTPE) buteliukas, kuriame yra 30 kietųjų kapsulių, su vaikų sunkiai atidaromu polipropileno uždoriu su polipropileno dervos sandarikliu. Kiekviename buteliuke taip pat yra 1,5 g silikagelio sausiklio ritinėlis ir poliesterio tarpiklis.

Pakuotės dydis: 30 kietųjų kapsulių.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

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

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/15/1008/001

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data 2015 m. liepos 3 d.

Paskutinio perregistravimo data 2020 m. liepos 3 d

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <http://www.ema.europa.eu>.

II PRIEDAS

- A. GAMINTOJAS, ATSAKINGAS UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

A. GAMINTOJAS, ATSAKINGAS UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

Gamintojo, atsakingo už serijų išleidimą, pavadinimas ir adresas

AcertiPharma B.V.
Boschstraat 51
4811 GC Breda
Nyderlandai

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS IR APRIBOJIMAI

Receptinis vaistinis preparatas.

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

Šio vaistinio preparato PASP pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatyta Sąjungos referencinių datų sąrašė (EURD sąrašė), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

• Rizikos valdymo planas (RVP)

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

III PRIEDAS
ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

A. ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

30 VIENETŲ BUTELIUKO DĖŽUTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

HETLIOZ 20 mg kietosios kapsulės
tazimelteonas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje kietojoje kapsulėje yra 20 mg tazimelteono.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra laktozės ir oranžinio geltonojo S (E110).
Daugiau informacijos pateikta pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Kietosios kapsulės

30 kietųjų kapsulių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

Negalima nuryti sausiklio.

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

Pirmąkart atidarius, suvartoti per 30 parų.

Atidarymo data:

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo drėgmės ir šviesos. Buteliuką laikyti sandarą.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/15/1008/001

13. SERIJOS NUMERIS

Seriija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

HETLIOZ
20 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

INFORMACIJA ANT VIDINĖS PAKUOTĖS

30 VIENETŲ BUTELIUKO ETIKETĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

HETLIOZ 20 mg kietosios kapsulės
tazimelteonas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje kietojoje kapsulėje yra 20 mg tazimelteono.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra laktozės ir oranžinio geltonojo S (E110).
Daugiau informacijos pateikta pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Kietosios kapsulės

30 kietųjų kapsulių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo drėgmės ir šviesos. Buteliuką laikyti sandarų.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/15/1008/001

13. SERIJOS NUMERIS

Serijs

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

HETLIOZ
20 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

B. PAKUOTĒS LAPELIS

Pakuotės lapelis: informacija pacientui

HETLIOZ 20 mg kietosios kapsulės tazimelteonas

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką. Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją arba vaistininką. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra HETLIOZ ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant HETLIOZ
3. Kaip vartoti HETLIOZ
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti HETLIOZ
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra HETLIOZ ir kam jis vartojamas?

HETLIOZ sudėtyje yra veikliosios medžiagos tazimelteono. Toks vaistas vadinamas melatonino agonistu, kuris veikia kaip kūno paros ritmo reguliatorius.

Juo gydomas visiškai akliems suaugusiesiems diagnozuotas 24 val. miego ir būdravimo ciklo (MBC) sutrikimas.

Kaip veikia HETLIOZ

Vidinius reginčių žmonių organizmo ritmus, įskaitant mieguistumą nakties metu ir aktyvumą dienos metu, padeda sinchronizuoti dienos ir nakties metu organizmui tenkančio šviesos kiekio pokytis. Organizmas kontroliuoja šiuos ritmus daugeliu būdų, pvz., didindamas ir mažindamas hormono melatonino gamybą.

Visiškai akli pacientai, kuriems nustatytas 24 val. MBC sutrikimas, nemato šviesos, dėl to jų organizmo ritmai išsiderina ir nebesutampa su visiems kitiems žmonėms įprastu 24 val. dienos ir nakties ciklu, todėl tam tikru laikotarpiu dienos metu jie jaučiasi mieguisti, o naktį negali miegoti. Veiklioji HETLIOZ medžiaga tazimelteonas gali veikti kaip organizmo ritmų laikrodis ir atstato juos kiekvieną dieną. Tazimelteonas suderina organizmo ritmus su įprastu 24 val. dienos ir nakties ciklu ir taip pagerina miego ciklą. Dėl individualių kiekvieno asmens organizmo ritmų skirtumų simptomų palengvėjimo gali tekti laukti nuo kelių savaičių iki 3 mėnesių.

2. Kas žinotina prieš vartojant HETLIOZ

HETLIOZ vartoti negalima

jeigu yra alergija tazimelteonui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje).

Išpėjimai ir atsargumo priemonės

Išgėrę HETLIOZ, turėtumėte ruoštis eiti miegoti ir daryti tik tai, ką paprastai darote prieš miegą.

Vaikams ir paaugliams

HETLIOZ negalima vartoti vaikams iki 18 metų, nes šio vaisto tyrimų su jaunesniais nei 18 metų žmonėmis neatlikta, ir jo poveikis tokiems pacientams nežinomas.

Kiti vaistai ir HETLIOZ

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Prie tokių vaistų priskiriami:

- vaistai, kurie mažina fermento, vadinamo CYP1A2, aktyvumą. Vienas iš tokių vaistų – fluvoksaminas, kuriuo gydoma depresija ir obsesinis kompulsinis sutrikimas;
- vaistai, kurie mažina fermento, vadinamo CYP3A4, aktyvumą. Vienas iš tokių vaistų – ketokonazolas, kuriuo gydomos grybelinės infekcijos;
- vaistai, kurie didina fermento, vadinamo CYP3A4, aktyvumą. Vienas iš tokių vaistų – rifampicinas, kuriuo gydoma tuberkuliozė;
- vaistai, kurie mažina fermento, vadinamo CYP2C19, aktyvumą. Vienas iš tokių vaistų – omeprazolas, kuriuo gydomas rėmuo ir gastroezofaginio reflukso liga;
- vaistai, vadinami beta blokatoriais, kuriais gydomas padidėjęs kraujospūdis ir kiti širdies veiklos sutrikimai. Prie tokių vaistų priskiriami atenololis, metoprololis, propranololis ir kt.

Jeigu vartojate bent vieną iš pirmiau nurodytų vaistų (arba nesate tikri), prieš vartodami HETLIOZ pasitarkite su savo gydytoju arba vaistininku.

Nėštumas ir žindymo laikotarpis

Jeigu esate nėščia, žindote kūdikį, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, tai prieš vartodama šį vaistą pasitarkite su gydytoju arba vaistininku. Dėl atsargumo patariama nevartoti tazimelteono nėštumo metu. Jeigu jūs pastotumėte vartodama HETLIOZ, nedelsdama pasitarkite su savo gydytoju, nes nėščiosioms ir žindyvėms vartoti HETLIOZ nerekomenduojama.

HETLIOZ sudėtyje yra laktozės

Jeigu gydytojas Jums yra sakęs, kad netoleruojate kokių nors angliavandenių, kreipkitės į jį prieš vartodami vartoti šį vaistą,

HETLIOZ sudėtyje yra oranžinio geltonojo S (E110)

Pasakykite gydytojui, jeigu esate alergiški oranžiniam geltonajam S (E110). HETLIOZ sudėtyje yra oranžinio geltonojo S (E110), kuris gali sukelti alerginių reakcijų.

HETLIOZ sudėtyje yra natrio

Šio vaisto kapsulėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

3. Kaip vartoti HETLIOZ

Visada vartokite šį vaistą tiksliai kaip nurodė gydytojas arba vaistininkas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

Kiek vaisto vartoti

Rekomenduojama dozė yra viena kapsulė, vartojama kiekvieną vakarą, likus valandai iki miego. Pasistenkite vaistą vartoti tuo pačiu metu kiekvieną vakarą. Dėl individualių kiekvieno asmens organizmo ritmų skirtumų jums pasireiškiantys simptomai gali palengvėti tik po kelių gydymo savaitių ar mėnesių. Todėl prieš vertindamas, ar HETLIOZ yra veiksmingas gydant jūsų sveikatos sutrikimą, gydytojas gali paprašyti šį vaistą vartoti iki 3 mėnesių.

HETLIOZ vartojimas

- Šis vaistas vartojamas per burną.
- Reikia nuryti visą kapsulę, jos nekramčius.
- HETLIOZ geriausia vartoti nevalgius, nes maistas gali sumažinti organizme įsisavinamo vaisto kiekį. Jeigu prieš pat laiką, kai jūs paprastai vartojate šį vaistą, suvalgytumėte riebų patiekalą, prieš vartojant HETLIOZ geriausia palaukti 2 valandas.

- Norėdami atidaryti buteliuką, spustelėkite gaubtelį ir pasukite jį pagal laikrodžio rodyklę.

Ką daryti pavartojus per didelę HETLIOZ dozę?

Atsitiktinai pavartojus didesnę nei gydytojo rekomenduota HETLIOZ dozę, reikia iš karto kreiptis į savo gydytoją arba susisiekti ir pasikonsultuoti su artimiausia ligonine. Turėkite buteliuką su savimi, kad galėtumėte lengvai paaiškinti, kokio vaisto pavartojote.

Pamiršus pavartoti HETLIOZ

- Praleiskite pamirštą dozę. Išgerkite kitą dozę įprastu laiku kitą dieną. Negalima vartoti dvigubos dozės.

Nustojus vartoti HETLIOZ

Nenustokite vartoti HETLIOZ, nepasitarę su savo gydytoju.

- Jeigu nevirtosite HETLIOZ kiekvieną vakarą, organizmo ritmai vėl išsiderins ir nebesutaps su įprastu 24 val. dienos ir nakties ciklu. Tai reiškia, kad simptomai atsinaujins.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms. Vartojant šį vaistą, gali pasireikšti toliau nurodyti šalutiniai reiškiniai.

Labai dažni: gali pasireikšti daugiau kaip 1 žmogui iš 10

- galvos skausmas

Dažni: gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 iš 10

- pakitę miego ypatumai
- nemiga
- galvos svaigimas
- džiūstanti burna
- nuovargis
- virškinimo sutrikimas
- pilvo skausmas
- kepenų veiklos pokyčius rodantys kraujo tyrimų rezultatai (alanino aminotransferazės kiekis)
- neįprasti sapnai
- mieguistumas

Nedažni: gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 žmogui iš 100

- neįprastas arba pakitęs skonio pojūtis
- kepenų veiklos pokyčius rodantys kraujo tyrimų rezultatai (aspartato aminotransferazės ir gama-gliutamil transferazės kiekis)
- gausėnis šlapinimasis dienos metu
- košmarai
- spengimas ausyse
- miglotas mąstymas

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą

5. Kaip laikyti HETLIOZ

- Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.
- Ant buteliuko ir dėžutės po „Tinka iki“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.
- Šio vaisto laikymui specialių temperatūros sąlygų nereikalaujama.
- Laikyti gamintojo pakuotėje ir buteliuką laikyti sandarų, kad vaistas būtų apsaugotas nuo drėgmės ir šviesos.
- Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

HETLIOZ sudėtis

- Veiklioji medžiaga yra tazimelteonas. Kiekvienoje kietojoje kapsulėje yra 20 mg tazimelteono.
- Pagalbinės medžiagos yra bevandenė laktozė, mikrokristalinė celiuliozė, kroskarmeliozės natrio druska, bevandenis koloidinis silicio dioksidas ir magnio stearatas.
- Kietosios kapsulės apvalkalas sudarytas iš želatinos, titano dioksido, brilantinio mėlynojo FCF, eritrozino ir oranžinio geltonojo S (E 110).
- Baltojo spausdinimo rašalo sudėtyje yra šelako, propilenglikolio, natrio hidroksido, povidono ir titano dioksido (E171).

HETLIOZ išvaizda ir kiekis pakuotėje

HETLIOZ yra tamsiai mėlynos matinės kietosios kapsulės, ant kurių baltu rašalu užrašyta „VANDA 20 mg“. Kiekvienas buteliukas uždengtas vaikų sunkiai atidaromu dangteliu ir jame yra 30 kietųjų kapsulių.

Registruotojas

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

Gamintojas

AcertiPharma B.V.
Boschstraat 51
4811 GC Breda
Nyderlandai

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą:

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.
Тел: +49 (0)30 800 98845

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

Vanda Pharmaceuticals Netherlands B.V.

Malta

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

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 (Šiaurės Airija)

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

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas

Kiti informacijos šaltiniai

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje:

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